

Г.Н. ГИЛЬДЕЕВА¹, д.ф.н., Ю.В. ПОДПРУЖНИКОВ², д.ф.н., В.Н. ШЕСТАКОВ

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² Национальный фармацевтический университет, Украина

³ ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик»

10.21518 / 1561-5936-2018-6-46-49

Основные нарушения, выявленные российским GMP-инспектором

С апреля 2016 г. Министерство промышленности и торговли РФ проводит инспекции зарубежных фармацевтических производств: иностранные предприятия проверяются на соответствие российским стандартам надлежащей производственной практики (GMP). Инспектирование – ключевой элемент при оценке соответствия фармацевтических предприятий требованиям GMP. Практически каждая инспекция выявляет несоответствия или нарушения, которые фиксируются в отчете об инспектировании и служат основой для регуляторных действий, таких как решение о выдаче сертификата GMP или об отказе в его выдаче, распоряжение об устранении несоответствий/нарушений, приостановлении или аннулировании лицензии, регистрационного удостоверения, запрещении производства и т.д.

ВВЕДЕНИЕ

Европейские инспекторы GMP, а также уполномоченные органы, входящие в PIC/S, делят несоответствия на три уровня по степени их значимости, т.е. тяжести нарушения:

- ◆ критические;
- ◆ существенные;
- ◆ прочие.

Аналогичная классификация рекомендована ВОЗ [1–3], такой же подход предполагается использовать в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [4]. В России принципы классификации совпадают с признанным во всем мире подходом – нарушения делятся на критические, существенные и несущественные (утверждены приказом Минпромторга) [5].

Критическим является нарушение или несоответствие, которое приводит или может привести

к производству лекарственного препарата, способного причинить вред здоровью, создать угрозу жизни человека.

Ключевые слова:

GMP-инспекция, ЕАЭС

Существенным считается нарушение, которое:

- ◆ позволяет произвести некачественный препарат, не создающий угрозу здоровью и жизни человека,
 - ◆ является несоответствием требованиям регистрационного досье на лекарственный препарат,
 - ◆ представляет собой совокупность нескольких несущественных нарушений, но вместе они являются существенным нарушением и должны расцениваться как таковое.
- Наименее опасное прочее несоответствие – это несоответствие, которое

SUMMARY

Keywords: GMP-inspection, EAEU.

The Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation has been carrying out inspections of the foreign pharmaceutical manufacturers since April 2016. The inspectorate checks the foreign manufacturer's compliance with the Russian standards of Good Manufacturing Practice (GMP). Inspection is a key element in assessing the compliance of pharmaceutical manufacturers with GMP requirements. Nearly all the inspections identify discrepancies or violations that are documented in the inspection report and serve as a basis for taking regulatory actions such as the decision to issue a GMP-certificate or refuse to issue it, an order to eliminate discrepancies /violations, suspend or cancel a license, a marketing authorization, prohibition of manufacture, etc.

G.N. GILDEEVA¹, Ph.D., Yu.V. PODPRUZHNIKOV², Ph.D., V.N. SHESTAKOV,

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² National Pharmaceutical University, Ukraine

³ State Institute of Drugs and Good Practices

THE MAIN DEFICIENCIES IDENTIFIED DURING GMP-INSPECTIONS BY THE RUSSIAN INSPECTORATE

ТАБЛИЦА Критерии критичности несоответствий, выявленных в ходе GMP-инспекций			
EMA/PIC/S	РФ	ЕАЭС	Канада
Критическое несоответствие			
Несоответствие, которое привело или может привести к значительному риску получения продукции, опасной для человека или животного, или продукции, которая может привести к накоплению опасных компонентов в организме животного, используемого для получения пищевых продуктов	Нарушение (несоответствие) требований Правил надлежащей производственной практики или требований регистрационного досье на лекарственное средство для медицинского применения, которое привело или может привести к производству некачественного лекарственного средства для медицинского применения, которое причинило или может причинить вред здоровью или жизни человека	Несоответствие, которое вызывает или приводит к существенному риску возможности производства лекарственного средства, опасного для здоровья и жизни человека	Несоответствие, которое может повлечь за собой получение продукции несоответствующего качества или продукции, представляющей непосредственный или скрытый риск для здоровья, а также несоответствие, включающее в себя фальсификацию продукции или данных
Существенное несоответствие			
Некритическое нарушение, которое привело или может привести к получению продукции, несоответствующей требованиям регистрационного досье, или <ul style="list-style-type: none"> • которое свидетельствует о существенном нарушении требований GMP ЕС; • которое свидетельствует о существенном нарушении требований производственной лицензии (для стран ЕС); • которое свидетельствует о нарушении надлежащих процедур по выпуску продукции (для стран ЕС) или невыполнении уполномоченным лицом его прямых обязанностей; • совокупность нескольких «прочих» несоответствий, которые сами по себе не являются существенными, но в совокупности могут являться «существенным» 	Нарушение (несоответствие) требований Правил надлежащей производственной практики, которое привело или может привести к производству некачественного лекарственного средства для медицинского применения, которое не может причинить вреда здоровью или жизни человека, или нарушение (несоответствие) требований регистрационного досье на лекарственное средство для медицинского применения, или совокупность нескольких несущественных нарушений (несоответствий), ни одно из которых не может быть классифицировано как существенное, но которые в совокупности являются существенным нарушением (несоответствием) и должны толковаться как существенное нарушение (несоответствие)	Несоответствие, которое не может классифицироваться как критическое, но: <ul style="list-style-type: none"> • привело к производству или может привести к производству лекарственного средства, не соответствующего документам регистрационного досье данного лекарственного препарата; • указывает на существенное отклонение от Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза; • указывает на существенное отклонение от требований иных актов законодательства в сфере обращения лекарственных средств; • указывает на неспособность инспектируемого субъекта осуществлять серийный выпуск лекарственных препаратов однородного качества или неспособность уполномоченного лица инспектируемого субъекта выполнять свои должностные обязанности; • комбинация несоответствий, ни одно из которых само по себе не является существенным, но которые в совокупности представляют существенное несоответствие и должны объясняться и фиксироваться в качестве такового 	Нарушение, способное привести к получению продукции, не соответствующей требованиям регистрационного досье

ТАБЛИЦА > (окончание) Критерии критичности несоответствий, выявленных в ходе GMP-инспекций

EMA/PIC/S	РФ	ЕАЭС	Канада
Прочее несоответствие			
Несоответствие, которое не может быть классифицировано как критическое или существенное, но которое свидетельствует об отклонении от требований надлежащей производственной практики. Несоответствие может быть «прочим» ввиду его незначительности или ввиду недостаточности информации для того, чтобы присвоить ему классификацию «критического» или «существенного»	Нарушение (несоответствие) требований Правил надлежащей производственной практики, которые не отнесены ни к критическим, ни к существенным нарушениям	Несоответствие, которое не может классифицироваться как критическое или существенное, но указывает на отклонение от требований Правил надлежащей производственной практики, утверждаемых Евразийской экономической комиссией	Несоответствие, не являющееся критическим либо существенным, но которое свидетельствует об отклонении от требований надлежащей производственной практики

не относится ни к критическим, ни к существенным отклонениям, но указывает на нарушение определенных требований GMP.

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ ИНСПЕКТИРОВАНИИ

Инспектирование иностранных производителей российским инспектором началось в апреле 2016 г. [6]. Первым успешно прошло российскую инспекцию и получило российский сертификат GMP ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия [7].

Всего за два года, с мая 2016 г. по май 2018 г., российским инспектором было выдано 746 положительных заключений о соответствии зарубежных производителей требованиям Надлежащей производственной практики. Но несмотря на 25-летний опыт применения стандартов GMP в Европе, российскими инспекторами было выявлено около 9000 несоответствий (2500 критических, 3000 существенных и 3500 несущественных). В настоящее время российское законодательство не имеет однозначно трактуемого определения критического, серьезного и несерьезного замечания, так же как не установлено и допустимое количество замечаний каждой категории. Еще одной сложностью, с которой сталкиваются зарубежные производители при оценке

замечаний, является различие критериев критичности, принятых в разных странах. Проанализировав законодательство разных стран в области GMP, можно сформировать следующие критерии критичности (табл.).

Однако практический опыт российских инспекторов ГИЛС и НП уже позволяет выявить общие тенденции.

Примеры критических и существенных несоответствий, выявляемых в ходе инспектирования [8]:

- ◆ выпуск лекарственного препарата с нарушением требований регистрационного досье (например, выпуск препарата на рынок на основании результатов анализа нерасфасованной (балк-) продукции);

- ◆ несоответствие методик, используемых производителем для контроля качества готовой продукции, методикам, указанным в нормативной документации (НД) и регистрационном досье на лекарственный препарат. Чаще всего производитель использует аналитические методики Европейской и Американской фармакопей вместо указанных в НД методик ГФ 13;

- ◆ отсутствие предусмотренных изолированных зон для хранения забракованной/отозванной продукции, а также забракованного сырья и вспомогательных материалов (в т. ч. и для полностью

компьютеризированных систем хранения);

- ◆ отсутствие прослеживаемости количества уничтоженных в процессе производства печатных упаковочных материалов с нанесенной на них переменной информацией;

- ◆ отсутствие контроля микробиологической чистоты первичных упаковочных материалов (производство нестерильных твердых лекарственных форм) при отсутствии посерийного контроля готовой продукции по данному показателю;

- ◆ несоблюдение требований нормативной документации на зарегистрированное лекарственное средство к условиям хранения на складе готовой продукции (например, требование «сухого» места в ГФ 13);

- ◆ отсутствие подтверждения (валидации) интервалов времени между окончанием технологического процесса и очисткой производственного оборудования, а также между проведенной очисткой и началом следующего процесса (clean hold time/dirty hold time).

Чтобы свести к минимуму риски отказа в получении российского сертификата GMP, перед инспектированием многие производители проводят преаудит с приглашением независимого GMP-специалиста и приводят аналитическую документацию на препараты, производимые для российского рынка,

в соответствие требованиям российской нормативной документации. Эта процедура позволяет производителям сэкономить время и деньги, ведь в случае получения отрицательного заключения уплаченные пошлины не возвращаются и необходимо собирать весь пакет документов для подачи нового заявления.

Что делать, если получены критические замечания?

Если зарубежный производитель относится к инспекции серьезно и ответственно, при выявлении замечаний в ходе инспекции и в процессе подготовки отчета он имеет возможность представить план предупреждающе-корректирующих действий (т.н. CAPA), и в том случае, если замечания могут быть устранены этими действиями, они снимаются. При этом, если замечания касались документов, повторный выезд инспектора не потребует (например, на момент инспекции производитель не смог представить какие-то документы или потребовалось внести изменения в регистрационное досье). А в случае возникновения технических замечаний (например, относительно системы водоподготовки или воздухоочистки) повторный выезд инспектора может потребоваться после устранения выявленных нарушений.

Все вышесказанное относится не только к производителям готовых лекарственных средств, но и к производителям фармацевтических субстанций. Если субстанция подается на экспертизу с целью включения в государственный Реестр лекарственных средств Российской Федерации, ее производитель тоже должен пройти GMP-инспекцию.

Если же субстанция входит в состав лекарственного препарата, ее качество является зоной ответственности производителя лекарственного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармацевтическая отрасль сегодня является одной из самых успешных в российской экономике. Итоги ее работы в 2017 г. обсуждались на главной деловой встрече года – XIII Международной конференции «Фармацевтический бизнес в России: перспективный сценарий развития фармацевтического рынка на 2018 год», которая прошла 20 февраля 2018 г. в Москве. Заместитель министра промышленности и торговли Российской Федерации С.А. Цыб стал гостем конференции и поделился с ее участниками результатами реализации курса «Фарма-2020». «Необходимы большие изменения, мы

постоянно открываем новые горизонты, – подчеркнул Сергей Анатольевич. – Сегодня идет формирование рабочих групп для обсуждения приоритетов в развитии отрасли до 2030 года. В министерстве открыты к диалогу и всячески поддерживают процесс импортозамещения, потому что основной приоритет – поддержка собственных разработок и создание дополнительных мер стимулирования российских продуктов». В этих условиях скорейшее получение российского сертификата GMP становится для фармацевтических компаний необходимым условием успешной работы в России и странах ЕАЭС. Чем раньше производитель получит положительное заключение российского инспектора, тем больше у него шансов не только сохранить, но и увеличить долю своего присутствия на этом рынке.



ИСТОЧНИКИ

1. EMA/572454/2014 Rev.17. GMP Inspection Report – Union Format. P.175-178. <http://www.ema.europa.eu/>.
2. PI 013-3. Standard operating procedure PIC/S Inspection Report format. Annex. 1. PIC/S 25 September 2007. <http://picscheme.org/>.
3. Guidance on Good Manufacturing Practices: inspection report. WHO Technical Report Series, No 996, 2016 Annex 4. <http://who.int>.
4. Правила проведения фармацевтических инспекций. Официальный веб-сайт Евразийской экономической комиссии. <http://eurasiancommission.org>.
5. Приказ Минпромторга России от 04.02.2016 №261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям

правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя лекарственных средств для медицинского применения на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики». 6. Шестаков В.Н., Подпрудников Ю.В. Что такое хорошо и что такое плохо в фармацевтическом производстве. М., 2017. 180 с. 7. URL: http://minpromtorg.gov.ru/docs/#!reestr_zaklyucheniy_gmp. 8. URL: <http://pharmacopoeia.ru/klassifikatsiya-zamechanij-pri-provedenii-rossijskoj-gmp-inspektsii/>.

«Фармасинтез» начинает строительство завода по производству фарм субстанций

Фармацевтическая компания «Фармасинтез» приступила к строительству предприятия по производству фармацевтических субстанций на территории моногорода Усолье-Сибирское. По информации портала правительства Иркутской области, инвестиции в завод оцениваются в 10 млрд руб., это крупнейший проект АО «Фармасинтез». Запуск производства на предприятии

запланирован на 2021 год, на полную мощность оно должно выйти к 2025 году. Помимо завода фармацевтических субстанций, «Фармасинтез» планирует открыть в Усолье-Сибирском еще несколько производств, в том числе по выпуску готовых лекарственных средств. Все они будут объединены в фармацевтический технопарк с административными зданиями, лабораториями, научным центром, цехом опытного производства, общей технологической, коммунальной и транспортной инфраструктурой.