

УДК: 615.456

Внедрение и поддержание системами контроля PIC/S и ЕАЭС гармонизированных стандартов GMP качества производства стерильных лекарственных средств

©2020. А.В. Басевич¹, И.Е. Каухова¹, А.А. Кодаш¹, Т.А. Биткина¹,
Е.М. Смирнова¹, В.И. Степченков²

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

* e-mail: anna.basevich@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 02.05.2020 г.

После доработки 20.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

В работе проведен анализ соответствия правилам GMP требований в двух руководящих документах в категории «для промышленности»: действующего Приложения №1 к Правилам надлежащей практики Евразийского экономического союза и обсуждаемого в настоящее время проекта Приложения 1 PIC/S GMP (2-й консультационный документ по пересмотру Приложения 1 (производство стерильных лекарственных средств)). Сравнительная оценка проводилась на основе анализа выявленных рисков CCS. Проведена их качественная оценка.

При анализе изменений относительно действующей версии, вносимых проектом нового Приложения 1 PIC/S GMP, было выявлено наличие существенных различий во всех разделах документа. Введены общие принципы применительно к производству стерильных продуктов. Выделены специфические требования к стерильным продуктам. Имеются изменения, касающиеся производства, отмечены специфические технологии и так далее. Обсуждаются подходы, которые должны быть приняты для гармонизации действующих требований правилам GMP к качеству производства стерильных лекарственных средств.

Исследование подтвердило, что расхождение в требованиях документов неминуемо приведет к рискам для качества. Отсюда возникает потребность гармонизации стандартов, изложенных в документах, что позволит реализовать требования к производству.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: GMP; PIC/S; производство лекарственных средств; оснащение производства; чистые помещения; анализ рисков; управление рисками для качества; сравнительная оценка; метод наблюдений; метод сравнительной оценки; идентифицированные различия; контроль контаминаций

DOI: 10.17816/phf33976/2713-153X-2020-2-2-08-19

СОКРАЩЕНИЯ:

ЕС – Европейский союз;

PIC/S – Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (схема сотрудничества в области фармацевтических инспекций);

GMP – good manufacturing practice (надлежащая производственная практика);

ЕАЭС – Евразийский экономический союз;

ГИЛС и НП – Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик;

QRM – Quality Risk Management (управление рисками качества);

CCS – Contamination Control Strategy (Стратегии контроля контаминации);

K/D/C/B/A – уровни классов чистоты помещений;

ISO – International Organization for Standardization (Международная организация по стандартизации);

ГОСТ ИСО – государственный стандарт Международной организации по стандартизации;

SIP – система безразборной стерилизации;

Правила – Приложение №1 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в странах ЕС и PIC/S после активного обсуждения проекта новой редакции Приложения 1 PIC/S GMP (2-й консультационный документ по пересмотру Приложения 1 (производство стерильных лекарственных средств)) [1–4] проводятся мероприятия по анализу рисков для качества, возникающих на предприятиях – производителях лекарственных средств в случае введения данной версии документа в действие.

Россия входит в единое интегрированное экономическое пространство в рамках ЕАЭС, на котором с 2021 года будут действовать только Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза [5]. При этом еще в 2017 году Министерство промышленности и торговли РФ подало заявку на вступление страны в PIC/S по процедуре pre-accession (предварительной оценки возможности вступления). Это подразумевает принятие и согласие с требованиями GMP PIC/S [6–8]. Такие же заявки были поданы Киргизией, Казахстаном, Республикой Беларусь, Арменией в период с 2016 по 2019 год.

13 ноября 2019 года в Японии состоялось заседание комитета PIC/S, в котором приняли участие представители Минпромторга России, ФБУ «ГИЛС и НП» Минпромторга России и ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора. На нем была дана положительная оценка предварительной заявки [9]. В настоящий момент при Минпромторге сформирована рабочая группа, готовящая заявку на полноценное членство.

Необходимость внесения изменений в действующее Приложение 1 PIC/S была обоснована внедрением в практику подготовки производственных помещений новых стратегий по очистке и дезинфекции помещений, требований к персоналу, мониторингу производственной зоны [3, 4]. Использование новых подходов носило рекомендательный характер, что не устраивало регулятора.

Ключевые изменения в Приложении 1 PIC/S направлены на введение новых разделов, принципов QRM. Добавлена детализация ряда предыдущих разделов, что станет поводом для пересмотра текущей системы качества на каждом предприятии, занятом производством стерильных лекарственных средств [10–18].

В связи с тем, что близится окончательное присоединение РФ к PIC/S, важно предпринять превентивные действия по выявлению несоответствий текущих практик и системы организации производства тем требованиям, которые изложены в проекте приложения [19–21].

Важность управления рисками качества (Quality Risk Management, QRM) особенно подчеркивается в изучаемом документе. Повсеместное применение руководств ICH Q9 и Q10, разработка Стратегии контроля контаминации (Contamination Control Strategy, CCS) в рамках QRM – эти элементы системы обеспечения качества впервые находят отражение в проекте нового приложения [22].

Проект содержит 269 положений, из которых, по крайней мере, 100 являются новыми [23]. Изучение новой редакции Приложения 1 PIC/S GMP и последствий его введения

продолжается с момента опубликования проекта на официальных сайтах PIC/S и ЕМА [24–26].

Фармацевтическая промышленность государств – членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС) поддерживает высокие стандарты управления качеством при разработке, производстве и контроле лекарственных средств, что отражено в Правилах надлежащей практики Евразийского экономического союза. Часть 1 Правил содержит принципы, применимые при производстве лекарственных препаратов. В общих чертах излагается фундаментальная концепция управления качеством. В дополнение к основному содержанию, изложенному в части 1, Правила включают ряд приложений, детализирующих требования к отдельным видам деятельности.

В нашем исследовании сравниваются требования четырех разделов двух руководящих документов: Приложения №1 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (требования к производству лекарственных средств) и проекта Приложения 1 PIC/S GMP (2-й консультационный документ по пересмотру Приложения 1 (производство стерильных лекарственных средств)).

Показана критичность расхождений для внедрения документов на фармацевтических производствах. Даны пояснения о характере требуемых изменений.

Также мы учитывали, что Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза не устанавливают детальные методы определения чистоты воздуха, поверхностей и т. п. по микроорганизмам и частицам. Дополнительную информацию можно получить из других нормативных и технических документов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа содержания приложений нами использован метод наблюдений и метод сравнительной оценки требований изучаемых документов [27]. Проводилось сравнение требований проекта Приложения 1 PIC/S GMP с аналогичными требованиями действующего Приложения 1 PIC/S GMP и Приложения №1 Правил.

Разработана качественная оценка идентифицированных различий:

- Negligible // Незначительное изменение – пункт проекта является полной копией аналогичного пункта текущей версии или его перефразированным вариантом; действия по обеспечению соответствия данному требованию не потребуются для большинства производственных площадок, выполняющих требования актуального Приложения 1.
- Minor // Небольшое изменение – пункту проекта соответствует большинство производственных площадок, выполняющих требования актуального Приложения 1, или усилия для приведения производства в соответствие являются минимальными.
- Moderate // Умеренное изменение – большому числу производственных площадок необходимо приложить усилия (от средних до существенных) для обеспечения соответствия данному пункту проекта Приложения 1.

• Significant // Существенное изменение – абсолютному большинству производителей необходимо приложить значительные усилия для обеспечения соответствия данному пункту Приложения 1.

Для применения классификации вводится допущение, что абсолютное большинство производителей стерильных лекарственных средств имеют высокую степень соответствия стандартам GMP и полностью соответствуют требованиям актуальной версии Приложения 1.

При проведении оценки критичности изменений для организации производственного процесса вводится следующая классификация количества затрачиваемых усилий:

- Минимальные усилия – необходимость обновления, актуализации или разработки документации.
- Средние и существенные усилия – необходимость разработки систем (например, система мониторинга и формирования трендов по отказам в работе оборудования) и/или приобретения/модернизации оборудования и производственной площадки в целом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для сравнения требований Приложения №1 Правил и проекта Приложения 1 PIC/S GMP составлены таблицы сопоставления. Принцип отнесения пункта проекта к той или иной категории основывается на том, насколько сильное влияние оно оказывает на соответствие производства стандартам GMP.

Новая редакция Приложения 1 PIC/S GMP в разделе «Фармацевтическая система» [28] рекомендует рассматривать все изменения в производстве лекарственных средств в соответствии с разрабатываемой на основе анализа рисков CCS.

Далее приводится сравнение материалов разделов Приложения 1 PIC/S (раздел 4 «Помещения»; раздел 5 «Оборудование»; раздел 6 «Коммунальные услуги» и раздел 7 «Персонал») соответствующим разделам Приложения №1 Правил в виде таблиц с пояснениями.

Раздел 4 «Помещения»

Пункт 4.1 (табл. 1.1) устанавливает более конкретные требования к обслуживанию стоков в помещениях, чистоты ниже, чем классы А и В. Следует регулярно очищать

и дезинфицировать сифоны и гидрозатворы, служащие средствами предотвращения контаминации помещения обратным потоком.

Пункты 4.9 и 4.10 (табл. 1.2) содержат множество новых требований к дизайну, обслуживанию и эксплуатации грузовых шлюзов и шлюзов для персонала. Основные отличия от аналогичного пункта (п. 58) действующей версии заключаются в следующем:

1. Должно отдаваться предпочтение раздельным шлюзам для входа и выхода.
2. Акцент делается на соблюдении принципа «каскадности» шлюзов для персонала – K/D/C/B/A.
3. Только материалы и оборудование, участвовавшие в первоначальной квалификации помещений класса чистоты В и А, должны использоваться в этих помещениях. Использование других материалов и оборудования должно сводиться к минимуму и осуществляться по разработанной для этих случаев процедуре.
4. Содержится требование применения системы блокировки второй двери в шлюзах, ведущих в помещения класса чистоты В и А, и, по крайней мере, системы звукового и визуального оповещения в шлюзах, ведущих в помещения класса чистоты D и C.

Введение данного пункта приведет не только к переработке стандартных операционных процедур по подготовке персонала и допуску его в чистые помещения, но и повлечет модернизацию грузовых и пассажирских шлюзов. А для большинства предприятий необходимой будет реорганизация шлюзов для персонала.

В соответствии с п. 4.13 (табл. 1.3) новой версии, аварийное оповещение должно срабатывать не только в случае выхода из строя системы вентиляции, но и в случае снижения перепада давления ниже установленного предела.

В совокупности п. 4.19 и п. 4.20 (табл. 1.4) проекта устанавливают необходимость определения класса чистоты среды, окружающей изолятор, на основании вида изолятора, режима его деконтаминации и типа производственного процесса, осуществляемого в изоляторе. Таким образом, класс чистоты D не может быть выбран в качестве окружающей среды изолятора по умолчанию, как это позволяет актуальная версия Приложения 1. Данный пункт вносит ясность и однозначность в действующие требования.

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 1
Table of comparison, section 4 “Premises”, fragment 1

Табл. 1.1.

Table 1.1.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.1	Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах класса А и В. В других зонах необходимо предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). Стоки в полу в чистых комнатах с более низким классом чистоты необходимо обеспечить сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока, а также регулярно чистить и дезинфицировать. (Здесь и далее перевод с англ. – редакции)	Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах класса А и В, используемых для асептического производства. В других зонах необходимо предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). Стоки в полу в чистых комнатах с более низким классом чистоты должны быть обеспечены сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока.	Minor // Небольшое изменение

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 2
Table of comparison, section 4 "Premises", fragment 2

Табл. 1.2.
Table 1.2.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.9	<p>Комнаты для переодевания должны быть оснащены воздушными шлюзами с целью предотвращения смешения воздуха разных рабочих зон и контаминации перемещаемых объектов при переходе персонала между зонами с разными классами чистоты. Как правило, используются раздельные воздушные шлюзы для персонала и материалов, выходящих из контролируемой среды. При этом происходит обработка поверхностей сильным потоком предварительно очищенного воздуха. Зона перед выходом из помещения для переодевания в оснащённом состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые зоны и выхода из них целесообразно иметь отдельные комнаты (помещения) для переодевания.</p> <p>а) Воздушные шлюзы для персонала. Следует соблюдать каскадность классов чистоты (D/C/B/A). Как правило, устройства для мытья рук должны быть только в начале комнат для переодевания.</p> <p>б) Воздушные шлюзы для материалов (используются для обработки материалов и оборудования). Не следует выходить из комнаты для переодевания без обработки потоком очищенного воздуха. Необходимо предусмотреть все возможные риски загрязнения (поступающим воздухом или материалом) и соответствующие действия при их обнаружении.</p> <p>При переходе персонала через воздушные шлюзы в зоны классов А и В допускается пронос материалов и оборудования, включенных в перечень допустимых для данных классов. Материалы и оборудование иных классов недопустимы.</p> <p>Следует регистрировать все случаи переноса материалов или оборудования из помещения класса А в помещение класса В для поддержания целостности асептического ядра воздушного шлюза класса А.</p> <p>Пронос незарегистрированных предметов должен происходить только в исключительных случаях. Производителю следует провести анализ факторов риска и выстроить стратегию их снижения, включая режим непрерывного мониторинга среды и системы контроля стерилизации в соответствии со стандартами обеспечения качества.</p> <p>Перемещение материалов и объектов из неклассифицированных чистых помещений в помещения класса С следует выполнять в соответствии с принципом «качество, надежность, ремонтпригодность», при этом очистка и дезинфекция должны проходить с учетом всех рисков.</p>	<p>Комнаты для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и должны использоваться для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и, таким образом, сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно обтекаться отфильтрованным воздухом. Зона перед выходом из комнаты (помещения) для переодевания в оснащённом состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые зоны и выхода из них целесообразно иметь отдельные комнаты (помещения) для переодевания. Как правило, устройства для мытья рук должны быть только в начале комнаты для переодевания.</p>	Significant // Существенное изменение
4.10	<p>Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. В воздушных шлюзах, ведущих в помещения классов чистоты А и В, следует устанавливать систему блокировки второй двери; в помещениях классов С и D – по крайней мере, системы звукового и визуального оповещения. Система задержки открывания дверей должна быть использована в местах поддержания разделения зон разных классов чистоты.</p>	<p>Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения одновременного открывания более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и (или) звукового предупреждения.</p>	Moderate // Умеренное изменение

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 3
Table of comparison, section 4 “Premises”, fragment 3

Табл. 1.3.
Table 1.3.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.13	Система аварийного оповещения об отказе системы вентиляции должна быть установлена. Для контроля перепадов давления следует установить датчики. Все случаи перепадов давления должны быть зарегистрированы или оформлены документально.	Должна быть предусмотрена система аварийного оповещения об отказе системы вентиляции. Если разница в давлении между двумя помещениями является критичной, между ними необходимо установить датчики перепада давления. Значения перепада давления необходимо регулярно записывать или оформлять документально иным способом.	Moderate // Умеренное изменение

Пункт 4.21 (табл. 1.5) проекта конкретизирует частоту проверки системы «перчатка-рукав» и других частей изолятора и, вместо неопределенной формулировки «частые испытания герметичности», предписывает установить и задокументировать частоту проверок. Кроме того, в п. 5.21 приведены минимальный интервал осуществления проверок (как минимум, на начало и конец каждой партии) и требование проверять целостность системы после каждого вмешательства, которое могло вызвать ее нарушение.

Период проведения повторной квалификации чистых помещений (п. 4.29, табл. 1.6) на данный момент уже принят большинством предприятий ввиду внесения изменений в требования к чистым помещениям в системе ISO и, как следствие, в ГОСТ ИСО 14644 [29–33] (внесение изменений в требования национальных стандартов осуществляется в настоящее время). Однако в данном документе частота устанавливается лишь для контроля концентрации аэрозольных частиц. В соответствии с пунктом проекта, частота реквалификации

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 4
Table of comparison, section 4 “Premises”, fragment 4

Табл. 1.4.
Table 1.4.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.19	Среда, окружающая открытые изоляторы с положительным давлением и закрытые изоляторы, дезинфицируемые спoricidным средством, должна соответствовать, по крайней мере, классу чистоты D. Санитарную обработку этой среды следует учитывать при оценке рисков загрязнения и создания стратегии контроля за ней.	Требования к чистоте воздуха в среде, окружающей изолятор, зависят от конструкции изолятора и его назначения. Чистоту этой среды необходимо контролировать, и для асептического производства она должна соответствовать, по крайней мере, классу чистоты D.	Moderate // Умеренное изменение
4.20	Класс чистоты окружающей изолятор среды зависит от его вида, режима деконтаминации и типа производственного процесса.	Отсутствует в действующей версии	Minor // Небольшое изменение

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 5
Table of comparison, section 4 “Premises”, fragment 5

Табл. 1.5.
Table 1.5.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.21	Система «перчатка-рукав» и другие части изолятора изготовлены из материалов, устойчивых к проколам и протеканиям. Используемые материалы должны обладать хорошей механической и химической стойкостью. Проверки герметичности изолятора и его частей следует выполнять визуальными, механическими и физическими методами. Проверки должны осуществляться в определенные периоды, как минимум на начало и конец каждой партии и после каждого вмешательства, которое могло повлиять на целостность системы.	Необходимо проводить непрерывный мониторинг, включающий в себя частые испытания герметичности изолятора и узлов «перчатки-рукава».	Significant // Существенное изменение

Таблица сравнений, раздел 4 «Помещения», фрагмент 6
Table of comparison, section 4 "Premises", fragment 6

Табл. 1.6.
Table 1.6.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
4.29	Чистые помещения подлежат повторной квалификации при внесении изменений в оборудование или процессы производства в соответствии с принципом «качество, надежность, ремонтпригодность». В помещениях класса чистоты А и В максимальный интервал реквалификации составляет 6 месяцев. В помещениях класса чистоты С и D – 12 месяцев.	Отсутствует в действующей версии	Moderate // Умеренное изменение

должна быть обоснована с точки зрения анализа рисков качества, а минимальный интервал проведения квалификации составляет 6 и 12 месяцев для помещений классов чистоты В/А и D/С соответственно.

Раздел 5 «Оборудование»

Пунктом 5.2 (табл. 2.1) вводятся требования к мониторингу работы оборудования. Нештатные ситуации должны быть формально рассмотрены и оценены, следует формировать тренды по неполадкам в работе оборудования.

В п. 5.9 (табл. 2.2) проекта содержится важное требование к применяемым для квалификации чистых помещений счетчикам частиц: данные приборы должны пройти квалификацию. Удалено избыточное пояснение, почему не следует применять дистанционные системы отбора проб.

Раздел 6 «Коммунальные услуги»

Пункт 6.4 (табл. 3.1) вводит требование регулярной оценки состояния инженерных систем производственной площадки. Данная оценка должна быть основана на сформированной в тренды информации о критических параметрах инженерных систем.

Пункт 6.7 (табл. 3.2) актуальной версии Приложения 1 PIC/S GMP разделен в проекте приложения на два пункта, акцентирующих внимание на разные аспекты водоподготовки.

Основные дополнения содержатся в пункте 6.8. Здесь даны конкретные указания по производству воды для инъекций:

1. Вода для инъекций (ВДИ) должна производиться из воды очищенной (ВО).

Таблица сравнений, раздел 5 «Оборудование», фрагмент 1
Table of comparison, section 5 "Equipment", fragment 1

Табл. 2.1.
Table 2.1.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
5.2	Во время квалификации следует определить требования к мониторингу работы оборудования. Нештатные ситуации должны быть формально рассмотрены и оценены, следует формировать тренды по неполадкам в работе оборудования.	Отсутствует в действующей версии	Moderate // Умеренное изменение

Таблица сравнений, раздел 5 «Оборудование», фрагмент 2
Table of comparison, section 5 "Equipment", fragment 2

Табл. 2.2.
Table 2.2.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
5.9	Счетчики частиц следует квалифицировать (в том числе пробоотборные трубки). Портативные счетчики частиц с короткими трубками для отбора следует применять в процедуре квалификации. В системах однонаправленного потока необходимо использовать изокINETические насадки для отбора проб.	Для подтверждения класса необходимо использовать портативные счетчики частиц с короткими трубками для отбора проб из-за относительно высокого уровня осаждения частиц размером * мкм в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками. В случае систем однонаправленного потока воздуха должны использоваться изокINETические насадки для отбора проб.	Negligible // Незначительное изменение

Таблица сравнений, раздел 6 «Коммунальные услуги», фрагмент 1

Табл. 3.1.

Table 3.1.

Table of comparison, section 6 “Utilities”, fragment 1

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
6.4	Анализ критических параметров технических систем повышенной опасности проводится с учетом регулярной оценки их состояния на основе сформированной в тренды информации.	Отсутствует в действующей версии	Minor // Небольшое изменение/Moderate // Умеренное изменение

2. Если вода для инъекций производится методом обратного осмоса, то последующей ступенью очистки должны быть нано- или ультрафильтрация.

В соответствии с пунктом 6.16 (табл. 3.4), система водоподготовки должна быть оборудована датчиками непрерывного мониторинга: датчиком содержания общего органического углерода (ТОС) и датчиком электропроводности.

Пункт 6.13 (табл. 3.3) вводит ряд требований к эксплуатации системы водоподготовки:

В пункте 6.18 (табл. 3.5) Проекта Приложения 1 приведены примеры конкретных параметров, по которым должен производиться контроль чистого пара, используемого для финишной стерилизации и для системы SIP. В пункте 103 актуальной версии Приложения 1 лишь обозначена необходимость применения пара надлежащего качества, без акцента на конкретные показатели качества.

1. Стерилизация и дезинфекция должны проводиться по установленному графику или в случае, если число микроорганизмов превысит уровень угрозы и/или уровень действия.

2. После дезинфекции системы водоподготовки химическими агентами должна следовать валидированная процедура очистки оборудования от них.

Таблица сравнений, раздел 6 «Коммунальные услуги», фрагмент 2

Табл. 3.2.

Table 3.2.

Table of comparison, section 6 “Utilities”, fragment 2

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
6.7	Системы водоподготовки и распределения воды необходимо проектировать, устанавливать и эксплуатировать таким образом, чтобы минимизировать риски микробной контаминации и обеспечить стабильное и постоянное производство воды соответствующего качества. При этом оно должно соответствовать требованиям Фармакопеи.	Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать так, чтобы обеспечить надежное обеспечение водой соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Воду для инъекций необходимо производить, хранить и распределять таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70 °C.	Minor // Небольшое изменение
6.8	Воду для инъекций (ВДИ) необходимо производить из воды очищенной (ВО), хранить и распределять так, чтобы предотвратить микробное загрязнение – при условии постоянной циркуляции при температуре выше 70 °C. Если ВДИ получена не методом дистилляции, а мембранами обратного осмоса, следует ввести этапы очистки методами нано- или ультрафильтрации.		Minor // Небольшое изменение

Таблица сравнений, раздел 6 «Коммунальные услуги», фрагмент 3

Табл. 3.3.

Table 3.3.

Table of comparison, section 6 “Utilities”, fragment 3

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
6.13	Для предотвращения образования биопленок в трубах системы водоподготовки необходимо проводить стерилизацию и дезинфекцию по установленному графику или в случае, если число микроорганизмов превысит уровень угрозы и/или уровень действия. После дезинфекции системы водоподготовки химическими агентами должна следовать валидация процедур очистки оборудования. После проведения дезинфекции/регенерации необходимо провести анализ воды; результаты должны быть получены до начала повторного использования системы.	Отсутствует в действующей версии	Moderate // Умеренное изменение

Таблица сравнений, раздел 6 «Коммунальные услуги», фрагмент 4
Table of comparison, section 6 “Utilities”, fragment 4

Табл. 3.4.
Table 3.4.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
6.16	Систему водоподготовки необходимо оснастить датчиками непрерывного мониторинга: датчиком содержания общего органического углерода (ТОС) и датчиком электропроводности.	Отсутствует в действующей версии	Moderate // Умеренное изменение

Таблица сравнений, раздел 6 «Коммунальные услуги», фрагмент 5
Table of comparison, section 6 “Utilities”, fragment 5

Табл. 3.5.
Table 3.5.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
6.18	Для стерилизации должен использоваться пар соответствующего качества, не содержащий посторонних включений в таком количестве, при котором может произойти загрязнение продукта или оборудования. Качество пара, используемого для стерилизации пористых материалов или систем SIP, необходимо регулярно контролировать в соответствии с параметрами валидации. В перечень этих параметров должны быть включены неконденсируемые газы, значение сухости, перегрев и качество конденсата пара.	Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызывать контаминацию продукции или оборудования.	Moderate // Умеренное изменение

Раздел 7 «Персонал»

Пункт 7.5 содержит (табл. 4.1) указания к введению процедуры запрета на работу в чистых помещениях для персонала на основании непрерывного мониторинга за его действиями. Данный пункт также устанавливает необходимость повторной квалификации работников перед возобновлением работы в чистых помещениях и разработке соответствующих стандартных операционных процедур и правил аттестации персонала.

Несмотря на отсутствие п. 7.6 (табл. 4.2) в версии Приложения №1 Правил, особая процедура, в соответствии с которой осуществляется допуск в помещения высоких классов чистоты (класс В и класс А) работников и служащих, не участвовавших в первичной квалификации данных помещений, уже разработана на большинстве предприятий ввиду особой критичности для производственного процесса.

Пункты 7.13 и 7.14 (табл. 4.3) расширяют и дополняют п. 51 актуальной версии Приложения 1. Решение об использовании

специальных носков как части одежды для чистых помещений, на данный момент, принимается на каждом предприятии самостоятельно, и их использование не является обязательным.

Пункт 7.13 устанавливает необходимость обязательного использования носков для чистых помещений до входа в зоны переоборудования помещений классов С и В соответственно. Комплект одежды, которую работники надевают в пропускниках класса D, дополняется носками.

Пункт 7.14, по сравнению с соответствующим пунктом актуальной версии Приложения 1, указывает на необходимость применения только стерильной спецодежды для работы в помещениях класса В и А. Соответствующая санитарная обработка, о которой говорится в этом пункте, больше не является достаточной для обеспечения стерильности. Также вводится уточнение относительно необходимости использования в помещениях класса чистоты В и А элементов одежды, закрывающих глаза (например, очки), и маски для лица. Данное изме-

Таблица сравнений, раздел 7 «Персонал», фрагмент 1
Table of comparison, section 7. “Personnel”, fragment 1

Табл. 4.1.
Table 4.1.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
7.5	В чистых зонах необходимо вести непрерывный мониторинг действий персонала и/или, в случае выявления нарушений, отстранять работников от работы. Для возобновления работы работнику будет необходимо пройти переподготовку или переквалификацию. Это включает в себя прохождение теста с моделированием процесса асептической обработки.	Отсутствует в действующей версии	Moderate // Умеренное изменение

Таблица сравнений, раздел 7. «Персонал», фрагмент 2
Table of comparison, section 7. "Personnel", fragment 2

Табл. 4.2.
Table 4.2.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение №1 к Правилам	Критичность и влияние
7.6	Производителям необходимо ввести письменную процедуру допуска неквалифицированного персонала (например, строителей или подрядчиков по техобслуживанию) в помещения высоких классов чистоты (класс В и класс А). Допуск должен предоставляться при наличии исключительных обстоятельств, регистрироваться и оцениваться в соответствии со стандартами уровня классификации персонала.	Отсутствует в действующей версии	Minor // Небольшое изменение

нение приведет к необходимости реорганизации помещений по подготовке стерильной одежды, закупке нового оборудования.

Нами приведены материалы сравнения только четырех разделов, и уже из этого скромного анализа очевидна необходимость широкого сравнительного анализа всех разделов проекта Приложения 1 PIC/S путем создания ра-

бочей группы при согласовании с регуляторными органами Евразийского экономического союза по соблюдению требований надлежащей производственной практики. Цель этой масштабной работы – внедрение и поддержание системами контроля PIC/S и ЕАЭС гармонизированных стандартов GMP качества производства стерильных лекарственных средств и других лекарственных препаратов в странах ЕАЭС.

Таблица сравнений, раздел 7 «Персонал», фрагмент 3
Table of comparison, section 7 "Personnel", fragment 3

Табл. 4.3.
Table 4.3.

№	Проект Приложения 1 PIC/S GMP	Приложение 1 к Правилам	Критичность и влияние
7.13	Запрещается входить в верхней одежде в зоны переодевания, ведущие в помещения классов В и С; предварительно рекомендуется надевать защитную одежду, в том числе специальные носки. В случае повторного использования одежды необходимо провести визуальный контроль ее целостности.	Уличную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, которые ведут в помещения классов В и С. Каждый работник в зоне класса А/В должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой на каждую рабочую смену. Перчатки во время работы необходимо регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.	Moderate // Умеренное изменение
7.14	Следует обеспечить всех работников в помещениях класса В и А стерильной спецодеждой (в том числе очками и масками для лица) подходящего размера на каждую рабочую смену. Во время работы необходимо регулярно дезинфицировать перчатки. Маски и перчатки следует менять, по крайней мере, каждую смену.		Moderate // Умеренное изменение

ВЫВОДЫ

Таким образом, установлено, что введение в действие проекта Приложения 1 PIC/S GMP и имплементация его в требования к производству стерильных лекарственных средств Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза приведет к возникновению на предприятиях-производителях лекарственных средств фармацевтической промышленности несоответствий. По нашему мнению, могут возникнуть предпосылки рисков для качества.

Существенные изменения потребуются для соответствия 14 пунктам проекта. В данной статье показано наличие таких несоответствий пунктам 5.9, 5.21, 8.7, 8.16, 8.29, 9.17, 9.33. Это связано с тем, что большинство указанных требований отсутствует в актуальных действующих нормативных актах стран ЕАЭС.

Все это является основанием для проведения фармацевтическими предприятиями внутренних аудитов на соответствие требованиям проекта Приложения 1 PIC/S GMP в целях своевременного выявления несоответствий и разработки плана мероприятий по их устранению [21].

Несомненно необходимость включения стран ЕАЭС в международные организации, участвующие в регулировании производства и обращения лекарственных средств на основе качественного анализа.

Возможность совместно участвовать регуляторным органам надлежащей практики ЕАЭС и PIC/S в обмене информацией и в дальнейшей гармонизации стандартов GMP в руководящих документах позволит, на примере настоящего исследования, при производстве стерильных препаратов строго придерживаться тщательно разработанных и валидированных способов производства и процедур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. News. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [Internet]. Geneva: PIC/S Secretariat; 2020 [updated 2020 February 20th; cited 2020 March 25th]. Available from: <https://www.picscheme.org/en/news?itemid=43>.
2. Проект Приложения 1 PIC/S GMP (2-й консультационный документ по пересмотру Приложения 1 (производство стерильных лекарственных средств). Документы для промышленности. Available from: <https://www.picscheme.org/en/news?itemid=43>.
3. Ashley. New Draft Annex 1. PIC/S and EU finally arrives [Internet]. PharmOut; 2017 [updated 2017 December 21st; cited 2020 March 25th]. Available from: <https://www.pharmout.net/new-annex-1-eu-pic-s>.
4. GMP PIC/S. PE 009-9, Part 3. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products [Internet]. Geneva: PIC/S Secretariat; 2009 [updated 2009; cited 2020 March 20th]. Available from: <https://www.picscheme.org/en/news?itemid=43>.
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=home;rnd=0.8814140997290603>
6. Revision of Annex 1 «Manufacture of Sterile Medicinal Products» published for Comments. Heidelberg: ECA Academy; 2017 [updated 2017; cited 2020 March 25th]. Available from: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/revision-of-annex-1-manufacture-of-sterile-medicinal-products-published-for-comments>.
7. Мешковский, А. Еще одна попытка. Россия подала предварительную заявку на вступление в авторитетную глобальную организацию / А. Мешковский // Российская газета: [сайт]. – 2017. – 13 окт. – URL: <https://rg.ru/2017/10/13/rf-podala-zaiavku-na-vstuplenie-v-shemu-sotrudnichestva-farminspekcij.html> (дата обращения: 20.03.2020).
8. Пресс-служба ФБУ «ГИЛС и НП». Российский фармрынок ждет вступления страны в PIC/S / Пресс-служба ФБУ «ГИЛС и НП» // Новости GMP: [сайт]. – 2019. – март. – URL: <https://gmpnews.ru/2019/03/rossijskij-farmrynok-zhdet-vstupleniya-strany-v-pic-s/> (дата обращения: 20.03.2020).
9. Россия сможет присоединиться к PIC/S и выйти на новые фармацевтические рынки // Минпромторг России : [сайт]. – 2019. – ноябрь. – URL: <http://minpromtorg.gov.ru/press-centre/news/#rossiya-smozhet-prisoedinit'sya-k-pics-i-vyyti-na-novye-farmaceuticheskie-rynki> (дата обращения: 16.06.2020). Текст: электронный.
10. Саттон, С. Контроль загрязнений. Всесторонний обзор стратегий контроля микробной загрязненности / С. Саттон // Чистые помещения и технологические среды. – 2016. – №3 (59). – С. 50–56.
11. Семинюта, С. Н. Аспекты асептической технологии. Персонал / С. Н. Семинюта // Чистые помещения и технологические среды. – 2016. – №3 (59). – С. 57–61.
12. Балаханов, М. В. Новое в стандартизации чистоты помещений / М. В. Балаханов // Чистые помещения и технологические среды. – 2016. – №2 (58). – С. 12–17.
13. Эйшфорд, Х. Производство с использованием изоляционных технологий / Х. Эйшфорд // Чистые помещения и технологические среды. – 2016. – №2 (58). – С. 61–64.
14. Рекомендации PIC/S «Приложение 1 к GMP в редакции 2008 г. Интерпретация наиболее важных изменений по производству стерильных лекарственных средств» // Чистые помещения и технологические среды. – 2014. – №3 (51). – С. 36–40.
15. Проектирование промышленных предприятий. Часть 1. Нормативная база и основные системы сертификации для «Зеленого строительства» / В. В. Емжина, М. Г. Каверина, А. Б. Фадеева, А. В. Господинов // Чистые помещения и технологические среды. – 2013. – №3 (58). – С. 74–80.
16. Осмоловская, И. А. Вектор изменений / И. А. Осмоловская // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – №1 (2), спецвыпуск. – С. 12–18.
17. Фролкин, В.А. Общие требования к чистым помещениям при производстве лекарственных препаратов и рекомендации по выбору конструкций для строительства чистых помещений / В.А. Фролкин, Е.А. Шмаков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – №1 (2), Спецвыпуск. – С. 20–25.
18. Фролкин, В. А. Принципы организации современного производственного склада в соответствии с правилами GMP / В. А. Фролкин, Е.А. Шмаков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – №1 (2), Спецвыпуск. – С. 32–41.
19. Kodash A, Basevich A, Bitkina T, Smirnova E, Kaukhova I. Audit of the Production of Sterile Medicines for Compliance with the Requirements of the Draft EU GMP Annex 1 with Risk Analysis. *Advances in Biological Sciences Research*. 2019; 7: 153-5.
20. Кодаш, А. А. Влияние изменений в Приложении №1 к GMP ЕС и GMP PIC/S на оснащение производственного процесса в технологии асептического производства / А. А. Кодаш, А. В. Басевич // Сборник материалов конференции «Инновации в здоровье нации». – 2018. – С. 165.
21. Кодаш, А. А. Роль внешнего аудита в построении плана развития предприятия / А. А. Кодаш, А. В. Басевич // Сборник статей XXVI международной научно-практической конференции «EurasiaScience», часть I. – 2019. – С. 78.
22. Sandle, Tim. (2020). EU GMP Annex 1: What The 'Final' Draft Reveals. 24. 1-15. – 2020. – апрель. – URL: https://www.researchgate.net/publication/340565418_EU_GMP_Annex_1_What_The_Final_Draft_Reveals (дата обращения: 16.06.2020).
23. История // Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик: [сайт]. – URL: https://gilsinpru/?page_id=42 (дата обращения: 20.03.2020).
24. Проект новой версии приложения №1 GMP (ЕС). // Чистые помещения и технологические среды. – 2018. – №3 (67). – С. 24–35.

25. Такер, Дж. Руководство GMP ЕС. Приложение 1: Что нового в области очистки и дезинфекции / Дж. Такер // Чистые помещения и технологические среды. – 2019. – №2 (70). – С. 9–14.
26. Бейсман, Х. Пересмотр подходов к асептическим производственным процессам – что требуется изменить? / Х. Бейсман // Чистые помещения и технологические среды. – 2019. – №2 (70). – С. 16–23.
27. ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. Менеджмент риска. Методы оценки риска: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 1 декабря 2011 г. № 680-ст; дата введения 2012-12-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200090083> (дата обращения: 20.03.2020). – Текст: электронный.
28. ICH Q10 (2008) Pharmaceutical Quality System // ICH – [сайт]. – URL: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (дата обращения: 16.06.2020). Текст: электронный.
29. ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 1. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 октября 2017 г. № 1442-ст; дата введения 2018-12-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200157235> (дата обращения: 20.03.2020). – Текст: электронный.
30. ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001 Требования к контролю и мониторингу для подтверждения постоянного соответствия ГОСТ Р ИСО 14644-1: принят и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 25 декабря 2001 г. № 590-ст; дата введения 2003-01-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-14644-2-2001> (дата обращения: 03.04.2020). – Текст: электронный.
31. ГОСТ Р ИСО 14644-3-2007. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний (с Поправкой): утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 декабря 2007 г. № 616-ст; дата введения 2008-10-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200062542> (дата обращения: 03.04.20).
32. ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию: принят и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 3 апреля 2002 г. № 125-ст; дата введения 2003-04-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200029943> (дата обращения: 03.04.20).
33. ГОСТ Р ИСО 14644-5-2005. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 5. Эксплуатация: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 11 марта 2005 г. № 48-ст; дата введения 2006-01-01. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200039099> (дата обращения: 03.04.20).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анна Викторовна Басевич, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: anna.basevich@pharminnotech.com

Ирина Евгеньевна Каухова, д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: irina.kaukhova@pharminnotech.com

Артемий Алексеевич Кодаш, магистрант Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: artemij.kodash@spsrpu.ru

Татьяна Александровна Биткина, ассистент Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: tania3602@mail.ru

Елена Михайловна Смирнова, ассистент Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: e.smirnova@pharmdesign.ru

Владимир Иванович Степченков, магистрант Российского университета дружбы народов, Москва, Россия; e-mail: vstepchenkov@icloud.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Anna V. Basevich, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Industrial technology of medicines Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: anna.basevich@pharminnotech.com

Irina E. Kaukhova, D.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Industrial technology of medicines Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: irina.kaukhova@pharminnotech.com

Artemii A. Kodash, master student, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: artemij.kodash@spcpcu.ru

Tatiana A. Bitkina, Assistant, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: tania3602@mail.ru

Elena M. Smirnova, Assistant, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: e.smirnova@pharmdesign.ru

Vladimir I. Stepchenkov, master student, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; e-mail: vstepchenkov@icloud.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов

Implementation and maintenance of harmonized GMP standards of the sterile drugs manufacturing quality by PIC/S and EAEU inspections

©2020. A.V. Basevich¹, I.E. Kaukhova¹, A.A. Kodash¹, T.A. Bitkina¹, E.M. Smirnova¹, V.I. Stepchenkov²

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

* e-mail: anna.basevich@pharminnotech.com

Received May 02, 2020;

Revised June 20, 2020;

Accepted June 29, 2020

The article presents the analysis of the compliance with the requirements of GMP rules in two guidance documents for industry: the valid EAEU document Annex 1 to the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 77 "On the approval of the Rules of Good Manufacturing Practices of the Eurasian Economic Union" and the GMP PIC/S Draft Annex 1, which is currently under discussion. It is the 2nd Targeted Consultation Document on Revision of Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products). A comparative assessment based on CCS risk analysis was carried out, emerging quality risks were identified and their qualitative assessment was carried out.

When analyzing the changes in the GMP PIC/S Draft Annex 1 regarding the current version, the documents have shown significant differences in all sections of the document: the scope of application includes additional areas in which the general principles of the Annex can be applied; general principles for the sterile products manufacturing; highlighting specific requirements for sterile products; manufacturing and specific technologies, etc. The approaches to be taken in relation to harmonization of requirements with the GMP rules for the sterile drugs manufacturing quality are being discussed.

The research confirmed that discrepancies in the documents requirements would inevitably lead to quality risks. Hence the need for harmonization of the standards set forth in the documents to realize production requirements.

KEYWORDS: GMP; PIC/S; drug manufacturing; manufacturing equipment; cleanrooms; risk analysis; risk management for quality assurance; comparative assessment; observation method; comparative assessment method; identified differences; contamination control