

**Обеспечение качества ЛС на
государственном уровне: краткий
обзор стандартов GxP**

Краткий обзор стандартов GxP

Рассматриваемые вопросы:

- Система обеспечения качества в сфере обращения лекарственных средств
- Нормы надлежащей производственной практики (GMP) в мире и в ЕС
- Состояние внедрения стандартов GMP в странах СНГ
- Положение в РФ
- Проблемы перехода на стандарты GMP и пути их решения

Краткий обзор стандартов GxP

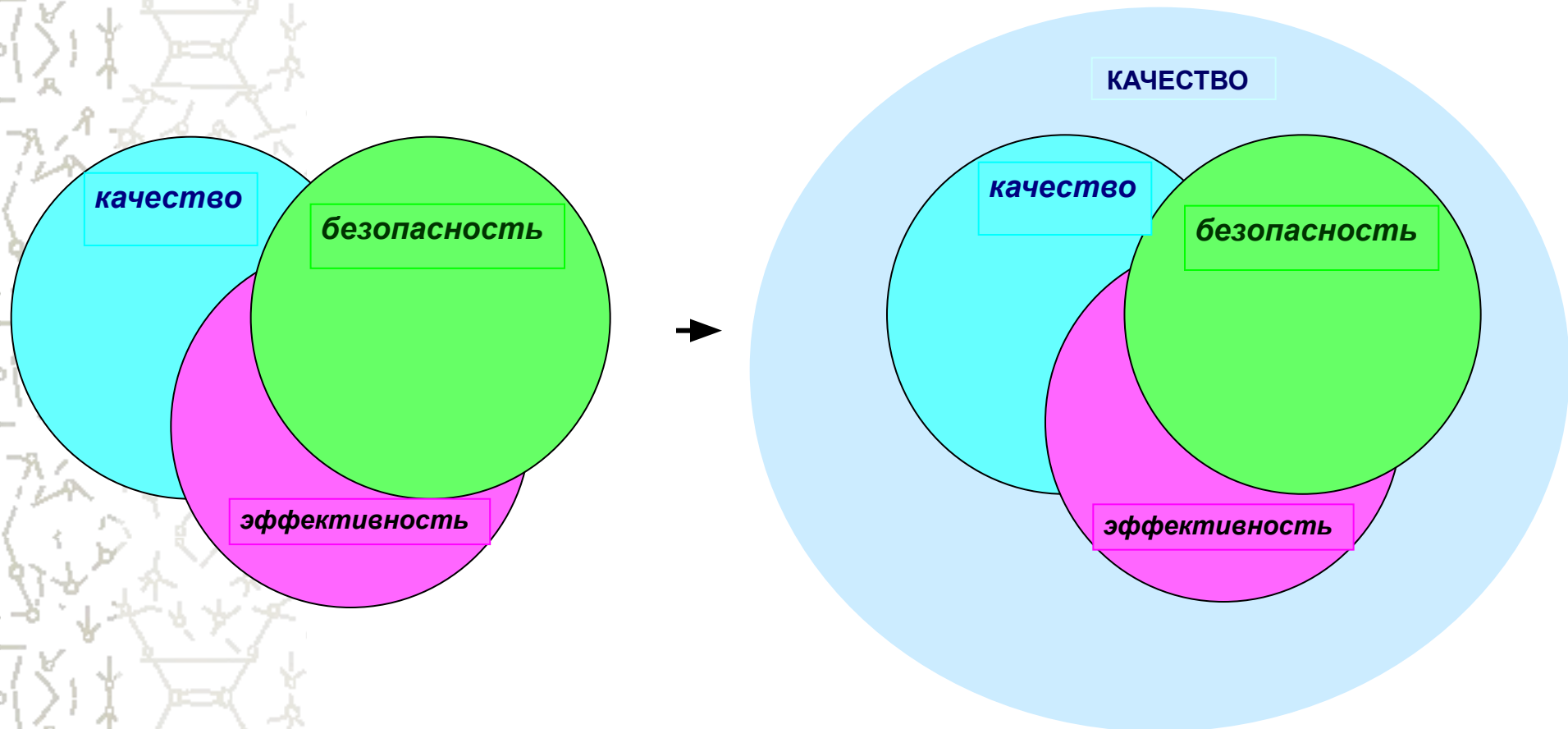
Качество – это совокупность характеристик объекта, относящихся к его особенностям удовлетворять установленные и предполагаемые потребности (ISO 8402)

Качество – степень соответствия продукции, системы или процесса установленным требованиям (ICH Q6a)

Качество лекарственного средства (ЛС) - способность ЛС удовлетворять существующие и предполагаемые потребности потребителей (пациентов и врачей).

Краткий обзор стандартов GxP

Соотношение качества, эффективности и безопасности и КАЧЕСТВА ЛС в глобальном смысле



Система обеспечения качества на всех этапах жизненного цикла ЛС



Краткий обзор стандартов GxP



Хронология внедрения GMP в мире

- **1963** – первые правила GMP в США (дополнены в 1965, 1971, 1978, 1987, 1992 г.г.)
- **1968 г.** – правила GMP ВОЗ, рекомендованы к применению в 1969 г., (дополнены в 1992 , 2002, 2003 г.г)
- **1991 г.** - правила GMP ЕС – директива 356/91(последнее изменение к правилам GMP - в 2003 г.)
- **2003 г.** – современные правила GMP ЕС – директива 2003/94, подробные требования установлены подзаконными Руководствами (Vol. 4 Eudralex)

GMP в мире

- Сейчас более 150 стран признают стандарты GMP, используя систему ВОЗ сертификации лекарственных средств для международной торговли
- В систему сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S) с гармонизованными стандартами GMP входят 39 стран мира, с **01.01.2011 г в нее вошла FDA USA**

GMP в России

- 1991 г. - правила GMP в СССР (РД 64-125-91)**
- Правила GMP в России ОСТ 42-510-98**
- ГОСТы Р 52249-2004, 52249-2009**
- Методические рекомендации «Руководство по надлежащей производственной практики лекарственных средств для человека» (Росздравнадзор, 2010)**
- Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств**

GMP в ЕС

Требования GMP при производстве лекарственных средств в ЕС

- ✓ Требования GMP устанавливаются Директивой ЕС (общий Закон для стран ЕС), подробные требования – подзаконными Руководствами
- ✓ Требования GMP являются обязательными лицензионными требованиями
- ✓ Сертификаты GMP выдаются лицензирующим органом по требованию экспортера, без дополнительного инспектирования



*Необходимость введения требований
GMP вызвана следующим:*

1. Реструктуризация в сфере обращения лекарственных средств:

- **Производство лекарственных средств**
- **Оптовая реализация лекарственных средств**
- **Розничная реализация лекарственных средств**

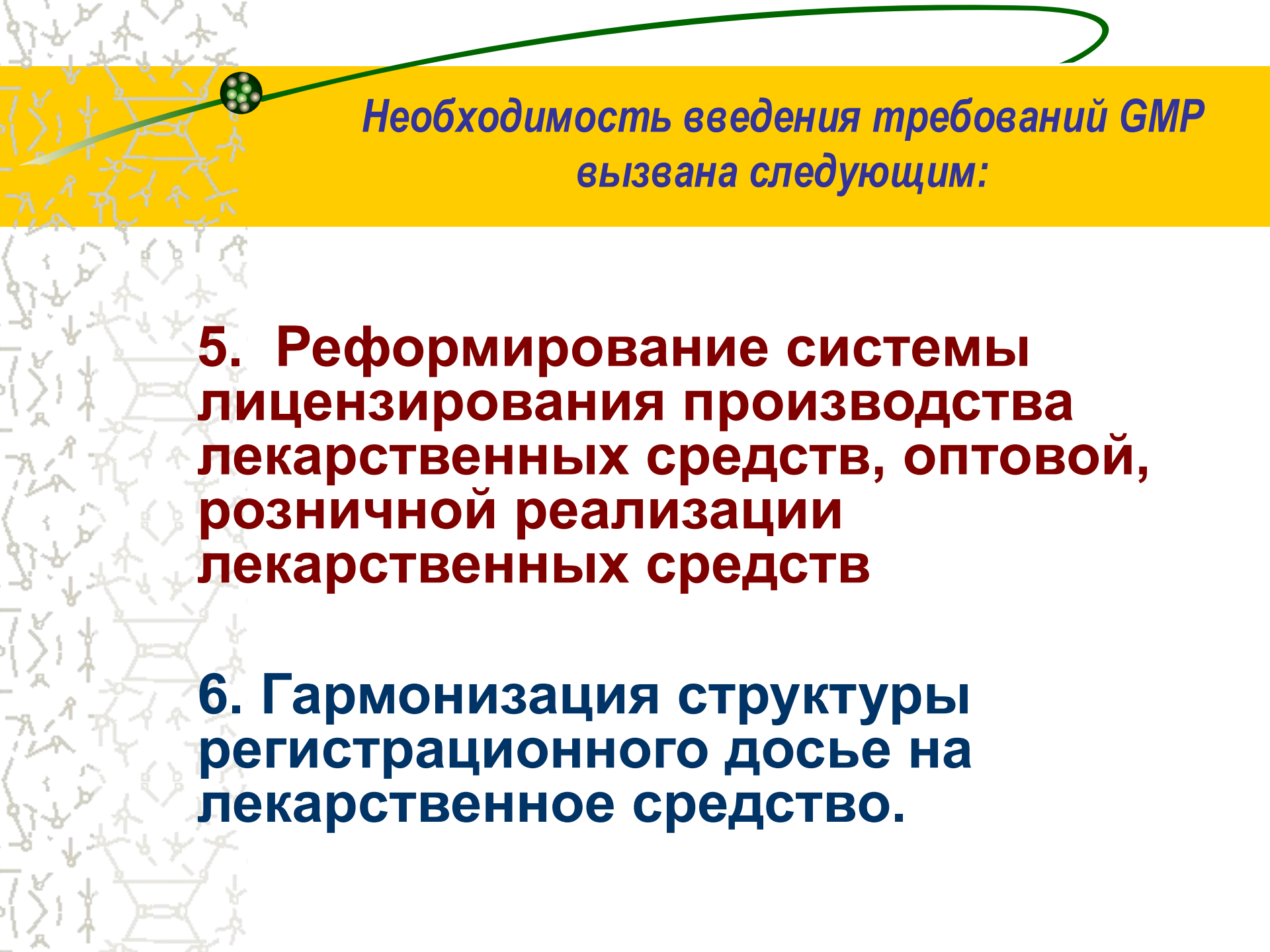


*Необходимость введения
требований GMP вызвана
следующим:*

**2. Экономическая интеграция,
планирующееся вступление в ВТО**

**3. Создание систем обеспечения качества
по всему циклу обращения лекарственных
средств (GLP, GCP, GMP, GDP, GPP).**

**4. Сертификация производств
лекарственных средств на их соответствие
требованиям GMP.**



*Необходимость введения требований GMP
вызвана следующим:*

5. Реформирование системы лицензирования производства лекарственных средств, оптовой, розничной реализации лекарственных средств

6. Гармонизация структуры регистрационного досье на лекарственное средство.



*Необходимость введения требований
GMP вызвана следующим:*

7. Создание и введение в действие Государственных Фармакопей в странах СНГ (Украина, Россия, Республика Казахстан, Беларусь,)

8. Государственные программы (Фарма 2020)

9. Программы борьбы с фальсифицированными лекарственными средствами

Основное содержание стандартов GMP



Структура GMP ЕС (редакция до 2011 г)



Структура GMP ЕС (редакция с 2011 г)

**действующие GMP ЕС
(том 4 Правил
управления
лекарственными
средствами в ЕС)**

**Часть 1 (GMP для ГЛС),-
9 разделов**

**Часть 2 (GMP для субстанций),-
19 разделов**

**Часть 3 (справочно-информационная) –
4 документа:**

- Досье производственного участка;
- Управление рисками для качества (Q9);
- Фармацевтическая система качества (Q10);
- Сертификат серии ЛС (содержание)

Приложения 1-17, 19

Содержание GMP EU (1)

Часть I

Основные требования к надлежащему производству лекарственных средств

1. Управление качеством (Quality Management)
2. Персонал (Personal)
3. Помещения и оборудование (Premises and equipments)
4. Документация (Documentation)
5. Технологический процесс (Production)
6. Контроль качества (Quality Control)
7. Работы по контракту (Contract manufacture and analysis)
8. Рекламации и отзывы (Complains and product recall)
9. Самоинспекции (Self Inspection)

Содержание GMP EU (2)

Часть II

Основные требования к активным фармацевтическим ингредиентам (АФИ), используемым как исходное сырье

1. Введение
2. Управление качеством
3. Персонал
4. Здания и помещения
5. Технологическое оборудование
6. Документация и протоколы
7. Управление материалами
8. Технологический процесс и контроль процесса
9. Упаковка и маркировка АФИ и промежуточной продукции
10. Хранение и дистрибуция
11. Лабораторный контроль
12. Валидация
13. Контроль изменений
14. Отбраковка и повторное использование материалов
15. Рекламации и отзывы
16. Производство и анализ по контракту
17. Посредники, брокеры, оптовые продавцы, дистрибуторы, организации, занятые переупаковкой и перемаркировкой
18. АФИ, производимые путем культивирования клеток / ферментации
19. АФИ для использования при клинических испытаниях

Содержание GMP EU (3)

Часть III

Связанные документы

- Досье производственного участка;
- Управление рисками для качества (Q9);
- Фармацевтическая система качества (Q10);
- Сертификат серии ЛС (содержание)
MRA Batch Certificate

Содержание GMP EU (4)

Приложения

1. Производство стерильных лекарственных средств
2. Производство биологических лекарственных средств
3. Производство радиоактивных лекарственных средств
4. Производство лекарственных средств для ветеринарии
5. Производство биологических лекарственных средств для ветеринарии
6. Производство медицинских газов
7. Производство лекарственных средств из растительного сырья
8. Отбор проб сырья и упаковочных материалов
9. Производство жидких и мягких лекарственных форм
10. Производство дозированных аэрозольных препаратов под давлением для ингаляций
11. Компьютеризированные системы
12. Применение ионизирующего излучения
13. Производство исследуемых лекарственных средств
14. Производство лекарственных препаратов из донорской крови или плазмы
15. Квалификация и валидация
16. Сертификация серии Уполномоченным лицом и выпуск серии
17. Выпуск по параметрам
18. - /производство активных фармацевтических ингредиентов/
19. Арбитражные и архивные образцы
20. - /управление рисками для качества/



Правила GDP EU (Directive 94/C63/03)

Надлежащая дистрибьюторская практика

- Принцип
- Персонал
- Документация
- Помещения и оборудование
- Поставки заказчикам
- Возвраты
- Самоинспекции
- Информация о дистрибьюторской деятельности, которую следует предоставлять регуляторным органам

Актуальные вопросы внедрения GMP

Последовательность действий при внедрении стандартов GxP

- 1. Создание нормативно-технических документов (стандартов, руководств)**
- 2. Создание нормативно-правового поля (приказы, процедуры инспектирования)**
- 3. Организация Инспектората GMP/GDP в составе уполномоченного регуляторного органа(ов) с соответствующими полномочиями**
- 4. Обучение инспекторов, внедрение системы качества инспектората**

Актуальные вопросы внедрения GMP В Российской Федерации

1. Создание нормативно-технических документов (стандартов, руководств)

Нормативно-технический документ, гармонизированный с GMP EU (Vol. 4 EudraLex) в РФ сегодня отсутствует.

ГОСТ Р 52249-2009:

- *изначально не соответствовал GMP EU;*
- *не учитывает изменения в GMP EU;*
- *не является обязательным при производстве ЛС и инспектировании*

Актуальные вопросы внедрения GMP В Российской Федерации

2. Создание нормативно-правового поля (приказы, процедуры инспектирования)

Ситуация в РФ

- ***GMP не являются лицензионными требованиями при производстве ЛС в РФ;***
- ***Инспектирование производств до выдачи лицензии не является обязательным;***
- ***Инспектирование производств после выдачи лицензии не проводится с должной периодичностью (1 раз в 2 года)***

Актуальные вопросы внедрения GMP В Российской Федерации

3. Организация Инспектората GMP/GDP в составе уполномоченного регуляторного органа(ов) с соответствующими полномочиями

Ситуация в РФ

- *Инспекторат GMP/GDP в составе уполномоченного регуляторного органа (ов) отсутствует;*
- *Процедуры инспектирования не установлены, не гармонизированы с ЕС;*
- *Градация несоответствий (критические, существенные, другие) – отсутствует.*

Актуальные вопросы внедрения GMP В Российской Федерации

4. Обучение инспекторов, внедрение системы качества инспектората

Ситуация в РФ

- Система качества инспектората GMP/GDP отсутствует, т.к. отсутствует сам инспекторат.

Актуальные вопросы внедрения GMP В Российской Федерации

Состояние фармпромышленности в РФ:

- *Более 700 предприятий, имеющих лицензии на промышленное производство ЛС;*
- *Соответствует GMP – около 50 (по оценкам Росздравнадзора);*
- *50 предприятий, соответствующих GMP, выпускают более 80 % отечественных ЛС;*

Хорошо это или плохо???

Внедрение GMP в Украине

- 1. Документ (стандарт), гармонизированный с GMP ЕС появился в 2001 г, был пересмотрен в 2008, 2010, 2011 г.г.**
- 2. Введение GMP в обязательные лицензионные требования и в Порядок их контроля - 2009 г.**
- 3. Создание инспектората GMP,- 2000 г (3 чел, сейчас,- 12).**
- 4. Построение системы качества Инспектората GMP – 2003-2008 г.г.**
- 5. Обучение инспекторов – постоянное.**



Имплементация стандартов GMP в Украине

Гармонизация процедур инспектирования:

- 1. Периодичность инспектирования (не чаще 1 раза в год, не реже 1 раза в 2 года).**
- 2. Квалифицированный персонал инспекции, проходящий постоянное обучение (требования к инспекторам).**
- 3. Градация нарушений ЛУ: критические, существенные, несущественные – в новом порядке контроля за ЛУ.**



Имплементация стандартов GMP в Украине

- **Наиболее принципиальные изменения в Лицензионных условиях - п.1.4. :**
- **«Промышленное производство лекарственных средств проводится с соблюдением требований ... действующего руководства по надлежащей производственной практике лекарственных средств, гармонизованного с законодательством ЕС»**



Имплементация стандартов GMP в Украине

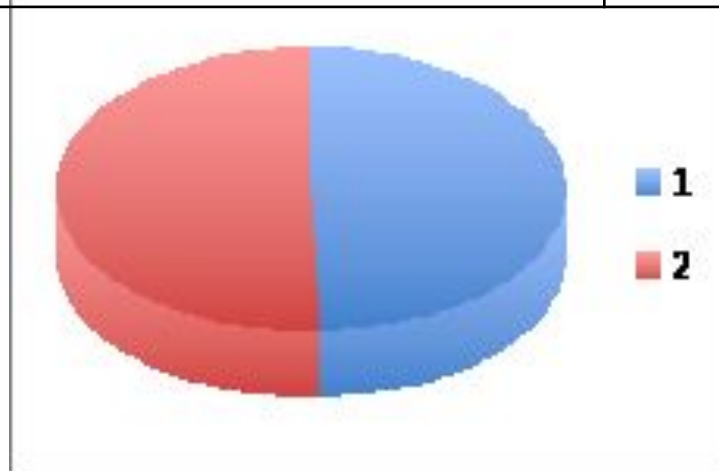
Добровольная сертификация на соответствие GMP в Украине существует с 2002 года (приказ МЗ Украины №391, зарегистрированный в Минюсте).

На сегодня в Украине на соответствие GMP сертифицировано 14 предприятий (21 производственный участок).

Имплементация стандартов GMP в Украине

Результаты GMP- сертификации в 2009 г.:

	Количество	Диаграмма
Количество проинспектированных зарубежных производственных участков	85	
Из них получили положительное решение	42	1
Из них получили отрицательное решение	43	2





Имплементация стандартов GMP в Украине

**Процедуры лицензирования
производства ЛС и сертификации по GMP:**

- ✓ **Лицензирование - обязательно;**
- ✓ **Сертификация – добровольно!**
- ✓ **Для получения лицензии наличие сертификата GMP не требуется**



Имплементация стандартов GMP в Украине

Сертификация (подтверждение соответствия требованиям GMP) нужна:

- ✓ При экспорте (по требованию страны-импортера)
- ✓ При контрактном производстве
- ✓ Для достижения целей, поставленных предприятием

Вступление в (PIC/S)



**Система сотрудничества
фармацевтических инспекций PIC/S –**

**глобальная мировая организация,
объединяющая регуляторные органы
в сфере обращения лекарственных
средств, в которую входят
39 организаций из стран,
расположенных на 5 континентах**



Вступление в (PIC/S)

Членство PIC/S дает следующие главные преимущества:

- **Гармонизация стандартов и процедур инспектирования в сфере производства лекарственных средств;**
- **Возможность заключения двусторонних договоров о взаимном признании результатов инспектирования;**
- **Доступ на внешние рынки для экспорта лекарственных средств.**

Этапы подготовки и вступления в (PIC/S), пройденные Украиной 2004 – ...2010 г.г.

Принятие
гармонизированных
стандартов GMP и GDP как
обязательных

Создание инспектората
GMP, укомплектованного
компетентными
инспекторами

процедура
вступления

Система качества инспектората,
соответствующая рекомендациям
PIC/S

Постоянное обучение
инспекторов

Этапы процедуры вступления Украины в PIC/S:

Подача заявки, необходимого комплекта документов

Назначение кураторов вступления исполкомом PIC/S

Оценка заявки и документов со стороны кураторов

Доклад кураторов по оценке документов на исполкоме PIC/S

Назначение группы аудиторов для оценки со стороны PIC/S

Проведение аудита вступающего регуляторного органа «на месте»

Решение исполкома PIC/S о принятии в члены PIC/S

До
6
лет



Вступление в (PIC/S)

**8 ноября 2010 г. на заседании
Исполнительного Комитета
PIC/S принято решение о
вступлении Гослекинспекции
МЗ Украины в PIC/S с
01.01.2011 г.**





Имплементация стандартов GMP

Наиболее проблемные требования GMP:

- 1. Валидация процессов, квалификация оборудования.**
- 2. Предупреждение перекрестной контаминации.**
- 3. Препараты для клинических испытаний (Директива ЕС 2003/94).**



Имплементация стандартов GMP

Проблема: Проведение квалификации оборудования, валидации техпроцессов, аналитических методик.

Путь решения: Участие в семинарах, тренинговых курсах, привлечение специалистов.

Мероприятия для решения:

Практические курсы, занятия в обучающих центрах

Имплементация стандартов GMP

Проблема: Уполномоченные лица не соответствуют квалификационным требованиям.

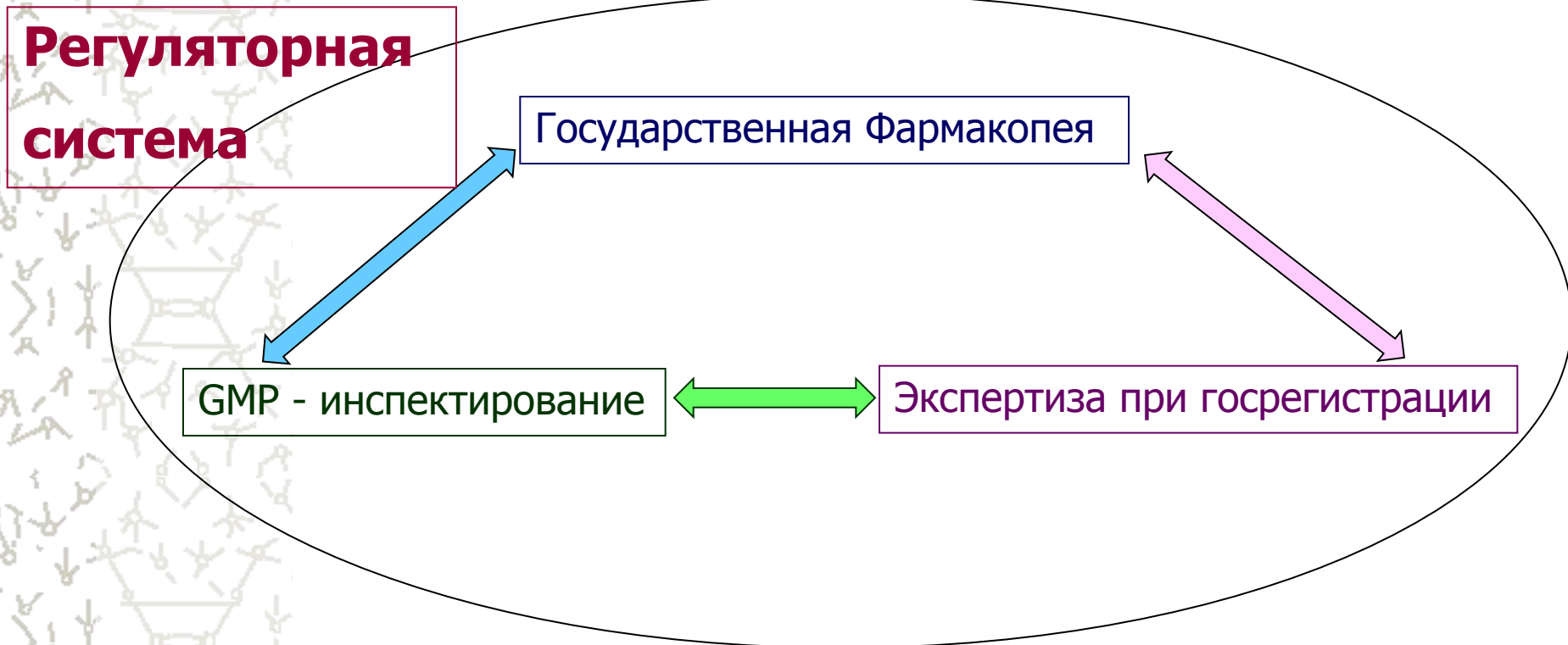
Путь решения: Повышение квалификации Уполномоченных лиц по специальной программе, аттестация Уполномоченных лиц.

Мероприятия для решения:

Организация специализированных курсов на базе ВУЗов.

Обеспечение качества ЛС на государственном уровне: краткий обзор стандартов GxP

Основная проблема эффективного функционирования регуляторной системы в сфере обращения лекарственных средств:
обеспечение реальной гармонизации и взаимодействия:



**Обеспечение качества ЛС на государственном
уровне: краткий обзор стандартов GxP**

***Благодарю
за внимание !***



***С уважением,
Ю.В.Подпруджников***