

# Методические аспекты разработки обзора качества лекарственных препаратов в соответствии с требованиями GMP



**А.А. Спиридонова**

к.э.н., доцент кафедры «Метрология и стандартизация» «МИРЭА – Российского технологического университета»; Москва  
e-mail: al.spiridonova@gmail.com



**Е.Г. Хомутова**

к.х.н., доцент, профессор кафедры «Метрология и стандартизация» «МИРЭА – Российского технологического университета»; Москва

**Аннотация.** В статье приведены методические положения по составлению обзора качества лекарственных препаратов как документа системы менеджмента качества фармацевтического предприятия. Уделяется особое внимание стадии планирования, приводятся детальный анализ существующих требований и методические рекомендации для каждого раздела обзора качества с целью адаптации и лучшего понимания требований GMP производителями лекарственных средств.

**Ключевые слова:** обзор качества, GMP, фармацевтическое предприятие, система менеджмента качества, лекарственный препарат.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке наблюдается значительный рост: открываются новые предприятия, расширяется производство, происходит модернизация фармацевтических площадок в соответствии с принципами GMP (*Good Manufacturing Practice*, «Надлежащая производственная практика»).

В России требования GMP отражены в Правилах надлежащей производственной практики, утвержденных Приказом Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) [1], и являются обязательными.

Одним из документов системы менеджмента качества (СМК) фармацевтического предприятия, который необходимо разработать для соответствия вышеуказанным требованиям, является обзор качества продукции.

Обзор качества содержит всестороннюю информацию о произведенных сериях лекарственного средства и разрабатывается с целью подтверждения стабильности процессов, для выявления отрицательных тенденций, а также служит эффективным инструментом улучшения функциониро-

вания процессов и повышения качества готового продукта.

В соответствии с [1], под лекарственным средством понимаются фармацевтические субстанции и лекарственные препараты. В рамках данной статьи рассмотрим вопросы составления обзора качества применительно к лекарственным препаратам.

На этапе планирования необходимо выяснить, кто и в каком объеме несет ответственность за составление обзора качества лекарственного средства. Если владельцем регистрационного удостоверения не является производитель продукции, порядок разработки обзора качества лекарственного препарата должен определяться соглашением между указанными сторонами.

Затем следует определить, будет ли разрабатываться обзор качества на один лекарственный препарат или предполагается провести его группировку по видам продукции. Если в течение отчетного периода объемы производства лекарственного препарата были большими, то составление обзора качества только на один лекарственный препарат вполне обоснованно. Группировка в данном случае только усложнит анализ информации, приведенной в документе.

Если же количество произведенных серий было небольшим, то целесообразно делать обзор по определенной группе продукции на основе следующих классификационных признаков: по производственному подразделению, лекарственной форме и др. Применяемая группировка, безусловно, должна быть научно обоснованной [1], а также по возможности минимизировать затраченные ресурсы на разработку обзора качества продукции. Последнее может быть достигнуто, к примеру, по-



средством группировки по производственному подразделению.

Авторы [2] среди параметров, по которым производится группирование обзора качества, выделяют следующие: торговое наименование, лекарственная форма, первичная упаковка, территория производства, фармакотерапевтическая группа и фармацевтический рынок (география продаж).

Следующее, что необходимо определить на этапе планирования, — отчетный период, за который проводится обзор. Обычно он составляет один год. При первичном проведении обзора качества лекарственных препаратов можно сделать анализ за несколько лет, принимая во внимание объем выпуска продукции. Однако при высоких темпах производства лекарственного средства проведение обзора за несколько лет может усложнить последующий его анализ. В дальнейшем разрабатывать обзор качества продукции целесообразно ежегодно к моменту проведения анализа со стороны руководства [3], так как данный документ представляет собой ценный источник информации о функционировании системы менеджмента качества фармацевтического предприятия.

После того как выбрана конкретная продукция/ группа продукции, производится сбор исходной информации о выпущенных сериях лекарственного средства за выбранный период времени. Для этого необходимо иметь доступ к следующим данным:

- досье на каждую серию продукции;
- промышленный регламент;
- нормативная документация на рассматриваемое лекарственное средство;
- регистрационное удостоверение;
- информация об исходном сырье и первичных упаковочных материалах, в результате контроля которых были выявлены отклонения;
- информация о наличии/отсутствии возвратов продукции, рекламаций от потребителей и других заинтересованных сторон, отзывов продукции с рынка;
- информация о статусе предпринятых управляющих воздействий;
- информация о наличии/отсутствии пострегистрационных обязательств;
- документация, отражающая статус квалификации оборудования, технических средств, валидации процессов;
- контрактные соглашения, касающиеся деятельности, переданной на аутсорсинг.

Наиболее ценным документом, безусловно, является досье на серию лекарственного средства.

В нем содержится полная история производства каждой серии продукта, включая факторы, которые оказывают влияние на его качество: записи по производству, упаковке, межоперационному контролю и контролю готовой продукции; документы, подтверждающие производство серии в соответствии с правилами GMP [1]; документы для реализации серии, а также решения и меры, принятые по результатам рассмотрения претензий (если таковые были).

После завершения этапа планирования производится детальное описание всех составляющих обзора качества продукции. Всесторонняя информация о выпущенных сериях подвергается анализу и документированию в обзоре. Применение статистических методов управления качеством в свою очередь позволит провести адекватный анализ информации о продукции, направленный как на идентификацию возможных рисков, так и на поиск улучшений.

Обзор качества обычно включает следующие основные разделы.

#### Информация о продукции.

Приводятся данные о наименовании лекарственного средства, номер регистрационного удостоверения, нормативная документация на продукт, номер промышленного регламента, место производства, состав, срок годности, материальный баланс, а также регистрационный статус продукции (первичный/текущий). Регистрационный статус удобно отражать в виде таблицы (табл. 1).

Обзор исходного сырья и упаковочных материалов, используемых при производстве, особенно тех, которые получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставок фармацевтических субстанций [1].

Обзор исходного сырья включает анализ информации о фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и упаковочных материалах, которые были использованы для производства лекарственного средства (табл. 2). В качестве упаковочных материалов рассматриваются в первую очередь первичные упаковочные материалы, так как они имеют прямой контакт с лекарственным средством.

Данный этап разработки обзора качества является очень важным ввиду высокой степени влияния исходного сырья на качество конечной продукции. Кроме того, в данном разделе рассматриваются серии (партии) исходного сырья, которые были забракованы в процессе входного контроля и не были использованы при производстве лекарственного средства. Полученная информация позволяет

Таблица 1.

**Регистрационного статуса продукции (шаблон)**

Регистрационный статус	Страна	Торговое наименование	Нормативная документация/ регистрационное удостоверение	Срок действия	Заявленная упаковка
1	2	3	4	5	6

Обзор исходного сырья (шаблон)

Номер серии лекарственного средства	Номер серии (партии) сырья	Производитель / Поставщик	Объем серии (партии)	Выявленные отклонения	Статус по результатам контроля
1	2	3	4	5	6

оценить поставщика, провести анализ выявленных несоответствий, а также принять решение о целесообразности дальнейшей закупки сырья и материалов у данного поставщика.

В качестве выявленных отклонений могут выступать: некомплектность поставки, повреждения упаковки, отсутствие/недостаток информации в документах, несоответствующая маркировка, несоответствие спецификации и др. При наличии выявленных отклонений в графе «статус по результатам контроля» делается отметка «отклонено», при отсутствии несоответствий — «одобрено».

При обзоре исходного сырья для каждого наименования компонента необходимо указывать документ, в соответствии с которым оно было произведено, и номер спецификации предприятия-производителя лекарственного средства.

Обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции [1].

В данном разделе необходимо отразить следующую информацию:

1. Анализ результатов межоперационного контроля серий, произведенных за отчетный период.

В соответствии с внутренней документацией организации проводится анализ данных всех показателей в процессе производства с фиксацией случаев отклонения технологических процессов: приводится информация о результатах контроля окружающей

среды «чистых помещений», выполняется мониторинг критических параметров производства, показателей качества промежуточного продукта. К примеру, для инъекционных лекарственных препаратов важной представляется информация о результатах контроля окружающей среды «чистых помещений», проверка фильтра на целостность при проведении стерилизующей фильтрации, значения параметров в стерилизационной камере туннеля (скорость движения конвейера, перепад давления в зоне охлаждения, температура) и др.

2. Анализ результатов мониторинга производственной зоны во время проведения производственных операций.

Безусловно, перечень контролируемых параметров зависит от технологического процесса производства продукции и его критичности. Мониторинг производственной зоны может вестись по следующим показателям: счетная концентрация частиц, перепад давления между помещениями, температура воздуха, влажность воздуха (рис. 1), микробиологическая загрязненность воздуха и поверхностей и др.

3. Обзор результатов контроля готовой продукции.

Здесь проводится анализ данных контроля готовой продукции в соответствии с требованиями нормативной документации на лекарственный препарат. В данный раздел также можно включить диаграмму распределения общего выхода по сериям.

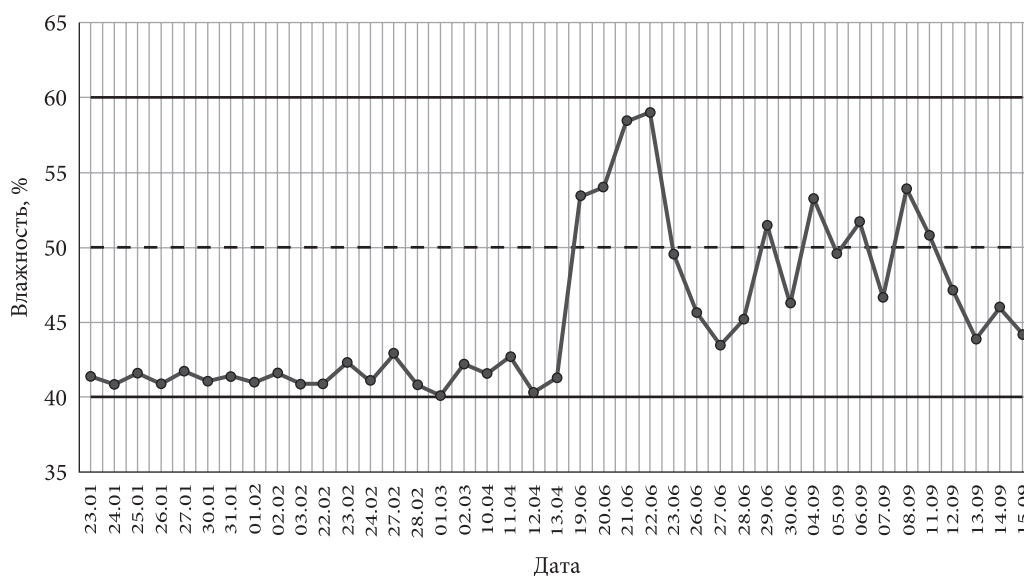


Рис. 1. Контроль состояния воздуха в «чистом помещении»: влажность



Обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований [1].

В данном разделе приводится информация о наличии/отсутствии серий, которые не соответствовали спецификациям фармацевтического предприятия, с указанием несоответствующих параметров.

В случае наличия серий с отклонениями необходимо привести результаты проведенных исследований с целью определения причин несоответствий, а также оценки целесообразности разработки коррекций, корректирующих и предупреждающих действий, если они не были осуществлены. Если управляющие воздействия были предприняты, необходимо привести данные об их реализации (сами мероприятия и их результативность).

Обзор всех существенных отклонений или несоответствий, обзор связанных с ними исследований, эффективности и результативности принятых корректирующих и предупреждающих действий [1].

Здесь приводится информация о наличии/отсутствии значительных выявленных отклонений, несоответствий, влияющих на качество и безопасность лекарственного препарата. В случае выявления таковых приводятся данные о первопричине, разработанных мерах: коррекциях, корректирующих и предупреждающих действиях. Кроме того, приводится оценка результативности и эффективности предпринятых действий.

Обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики [1].

В данном пункте помимо того, что необходимо рассмотреть изменения, внесенные в технологические процессы производства продукции и аналитические методики, также нужно провести оценку их воздействия на качество продукта [4]. Примерами могут выступать: изменение метода определения посторонних примесей с тонкослойной хроматографией на высокоэффективную жидкостную хроматографию, продление срока годности лекарственного средства, изменение макетов первичной и вторичной упаковки и др.

Обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, а также обзор изменений в досье на лекарственные препараты, предназначенные только для экспорта [1].

В случае если владельцем регистрационного удостоверения не является производитель продукции, заполнение данного пункта обзора качества целесообразно делегировать первому указанному

лицу. При проведении обзора поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье удобно пользоваться *табл. 3*.

Обзор результатов программ мониторинга стабильности и неблагоприятных тенденций [1].

В данном пункте указывают: условия изучения стабильности (нормальные/ускоренные/сокращенные испытания), серии лекарственного средства; даты проведения испытаний; результаты мониторинга стабильности; результаты, указанные в паспорте на продукцию; наименование документа, на соответствие которому проводились испытания. На основе указанной информации проводится анализ наличия/отсутствия неблагоприятных тенденций.

Обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований [1].

Приводится информация о наличии/отсутствии возвратов, претензий, отзывов продукции с рынка. Необходимо также указать источник отрицательной обратной связи, описание претензии, серию и количество продукта, к которому предъявлена претензия, с указанием, отзывалась ли продукция. Если производился отзыв продукции, необходимо дополнить данный раздел исчерпывающей информацией о расследовании, предпринятых и реализованных мерах.

Обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования [1].

За основу берется обзор качества по лекарственному препарату за предыдущий отчетный период и оценивается результативность и достаточность корректирующих мероприятий в отношении производства и оборудования. К таким мероприятиям можно, к примеру, отнести квалификацию критического оборудования и технических систем, валидацию процессов производства, асептического наполнения, очистки оборудования от действующего вещества.

Обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесении изменений в регистрационное досье [1].

Приводится перечень пострегистрационных обязательств с указанием их текущего статуса и характера экспертных замечаний.

Состояние квалификации соответствующих оборудования и технических средств, например, системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами [1].

Таблица 3.

**Обзор поданных/утвержденных/отклоненных изменений в регистрационное досье (шаблон)**

Наименование документа	Код изменения	Описание изменения	Статус	Страна	Характер экспертных замечаний
1	2	3	4	5	6



Здесь представляется информация о статусе квалификации критического оборудования (например, оборудования для внешней мойки ампул, парового стерилизатора ампул, туннеля депирогенизационного и др.) и технических систем производственной линии (например, системы распределения воды очищенной, чистого пара, азота и др.).

Кроме того, в данный раздел целесообразно включить информацию о состоянии валидации технологических процессов (например, процесса производства лекарственного препарата, процесса асептического наполнения, процесса очистки оборудования от действующего вещества и др.), а также о статусе валидации аналитических и микробиологических методик.

Обзор любых договоров с целью подтверждения их соответствия требованиям приказа [1].

В данном разделе рассматриваются договоры, заключенные с целью проведения лабораторного контроля качества лекарственных средств, предоставления производственных услуг, обслуживания критического оборудования с указанием внесенных за отчетный период изменений и оценки целесообразности пролонгирования действия контрактных соглашений. Договорные обязательства должны включать требования соблюдения правил GMP, GLP (Good Laboratory Practice, «Надлежащая лабораторная практика») при передаче деятельности на аутсорсинг.

Рассмотрение всех разделов обзора качества лекарственного средства за текущий и предыдущий отчетные периоды позволяет выявить узкие места функционирования СМК фармацевтического предприятия, таким образом, способствуя внедрению риск-ориентированного мышления в повседневную деятельность организации.

Вся аккумулированная информация, представленная в обзоре качества, в последующем анализируется со стороны высшего руководства [3] с целью определения состояния процессов, для оценки целесообразности разработки корректирующих и предупреждающих мер, проведения повторной валидации/квалификации и др.

Представленные в данной статье методические рекомендации по составлению обзора качества лекарственного средства содержат основные аспекты, которые необходимо учесть при разработке документа, а также призваны помочь фармацевтическим производителям в адаптации требований GMP непосредственно к своей деятельности.

#### Литература

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики»

[Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499029882> (дата обращения 15.04.2018).

2. Сафиуллина Р.А., Гармонов С.Ю., Горюнова С.М. Подходы по проведению обзора качества лекарственных средств в соответствии с правилами GMP // Вестник казанского технологического университета. – 2012. – № 9. – Т. 15. – С. 252–255.

3. Спиридонова А.А., Хомутова Е.Г. Обзор качества продукции как элемент анализа со стороны руководства // Компетентность. – 2017. – № 9–10. – С. 58–62.

4. Александров А.В. Проведение периодического обзора качества лекарственных препаратов // Промышленное обозрение. Фармацевтическая отрасль. – 2008. – № 5(10). – С. 28–30.

#### Methodological Aspects of the Development of a Review of the Quality of Drugs in Accordance with the Requirements of GMP

*A.A. Spiridonova, candidate of economic sciences, associate professor of the department «Metrology and standardization» of the «MIREA – Russian Technological University»; Moscow*

*e-mail: al.spiridonova@gmail.com*

*E.G. Khomutova, candidate of chemical sciences, professor of the department «Metrology and standardization» of the «MIREA – Russian Technological University»; Moscow*

**Summary.** Methodical provisions on drawing up the review of quality of medicines as document of a quality management system of the pharmaceutical enterprise are provided in article. Special attention is paid to a planning stage, the detailed analysis of the existing requirements and methodical recommendations for each section of the review of quality for the purpose of adaptation and the best understanding of requirements by GMP producers of medicines is provided.

**Keywords:** review of quality, GMP, pharmaceutical enterprise, quality management system, drug.

#### References:

1. The order of the Ministry of Industry and Trade of Russia from 14.06.2013 No. 916 «On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/499029882> (accessed 15.04.2018).

2. Safiullina R.A., Garmonov S.Yu., Goryunova S.M. Approaches to periodic quality reviewing of the drugs on GMP rules. *Kazan Technological University's bulletin*. 2012, No. 9, V. 15. pp. 252–255.

3. Spiridonova A.A., Khomutova E.G. Product quality review as an element of management review. *Competence*. 2017, no. 9–10, pp. 58–62.

4. Aleksandrov A.V. Periodic quality review of the drugs. *Industrial Review. Pharmaceutical industry*. 2008, No. 5(10). pp. 28–30.