



Надлежащие Практики – требования и рекомендации **Good Practices – requirements and recommendations**

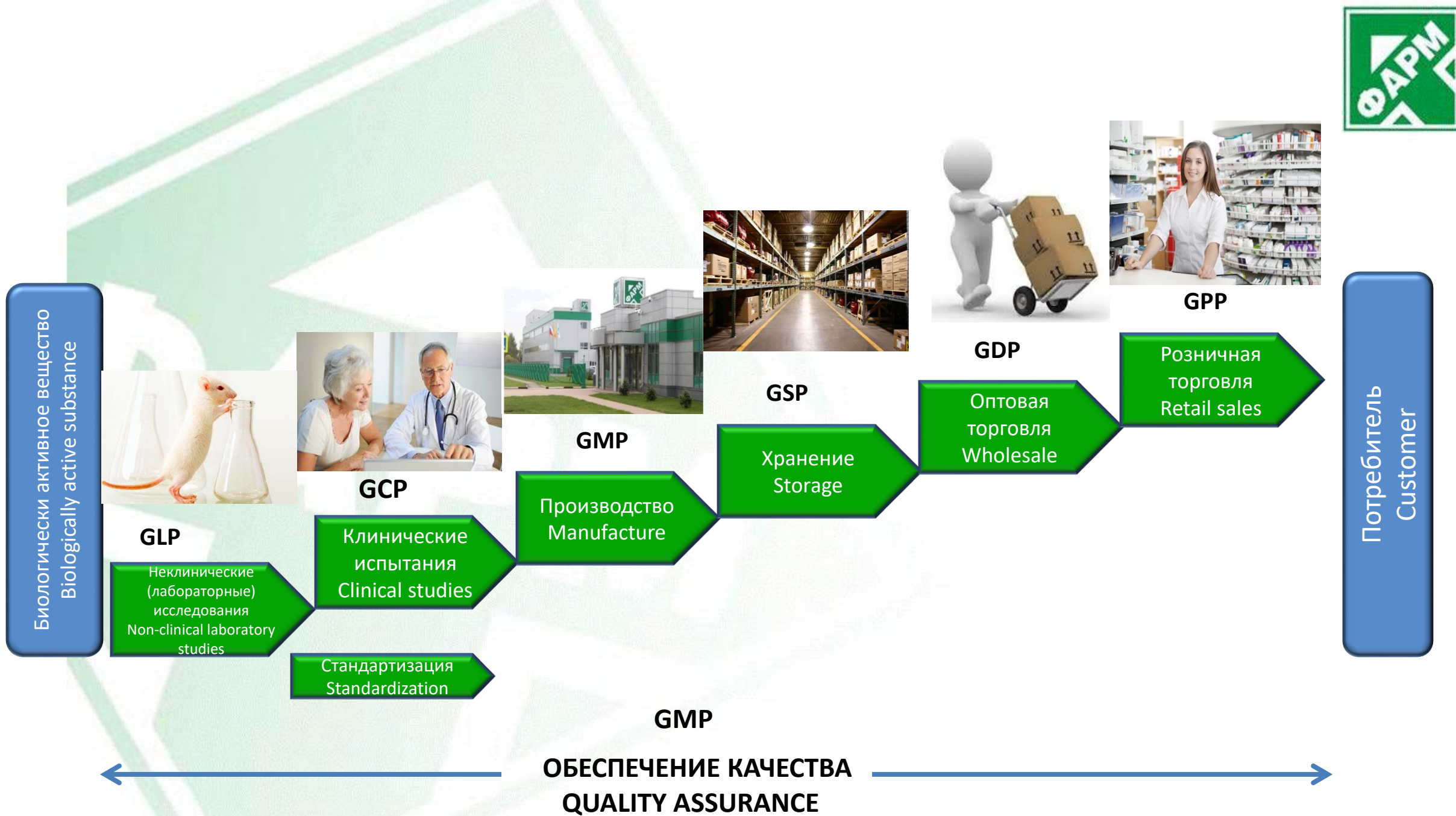
I Всероссийская GMP конференция

The first All Russian GMP conference

**Директор по качеству
Российской группы компаний
АО «Р-Фарм» Т.М. Вязьмина**

**T.M. Vyazmina - Quality Director
of the Russian group of companies
JSC “R-Pharm”**

**I Всероссийская GMP конференция
г. Ярославль 20-22 Сентября, 2016**



Жизненный цикл ЛС

Drug product life cycle





Надлежащие практики

Good Practices

Good Laboratory Practice (GLP)	Надлежащая лабораторная практика
Good Clinical Practice (GCP)	Надлежащая клиническая практика
Good Manufacturing Practice (GMP)	Надлежащая производственная практика
Good Storage Practice (GSP)	Надлежащая практика хранения
Good Distribution Practice (GDP)	Надлежащая дистрибьюторская практика
Good Pharmacy Practice (GPP)	Надлежащая аптечная практика



Роль международных стандартов в государственном регулировании



The role of international standards in the federal regulating process

На каждом этапе создания, изготовления и распределения лекарств принимаются специфические для этого этапа меры по недопущению ошибок и отклонений в работе, которые могут отрицательно повлиять на качество. Таким образом, можно говорить о цепочке обеспечения качества, охватывающей весь жизненный цикл лекарственного продукта, сутью, которой является непрерывность.

At every stage of the development, manufacture and distribution of medicines the stage-specific actions are taken in order to prevent errors and deviations in the activities that may have negative impact on quality. Thus, it is possible to speak about the chain of quality assurance, which covers the whole life cycle of a medicinal product and is aimed at the assurance of consistency.





Роль международных стандартов в государственном регулировании

The role of international standards in the federal regulating process

- **Фармацевтическая система качества (ФСК)** — это комплекс мер по обеспечению эффективности и безопасности фармацевтических продуктов, а также их соответствия официальным требованиям по показателям качества.
- На национальном уровне такая система включает в себя фармацевтическое законодательство, порядок регистрации продуктов и лицензирования предприятий по производству, импорту, оптовой и розничной торговле. Фармакопейную программу, лабораторную службу (независимые от производства контрольно-аналитические лаборатории, институты, центры), инспекторат, программу мониторинга неблагоприятных реакций лекарств.
- **Pharmaceutical quality system (PQS)** is a complex of measures to ensure the effectiveness and safety of pharmaceutical products and their compliance with formal requirements in terms of quality.
- At the country level, this system includes the pharmaceutical legislation, the procedure for the registration of drug products and licensing of the enterprises for manufacture, import, wholesale and retail sales, Pharmacopoeial program, laboratory services (control and analytical labs independent from production, institutes, centers), the Inspectorate, and the surveillance program on adverse drug reactions.



Регулирование фармацевтической отрасли в мире

Regulation of the pharmaceutical industry in the world

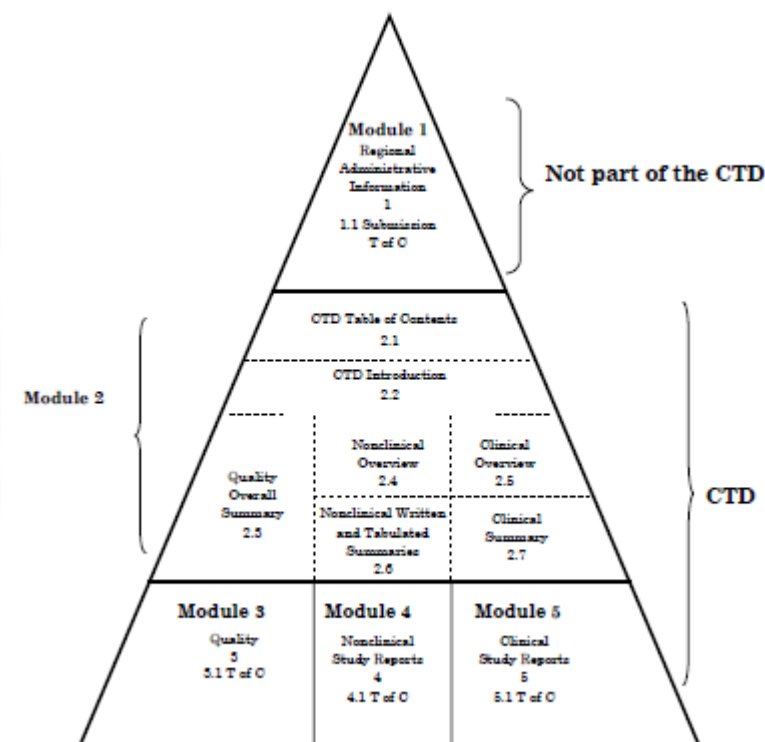


- Международная конференция по гармонизации требований к регистрации лекарственных средств для человека

The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

www.ich.org

- США USA, United States Pharmacopoeia (USP)
- Европа Europe, European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)
- Япония, Japan, Japanese Pharmacopoeia (JP)



Регулирование фармацевтической отрасли в мире

Regulation of the pharmaceutical industry in the world



Регистрирующие и Контролирующие организации

Registration and Supervisory Agencies:

- США, USA **FDA** 
- Европа, Европейский союз / European Union
лекарственных средств / European Medicines Agency (**EMA**)
- Агентство Великобритании по контролю за лекарственными средствами / Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (**MHRA**)
- Национальные компетентные органы России / The national Competent Authorities of Russia

www.fda.us

www.ema.europa.eu

www.hc-sc.gc.ca

www.mhra.gov.uk

www.tga.gov.au

www.roszdravnadzor.ru

<http://minpromtorg.gov.ru/>

<https://www.rosminzdrav.ru/>

Регулирование фармацевтической отрасли в мире

Regulation of the pharmaceutical industry in the world



- WHO (World Health Organization/Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ))
 - PIC/S (The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme/Конвенция и схема сотрудничества по фармацевтическим инспекциям)
 - ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering* / Международное общество фармацевтического инжиниринга)
 - PDA (Parenteral Drug Association/Ассоциация парентеральных лекарственных препаратов)
 - ECA (European Compliance Academy/Европейская академия соответствия)
- www.who.int
 - www.picscheme.org
 - www.ispe.org
 - www.pda.org
 - www.gmp-compliance.com



Надлежащая производственная практика

Good Manufacturing Practice



- EudraLex Vol 4 GMP Human and Veterinary
 - GMP Part I
 - GMP Part II
 - GMP Part III
 - Annexes#1-17, 19
- http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm



Зачем необходим GMP ?

Why is GMP needed?



Под надлежащей производственной практикой (good manufacturing practice - GMP) понимают свод минимальных требований к организации производства лекарственных средств, направленных на обеспечение качества продукции. Правила GMP основаны на следующих принципах:

- Системный подход;
- Профилактическая направленность;
- Гибкость в способах выполнения требований;
- Обязанность производителя предоставить доказательства адекватности избранного им метода выполнения требований (валидация).

Цель правил GMP – исключение или минимизация ошибок и отклонений **перед** и в процессе производства лекарственных средств, способных отрицательно повлиять на качество готовых препаратов. В случаях допущенных ошибок, соблюдение правил призвано содействовать их выявлению и устранению на возможно более ранних стадиях.

Good manufacturing practice (GMP) refers to the minimal set of guidelines on organization of drugs manufacture aimed at the assurance of their quality. GMP guidelines rely on the following principles:

- System approach;
- Preventive nature;
- Flexibility in satisfaction of requirements;
- Manufacturer's obligation to provide evidences of adequate chosen method used to achieve the compliance with appropriate requirements (validation).

The purpose of GMP guidelines is to exclude or reduce potential errors **prior to** and in the course of drug manufacture, which might have negative impact on finished product quality. In case of any occurred errors the observance of those guidelines should contribute to the detection of such errors and their resolution at early stages.



Обеспечение качества

Quality Assurance



- Мы ответственны за:
 - ✓ Безопасность пациента
 - ✓ Сохранение качества и эффективности ЛС на протяжении его срока хранения
 - ✓ Точное выполнение требований наших клиентов/партнеров

для произведенных ЛС на протяжении их жизненного цикла.

- We bear responsibility for:
 - ✓ Patient safety
 - ✓ Maintenance of drug quality and efficacy throughout its shelf life
 - ✓ Meeting the demands of our customers/partners

with relation to the manufactured drugs throughout their life cycle.



Правила GMP – обзор и анализ. *Общие соображения* GMP guidelines – overview and analysis. *General considerations*

- В директиве ЕС 89/341/ЕЕС отмечается, что «качество лекарственных продуктов должно определяться соблюдением принципов GMP».
- EU Directive 89/341/EEC states that "the quality of medicinal products should be determined by adherence to GMP principles".





Правила GMP – обзор и анализ. *Общие соображения*

GMP guidelines – overview and analysis. *General considerations*

В этой связи в GMP документах можно выделить несколько градаций:

- Официальные руководства.
- Приложения и официальные дополнения к ним.
- Методические материалы по отдельным разделам правил GMP, например в отношении валидации, роли и функций специалиста ответственного за качество, о функционировании контрольно-аналитических лабораторий, о содержании лабораторных животных, об инспектировании предприятий, о порядке обеспечения качества лекарственных субстанций и т.п. Сюда же можно отнести стандарты ИСО серии 9000, документы по статистическому контролю качества и др.

In this regards, the GMP-related documents can be divided into several levels:

- Official guides
- Annexes and official supplements to them
- Guidance materials for particular sections of GMP guidelines, e.g. in relation to validation, roles and functions of a specialist bearing responsibility for quality, operation of control and analytical laboratories, husbandry of laboratory animals, conducting the inspections of sites, ensuring the quality of drug substances , etc.

This can be attributed to ISO 9000 standards, to documents on statistical quality control, etc.



Правила GMP – обзор и анализ. *Общие соображения*

GMP guidelines – overview and analysis. *General considerations*



- Информация о конкретном опыте отдельных производителей по реализации правил: детали планировки помещений, применяемых конструкционных и отделочных материалов, инженерных, технологических и организационных решений, структуры и функционирования службы обеспечения качества продукции, форм и методов подготовки и переподготовки кадров.
- Информационно-методические и учебные материалы по проблеме GMP, разъясняющие основные термины, понятия, принципы и требования.
- Лишь в результате ознакомления со всеми этими документами может быть выработана система взглядов или концепция GMP, на основании которой возможно разработать систему качества для каждого конкретного фармацевтического предприятия.
- Information about the specific experience of individual manufacturers in the implementation of the guidelines: detailed layouts of premises, used construction and finishing materials, engineering, technological and organizational solutions, structures and functionalities of product quality assurance units, types and methods of personnel training and retraining
- Informative, methodological and training materials on GMP issues, giving explanations of key terms, concepts, principles and requirements.
- Only by reviewing all these documents the system or concept of GMP can be developed, which can be used as a basis for the development of quality system for each specific pharmaceutical company.



Правила GMP – обзор и анализ. *Общие соображения*

GMP guidelines – overview and analysis. *General considerations*



Надлежащие практики включают основные принципы, подходы, методологию , и говорят о том, какие требования должны реализоваться в фармацевтической системе качества.

Как именно реализовать конкретный принцип или требование на каждом этапе жизненного цикла лекарственного средства – это задача производителя лекарственного препарата и/или держателя регистрационного удостоверения.

Для однозначного толкования требований надлежащих практик необходимы руководства и методические рекомендации по специфическим аспектам.

При этом достигаются цели:

- Единое информационное поле для фармацевтических производителей , регуляторных органов в сфере обращения лекарственных средств и инспектората.
- Однозначность толкования требований.
- Эффективное построение ФСК новыми производителями. Совершенствование и постоянное улучшение уже внедренных ФСК .

На следующих слайдах приведено сравнение действующих нормативных документов Российской Федерации и зарубежных стран.

Good practices include main principles, approaches, methodology , and inform what requirements should be implemented in the pharmaceutical quality system. Exactly how to implement each particular principle or requirement at each stage of product life cycle is the task of drug manufacturer and/or Marketing Authorization holder.

For unambiguous interpretation of the requirements of good practices it is necessary to have appropriate guidelines and guides addressing specific aspects.

By doing so, the following goals can be achieved:

- Creation of a single information field for pharmaceutical manufacturers, regulatory bodies and Inspectorate.
- Unambiguity of requirements interpretation.
- Accelerated development of a pharmaceutical quality system by new manufacturers. Improvements of PQS according to the more proper approaches by existing experienced manufacturers.

Following slides compare the existing currently valid regulatory documents of the Russian Federation with the existing documents of foreign countries.



Правила GMP и руководства – обзор и анализ



Сравнение нормативной документации зарубежных стран и РФ, касающейся аспектов GxP

№	Название зарубежного документа	Название документа РФ	Комментарий
1	Отсутствует	Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2008 N 4 (ред. от 29.06.2011) "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 1.3.2322-08" (вместе с "СП 1.3.2322-08. Безопасность работы с микроорганизмами III - IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней. Санитарно-эпидемиологические правила") (Зарегистрировано в Минюсте РФ 21.02.2008)	-
2	Отсутствует	"ОСТ 64-02-003-2002. Стандарт отрасли. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения" (утв. и введен в действие Распоряжением Минпромнауки РФ от 15.04.2003 N P-10)	-
3	Отсутствует	"МУ 42-51-1-93 + МУ 42-51-26-93. Организация и контроль производства лекарственных средств стерильные лекарственные средства. Методические указания." (с изм. от 15.04.2003) (утв. Департаментом госсанэпиднадзора Минздрава РФ 08.02.1993)	-

Правила GMP и руководства – обзор и анализ



№	Название зарубежного документа	Название документа РФ	Комментарий
4	Отсутствует	"МУ 64-02-005-2002. Методические указания. Классификация и организация помещений для производства нестерильных лекарственных средств" (утв. распоряжением Минпромнауки РФ от 15.04.2003 N P-15)	-
5	Отсутствует	"МУ-44-116. Медицинские иммунобиологические препараты. Асептическое производство медицинских иммунобиологических препаратов. Методические рекомендации." (утв. Департаментом госсанэпиднадзора Минздрава РФ 19.05.1997)	-
6	Совместное Руководство Международного Совета по фармацевтическим вспомогательным веществам (IPEC) и Группы по фармацевтическому качеству (PQG) по аспектам надлежащей производственной практики для фармацевтических вспомогательных веществ	Отсутствует	-
7	Приложение 5 к серии технических отчётов ВОЗ №885 "Надлежащая производственная практика: дополнительные указания по производству фармацевтических вспомогательных веществ"	Отсутствует	-
8	Приложение №7 к серии технических отчётов ВОЗ №961 "Руководство ВОЗ по передач (трансферу) технологий в фармацевтическом производстве"	Отсутствует	-

Правила GMP и руководства – обзор и анализ



№	Название зарубежного документа	Название документа РФ	Комментарий
9	Руководство ЕМА по формализованной оценке рисков для определения соответствующей производственной практики в отношении вспомогательных веществ для лекарственной продукции, предназначенной для применения человеком	Отсутствует	-
10	Рекомендации PIC/S по валидации асептических процессов	Отсутствует	Единый документ отсутствует. Требования локально представлены в следующих документах: МУ-44-116. Медицинские иммунобиологические препараты. Асептическое производство медицинских иммунобиологических препаратов. Методические рекомендации. Серия ГОСТ Р ИСО 13408 «Национальный стандарт Российской Федерации. Асептическое производство медицинской продукции» Приложения 1, 15 к Правилам надлежащей производственной практики, Утв. Приказом Минпромторга РФ №916 от 14 июня 2013г.

Правила GMP и руководства – обзор и анализ



№	Название зарубежного документа	Название документа РФ	Комментарий
11	Проект Руководства FDA по целостности данных и соответствующим требованиям надлежащей производственной практики	Отсутствует	-
12	Руководство Агентства Великобритании по лекарственным средствам (MHRA) для промышленности по целостности GMP-релевантных данных и соответствующие определения		
13	Руководство EMEA по определению пределов воздействия на здоровье для использования в определении рисков при производстве различных лекарственных препаратов на общих (совместно используемых) мощностях	Отсутствует	-
14	Документ Министерства Здравоохранения Канады “Классификация замечаний по GMP по степени их риска”	Отсутствует	-
15	Руководство EMA по валидации процесса для производства активных веществ, получаемых биотехнологическим путём, и данным, требуемым к предоставления в заявке на регистрацию	Отсутствует	-

Правила GMP и руководства – обзор и анализ



№	Название зарубежного документа	Название документа РФ	Комментарий
	Руководство ICH Q10 “Фармацевтическая система качества”	Правила надлежащей производственной практики. Утв. Приказом Минпромторга РФ №916 от 14 июня 2013г. ГОСТ Р 52537-2006. Национальный стандарт Российской Федерации. Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования (утв. и введен в действие Приказом Ростехрегулирования от 21.04.2006 N 73-ст) Приказ Минпромторга России от 12.12.2013 N 1997 "Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств"	-
	Приложение 2 к серии технических отчётов ВОЗ №970 “Надлежащая производственная практика: вода для фармацевтических целей”	МУ-78-113 «Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций», 1998. «Руководство по качеству воды для применения в фармации. Методические рекомендации», Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ, 2009. Проект документа «Требования к воде, используемой для производства лекарственных средств», подготовленный ЕАЭС	Требования, изложенные в документах, имеют некоторые принципиальные различия (см. след. слайд) МУ-78-113 имеют ссылки на отмененные фармакопейные статьи.

Правила GMP и руководства – обзор и анализ



	ВОЗ тех. отчет 970, пр 2	МУ-78-113	Руководство по качеству воды для применения в фармации. МУ. Рекомендовано ФС по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. 2009г	Проект ЕАЭС
Назначение воды	вспомогательное в-во и продукт балк	вспомогательное в-во, продукт балк, вода для парентерального применения (стерильная)	вспомогательное в-во, продукт балк, вода для парентерального применения (стерильная)	вспомогательное в-во, продукт балк, вода для парентерального применения (стерильная)
Температура распределения воды	Более 65°C	85-90°C	Более 65°C	Более 65°C
Длительность квалификации 1 фазы	2 недели	2-4 недели	2 недели	2 недели
Использование воды для процессов и лекарственных форм	Описаны общие требования, без четкого указаний возможной категории воды	Описаны общие требования, без четкого указаний возможной категории воды	Требования описаны с указанием категорий воды для производства фармацевтических субстанций, стерильных препаратов, нестерильных препаратов, мойки оборудования	Требования описаны с указанием категорий воды для производства фармацевтических субстанций, стерильных препаратов, нестерильных препаратов, мойки оборудования.

Выводы и предложения / Conclusions and proposals



Цель введения всех нормативов в фармацевтическую отрасль – обеспечить качество лекарственных препаратов для потребителя. Для этого необходимо детально описать, формализовать все стадии жизненного цикла лекарственного препарата с точки зрения требований надлежащих практик, и неукоснительно их соблюдать.

Без понимания общей картины всего жизненного цикла, невозможно понять взаимосвязь различных нормативов и стандартов, регламентирующих порядок работ с лекарственными препаратами на различных стадиях цикла, взаимодействие участников фармацевтического рынка с контролирующими и регулирующими организациями.

The goal of introduction of all regulatory documents into pharmaceutical industry is the assurance of drug product quality for the benefit of consumers. In order to achieve this goal it's necessary to describe in details, to formalize all the stages of drug product life cycle from GMP standpoint and to follow these requirements strictly.

Without the general understanding of full life cycle it is impossible to get understanding of interrelations between different regulatory documents and standards governing the procedure of drug handling at different stages of life cycle and the nature of cooperation between the players on pharmaceutical market and regulatory and supervisory bodies.

Выводы и предложения / Conclusions and proposals



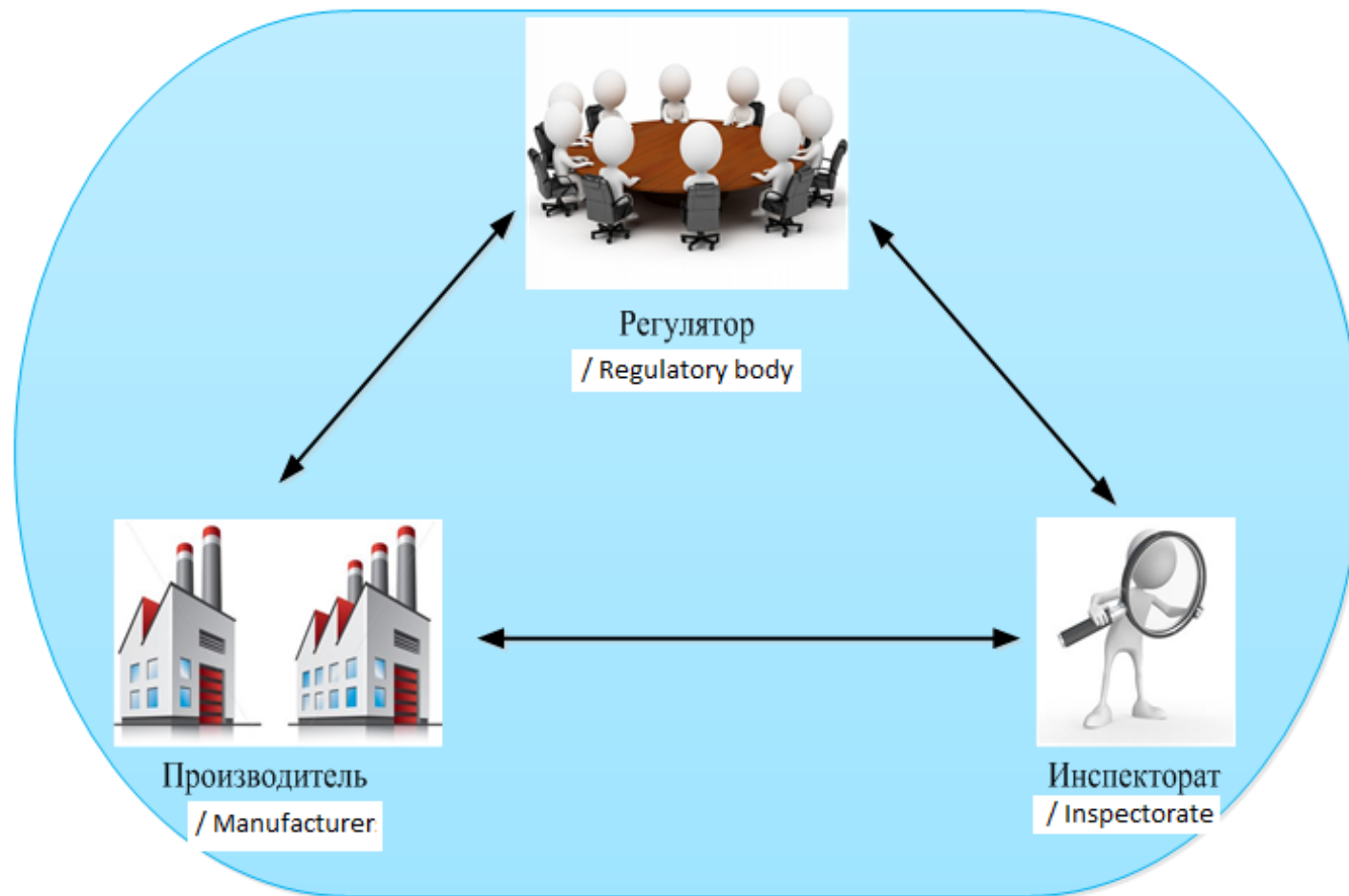
Отсутствие единого информационного поля и идентичных документов нормативной базы приводит к несоответствиям при проведении аудитов и инспекций фармацевтических компаний, имеющих различные нормативные требования.

Absence of single information field and identical regulatory documents database results in non-compliances during audits and inspections of pharmaceutical companies using different regulatory requirements.



Выводы и предложения / Conclusions and proposals

Единое информационное поле / Single information field



Выводы и предложения / Conclusions and proposals



Например:

1. В санитарно-эпидемиологических правилах СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III - IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней» изложены требования к организации микробиологических лабораторий с разделением на «грязную» и «чистую» зоны. В Европейском союзе и других странах такие требования отсутствуют. Классификации микроорганизмов по группам патогенности в России и Европейском союзе различные. В результате аудитов производителей выявляются несоответствия в организации микробиологических лабораторий и риски контаминации при проведении микробиологических анализов.

1. For example, health and hygiene standards SP 1.3.2322-08 on safe handling of microorganisms belonging to III-IV groups of pathogenicity and parasitic agents contain requirements on organization of microbiological labs with segregation of lab premises into “dirty” and “clean” areas. There are no such requirements in the European Union and other countries. Also, classifications of microorganisms by their pathogenicity, applied in Russia and in the European Union, differ. Non-compliances related to the organization of microbiological labs and contamination risks during the execution of microbiological tests are detected during the audits of manufacturing sites.

Выводы и предложения / Conclusions and proposals



2. МУ-44-116. «Медицинские иммунобиологические препараты. Асептическое производство медицинских иммунобиологических препаратов. Методические рекомендации»; МУ 64-02-005-2002. «Методические указания. Классификация и организация помещений для производства нестерильных лекарственных средств»; содержат конкретные требования по периодичности микробиологического мониторинга производственной среды и допустимые пределы по микробиологической чистоте технологического оборудования, технологической одежды, рук персонала и другую конкретику.

МУ 42-51-1-93 + МУ 42-51-26-93. «Организация и контроль производства лекарственных средств стерильные лекарственные средства. Методические указания» (с изм. от 15.04.2003) - этот сборник содержит 26 методических указаний по различным вопросам подготовки, проведения и контроля процесса производства стерильных лекарственных средств

Аналогичных требований нет у зарубежных производителей, что приводит к специфичным подходам в реализации требований GMP, перечисленных выше.

2. Procedural Guidelines MU-44-116 on aseptic production of medicinal immunobiological preparations and MU 64-02-005-2002 on classification and organization of production of non-sterile drug products contain particular requirements on the intervals of microbiological environmental monitoring and acceptable limits for microbiological purity of process equipment, process clothes, personnel hands and other particularities.

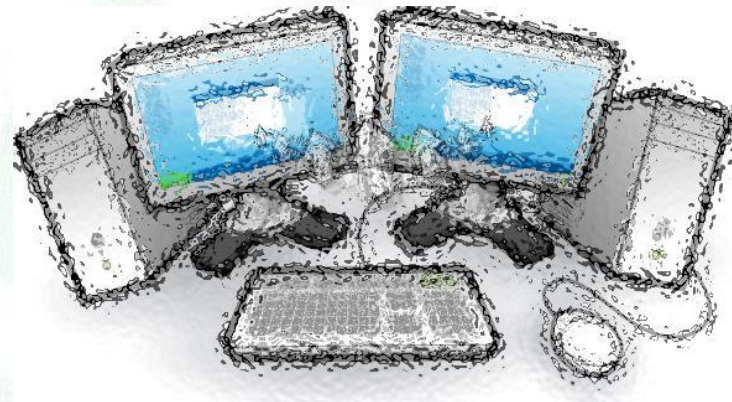
Procedural Guidelines MU 42-51-1-93 and MU 42-51-26-93 on organization and control of production of sterile medicines (dd. 15.04.2003) contain 26 different guidelines related to various aspects of preparation, execution and control for the manufacture of sterile medicinal products.

Выводы и предложения / Conclusions and proposals



3. Российские фармпроизводители получают замечания со стороны зарубежных аудиторов по валидации процессов и компьютерных систем в связи с отсутствием в РФ нормативной документации, регламентирующей соответствующие требования.

3. The Russian pharmaceutical manufacturers face findings made by foreign auditors related to process validation and validation of computerized systems due to the absence of corresponding regulatory documents (containing applicable requirements) in the Russian Federation.



Выводы и предложения / Conclusions and proposals



4. Проблема подтверждения соответствия серии препарата требованиям регистрационного досье со стороны УЛ при выпуске в гражданский оборот.

4. Also, there are issues associated with confirmation of compliance of drug product batches by a Qualified Person with the requirements of registration dossier upon the release of batches to the market.





Выводы и предложения / Conclusions and proposals

Создание методической учебной организации, подобной ECA (European Compliance Academy) - (Европейской академии соответствия), которая обучает представителей фармпроизводителей различным аспектам GMP с использованием конкретного опыта надлежащей производственной практики, а также, актуальным изменениям GMP.

На семинарах ECA читают лекции специалисты в различных областях GMP, с приведением конкретных примеров из практики.

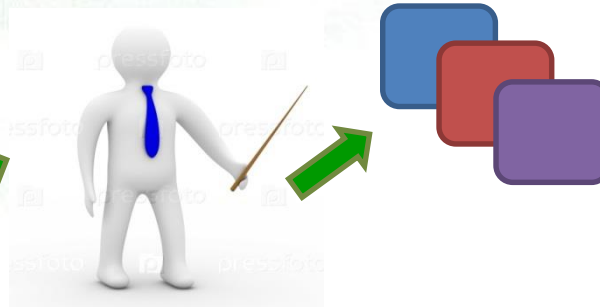
Foundation of different training institutions (such as ECA (the European Compliance Academy)) providing trainings for the representatives of pharmaceutical manufacturers on different GMP aspects taking into account the latest experience and knowledge about good manufacturing practice and recent GMP-related changes.

ECA trainings are provided by subject matter experts (SMEs) in different GMP-related areas with the provision of practice-oriented examples (case studies).

Актуализация нормативной
документации / Updating
regulatory documents



Теория и практика /
Theory and practice (skills)



I Всероссийская GMP конференция
г. Ярославль 20-22 Сентября, 2016

Выводы и предложения / Conclusions and proposals



Разработка документа с комментариями инспекторов Минпромторга РФ по наиболее часто встречающимся вопросам от фармпроизводителей. Пример, «Консультант по GMP» EU, включает ответы инспекторов национальных агентств EU на вопросы участников фармрынка, связанные с различными аспектами обеспечения и контроля качества лекарственных средств.

Development of a document containing comments made by the inspectors of the Ministry of Trade and Industry with relation to the questions frequently asked by pharmaceutical manufacturers.

EU GMP Advisor (containing the answers of inspectors from EU national agencies to the questions raised by the players on the pharmaceutical market and addressing different aspects of quality assurance and quality control) can be used as a reference document.



Выводы и предложения / Conclusions and proposals



Подготовка Сборника утверждённых рекомендаций, методических указаний и руководств для Российских фармпроизводителей по вопросам организации производства и контроля качества лекарственных средств. При этом включённые в перечень документы не должны содержать противоречия друг другу.

Development of compiled document with approved recommendations, procedural guidelines and guides to be applied by the Russian pharmaceutical manufacturers and addressing different aspects of organization of drug product manufacture and their quality control. In doing so, the provisions of documents included into such Compendium should not contradict with each other.





Спасибо за внимание!
Thank you for your attention!