

GMP — 2005 без вариантов

На встрече с руководителями предприятий перерабатывающей промышленности Владимир Путин выразил намерение перевести отечественную фармпромышленность на международные стандарты GMP к 2005 году



Ольга Ашпина

После 2005 года предприятия, не перешедшие на стандарт GMP (Good Manufacturing Practice), должны быть закрыты. Чем меньше времени остается до начала 2005 года, тем больше опасений, что запланированный переход так и не станет реальностью.

Три важные буквы

Установление в ходе многочисленных исследований связи между условиями производства и качеством ЛС по таким показателям как «стерильность», «микробная контаминация», «содержание механических включений» позволило выявить основные источники контаминации (загрязнение в результате контакта) полупродуктов и готовой продукции микроорганизмами и механическими частицами. Ими явились: воздух производственных помещений, персонал и

материалы первичной упаковки. Возможные пути устранения неблагоприятного воздействия этих источников на качество ЛС явились основой для разработки унифицированных схем подготовки производственных помещений и поступающего в них вентиляционного воздуха, персонала и технологической одежды, материалов первичной упаковки перед использованием, а также критериев подготовки этих элементов производства в соответствии с установленными нормами допустимого содержания микроорганизмов и механических частиц.

Принципы контроля производства продукции GMP предполагают, что контроль качества не ограничивается лабораторными анализами и должен быть включен в принятие любых решений, касающихся производства лекарственной продукции. Правила GMP относятся как к производству, так и к контролю

качества. Они содержат следующие основные требования:

- Все производственные процессы должны быть четко регламентированы и периодически пересматриваться с учетом накопленного опыта; кроме того, должно быть продемонстрировано, что лекарственные средства производятся с постоянным заданным качеством и в соответствии со спецификациями;
- Критические стадии производственных процессов и существенные изменения в технологии должны быть валидированы;
- Инструкции и процедуры должны быть изложены в форме предписаний ясно и однозначно, они должны быть конкретно применимы к имеющимся в наличии средствам;
- Персонал должен быть обучен правильному выполнению инструкций и процедур;

- ◀ ■ В процессе производства должны составляться протоколы рукописным способом и/или с использованием технических средств, которые документально подтверждают, что действительно проведены все предусмотренные инструкциями и процедурами технологические стадии, а также что количество и качество полученной продукции соответствует запланированным нормам. Любые существенные отклонения должны полностью протоколироваться и расследоваться;
- Все производственные протоколы, включая документацию по реализации продукции, должны позволять проследить всю историю каждой серии продукции и храниться в полном объеме и в доступной форме;
- Процесс реализации (оптовой продажи) продукции должен сводить к минимуму любой риск снижения ее качества;
- Должна быть в наличии система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;
- Рекламации на качество продукции должны тщательно рассматриваться, причины ухудшения качества должны расследоваться и приниматься соответствующие меры, как в отношении несоответствующей продукции, так и по предотвращению повторения подобных случаев.

Таким образом, в основу концепции GMP положен переход от контроля качества к обеспечению качества ЛС, при этом объектом внимания, наряду с качеством готового продукта, стал сам процесс производства, а также такие производственные факторы, как помещение, персонал и выполняемые им операции.

При этом в разные периоды особое внимание уделялось различным факторам, влияющим на качество ЛС.

В 60–70-е годы краеугольным камнем понятия GMP были новые для того времени требования к зданиям и помещениям, в 80-е годы акцент сместился на подготовку кадров и разработку стандартных инструкций (SOP) на каждую технологическую и вспомогательную операцию. С конца 80-х годов в мировое фармацевтическое производство стали внедряться комплексные системы управления качеством, усилилась связь правил GMP с правилами регистрации препаратов.

Четверть века GMP

Правила GMP не новость, работники фармацевтической отрасли они известны, по крайней мере, двадцать пять лет.

Впервые требования GMP были сформулированы в США в 1963 году. В 1968 году свои правила GMP были созданы в Италии и Канаде, в 1969 году — в Сингапуре и Швеции, в 1971 году — в Австралии, Великобритании, Норвегии, Польше, в 1974 году — на Филиппинах.

Следует отметить, что этому в значительной степени содействовала ВОЗ, которая уже в 1967 году сформулировала, а в 1969 году рекомендовала всем странам принять и применять международные правила организации производства и контроля качества ЛС. В дальнейшем эти правила были включены в дополнение ко II изданию Международной фармакопеи.

Существенную поддержку развитию концепции GMP оказала также Международная федерация ассоциаций производителей лекарств (IFPMA), организовавшая в 1971 году первый международный симпозиум по GMP.

В настоящее время около 140 государств присоединились к системе удостоверения (сертификации) качества медикаментов в международной торговле, основанной на стандартах GMP. Россия пока не относится к их числу.

GMP против ГОСТов

На отечественных фармацевтических предприятиях до 80-х годов государственные правила организации производства и контроля качества ЛС отсутствовали. Изготовление ЛС осуществлялось по технологическим регламентам и производственным инструкциям, которые разрабатывались самостоятельно на каждом предприятии. Организация производства, методы проведения испытаний и интерпретация полученных результатов на различных предприятиях также существенно отличались. Единственным документом, посвященным данному вопросу, был руководящий технический материал РТМ 64-7-81-74 «Основные требования к организации производства и контролю качества ГЛС», утвержденный в 1974 году начальником Главного управления промышленности СССР. Однако данный документ не получил широкого распространения и был известен крайне узкому кругу специалистов.

Изучение и анализ действовавших в конце 80-х годов национальных и международных (ВОЗ) правил GMP и проекта правил GMP Европейского союза (ЕС) показали, что наиболее полно требования к организации производства и контроля качества ЛС представлены в правилах GMP США. В них содержится более 60 разделов, в которых рассматриваются различные вопросы органи-

зации и контроля процесса производства, в правилах GMP Великобритании и Новой Зеландии — более 50 разделов. В проекте правил GMP ЕС, правилах GMP ВОЗ, стран-членов Ассоциации стран Юго-Восточной Азии (ASEAN), Австралии, Дании, Италии, Канады, Южной Кореи — от 40 до 50 разделов. Правила GMP Греции, Египта, Индии, Франции, Швейцарии содержат менее 40 разделов.

Сопоставление вопросов, рассматриваемых в правилах GMP этих стран и организаций, и действовавших в нашей стране документов показал, что ни по перечню рассматривавшихся вопросов, ни по глубине их рассмотрения, ни по объему отечественная документация не удовлетворяла аналогичным зарубежным требованиям.

Первые отечественные «Правила организации и контроля качества ЛС (GMP)» (РД 64-125-91, утвержденные Министерством медицинской промышленности в 1991 году) были разработаны во ВНИИА при участии Центра по химии ЛС-ВНИ химико-фармацевтического института и Харьковского НИИ химии и технологии ЛС (в настоящее время Государственный научный центр ЛС Украины).

В этом документе нашли отражение основные производственные факторы, оказывающие влияние на качество различных групп ГЛС, а именно здания и помещения, персонал, оборудование, организация и ведение процесса производства, документация, поэтапный контроль процесса производства и контроль качества готового продукта. РД 64-125-91 содержал классификацию помещений производства стерильных ЛС по содержанию в воздухе помещений механических частиц и микроорганизмов, соответствующую существовавшим в то время международным требованиям, и классификацию помещений производства нестерильных ЛС по содержанию в воздухе микроорганизмов. Кроме того, в документ были включены такие понятия как «обеспечение качества» и «валидация».

Эти правила стали нормативной базой для проектирования, реконструкции или технического перевооружения фармацевтических предприятий и ведения производства на отвечающем международным требованиям уровне.

В 1992 году была введена в действие новая редакция правил GMP ВОЗ и правила GMP ЕС. В дополнение к последним за период с 1992 по 1997 годы было разработано 14 приложений.

В 1996–1997 годах по заданию Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств Министерства

здравоохранения РФ отечественные правила GMP были переработаны. Проект документа был согласован с сотрудниками ряда предприятий и организаций, активно занимающихся вопросами проектирования, внедрения правил GMP или инспектирования фармацевтических предприятий.

Кроме того, на проект документа поступил положительный отзыв сотрудников Управления по контролю качества пищевых и лекарственных средств США (FDA). В документе также были учтены предложения российского эксперта ВОЗ А. П. Мешковского. В феврале 1998 года требования GMP России «Правила организации производства и контроля качества ЛС (GMP)» в виде ОСТ 42-510-98 были утверждены Министерством здравоохранения РФ.

Никогда законодательство производства лекарственных средств не менялось столь часто, как в 90-е годы, что несомненно указывает на адаптацию российского фармпроизводства к рыночным условиям. В ОСТ 42-510-98 был введен ряд новых терминов и даны их определения, соответствующие международно признанным. Отличительная особенность ОСТа 42-510-98 — ориентация на существующую в России законодательную базу. Основными отличиями документа от ряда действующих в настоящее время правил GMP (ВОЗ, ЕС, США) являются:

- наличие дополнительных требований по организации производства стерильных ЛС в конце разделов;
- введение классификации помещений производства нестерильных ЛС по содержанию в воздухе микроорганизмов;
- наличие раздела «Валидация», в котором указаны ее виды и основные элементы и установлены общие требования к порядку проведения валидации на фармацевтических предприятиях. В документе учтены такие положения, как «Управление качеством», «Самоинспекция» и «Работа по контракту».

Специалисты и эксперты Ассоциации российских фармацевтических производителей (АРФП), созданной в сентябре 2002 года и объединяющей 6 крупных отечественных производителей фармацевтической продукции: ОАО «Акрихин», ЗАО «Верофарм», ОАО «Нижфарм», ОАО «Отечественные лекарства», ОАО «Уфа-Вита» и ЗАО «Фармсинтез», подготовили и представили в Госстандарт России проект последнего национального стандарта «Надлежащая производственная практика (GMP)». Текст стандарта — адаптированный перевод GMP ЕС. По мнению испол-

нительного директора АРФП Виктора Дмитриева, принятие национального стандарта в предложенном варианте позволит ускорить процесс вступления России в ВТО и послужит интеграционным процессам в Европе.

Сначала было слово

Однако прежде, чем система GMP может начать внедряться на российских фармацевтических предприятиях, необходимо создавать или пересматривать существующие документы по строительству, проектированию, по организации производства стерильных и нестерильных ЛС, по валидации, инспектированию и лицензированию фармацевтических производств. Необходимо положение об уполномоченном лице, а также организации обучения. В России на сегодняшний день отсутствует орган, уполномоченный проводить сертификацию предприятий по стандартам GMP.

При этом следует согласовать основные положения GMP с Федеральным законом «О лекарственных средствах» для того, чтобы содержащаяся в них терминология и используемая методология организации фармацевтического производства были едины. Для проведения такой работы должны привлекаться специалисты различных ведомств и организаций, занимающихся рассматриваемыми вопросами.

Сегодня только три российских предприятия: ОАО «Нижфарм», ЗАО «Верофарм», ОАО ХФК «Акрихин» имеют заключения Всемирной организации здравоохранения, подтверждающие, что система качества внедрена и действует в соответствии со стандартами GMP, 10–15 предприятий имеют сертификаты GMP на отдельные виды продукции.

Пионером GMP среди российских производителей стала компания «Нижфарм», получившая сертификат 23 июня 2003 года. Инспекцию осуществляла объединенная комиссия ВОЗ в составе трех инспекторов по GMP Европейского регионального бюро ВОЗ и двух представителей Департамента промышленной и инновационной политики в медицинской и биотехнологической промышленности Минпромнауки России.

Остальные производители ЛС в лучшем случае разработали план перехода на GMP (модель предприятия 2005 года), провели самоинспекцию, составили инструкции по стационарным операционным процессам (SOP), некоторые начали обучение персонала, приблизившись к самой возможности изменить условия производства.

Одним из важнейших элементов

Более 50 % всех затрат при переходе на GMP приходится на переоборудование производств и отделку помещений.

GMP являются так называемые «чистые производственные помещения» (ЧПП) или «чистые зоны» (ЧЗ), в которых происходят наиболее ответственные технологические операции получения ЛС. Согласно определению, ЧПП или ЧЗ — это пространство, в котором контролируется концентрация аэрозольных частиц и которое построено так, чтобы минимизировать попадание, генерацию и удержание загрязнений, в котором контролируются такие параметры, как температура, влажность, перепад давлений. Создание ЧЗ на многих предприятиях невозможно без перепланировки, расширения, а часто и полной перестройки цехов, что связано с серьезными инвестициями.

Не вызывает сомнений необходимость изменений в нормативном поле фармотрасли. Число зарегистрированных в стране препаратов превышает 16 тысяч, и темпы регистрации новых ЛС растут. При этом сохраняется и тенденция роста показателей брака, основной причиной которой считается низкий уровень производства, в большинстве случаев не отвечающий требованиям GMP. По некоторым данным, 63 % брака ЛС обусловлено недостатками производства.

Как считают в АРФП, лишь переход на GMP позволит отечественным производителям выдержать конкуренцию с мировыми концернами, активно продвигающими свою продукцию на российский рынок. Рынок день ото дня становится жестче. Даже если Минздрав, Минпромнауки или президент отодвинут срок перехода на GMP, собственные болезни согнут отечественную фармацевтику. Очевидно то, что к 2005 году число фармпроизводителей в России значительно сократится. По некоторым данным, количество фармацевтических предприятий уменьшится в полтора-два раза.

К 2008 году стандарты GMP станут обязательными и при производстве субстанций. Право на жизнь будут иметь только производители качественной продукции, а качество невозможно без соблюдения стандартов GMP. Судьбу испытывают около 250 российских заводов — именно столько фармацевтических предприятий вступает в 2004 год без введения стандартов GMP. ■