

АНАЛІЗ МОЖЛИВИХ ЗМІН ДО ВИРОБНИЦТВА СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ПЛАНУЮТЬСЯ У КЕРІВНИЦТВІ З НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ

Фетісова О.Г., Андрюкова Л.М., Шпичак О.С., Яковенко В.К.

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна
Кафедра промислової фармації та економіки
promek-ipksf@nuph.edu.ua*

Вже протягом багатьох років виробництво лікарських засобів в Україні відбувається згідно з правилами належної виробничої практики, які викладені в актуальному документі Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», і є основою Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами. Дана настанова відповідає європейському документу «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use». Визначена на законодавчому рівні стратегія інтеграції України з ЄС передбачає гармонізацію з відповідними документами Європейського Союзу (ЄС).

Вважається, що в документ з GMP зміни вносяться найчастіше, порівняно з іншими документами належних практик (GXP), що пов'язано з різними факторами, наприклад, науково-технічним прогресом в технології лікарських засобів та ін. Всі ці зміни повинні вноситися в національному стандарті GMP не пізніше 3-х місяців з дати їх введення в ЄС, що є умовою членства Держлікслужби України в PIC/S. Останні зміни в документ з GMP були внесені в Україні в 2016 р.

На даний час нашу увагу привернув проект змін до виробництва стерильних лікарських засобів. Мета даного повідомлення полягала в огляді проекту пропонованих змін у керівництві GMP ЄС до виробництва стерильних лікарських засобів, що плануються до затвердження ЕМА.

Діючи загальні вимоги до виробництва стерильних лікарських засобів викладено у додатку 1 настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», перша версія якого була опублікована в 1971 році. З тих пір документ піддавався ряду оновлень, але до теперішнього часу повного перегляду не відбулося.

З метою гарантії найвищої якості стерильних лікарських засобів, з одного боку, та забезпечення глобального узгодження стандартів з іншого, проект був підготовлений у співпраці ВООЗ та PIC / S. Запропонований перегляд спрямований на необхідність додати ясності та змінити структуру на більш логічну форму з введенням принципів управління ризиками якості (QRM), нових технології та інноваційних процесів.

З моменту останнього перегляду в 2008 році нововведення у пропонованій версії додатку змінює не тільки структуру, але й розширяється за обсягом. Ключові зміни стосуються:

- введення нових розділів: область застосування, «Utilities», розділи моніторингу навколишнього середовища і процесів, словник термінів;
- введення принципів системи якості, що спрямованні на особливі вимоги до стерильних лікарських засобів;
- введення принципів QRM;
- реструктурування змісту за більш логічною формою та додавання деталей в ряд попередніх розділів, щоб забезпечити додаткову ясність.

Проект додатка має чітку структуру з логічною послідовністю змісту розділів і складається з наступного: 1. Область застосування; 2. Принцип; 3. Фармацевтична система якості

(PQS); 4. Персонал; 5. Приміщення; 6. Обладнання; 7. «Utilities», 8. Виробництво і специфічні технології., 9. Моніторинг навколишнього середовища і процесів., 10. Контроль якості (КК), 11. Словник термінів.

Останні зміни у додатку 2008-го року стосувалися класифікації чистих приміщень, а саме, послаблення в нормуванні часток з розміром ≥ 5 мкм. У запропонованому проекті кваліфікація чистих приміщень наведена, як в документі ISO 14644, відповідно до якого кваліфікація приміщень за розмірами часток ≥ 5 мкм була видалена, проте рекомендовані межі для моніторингу мікроорганізмів збережені.

Нова глава «Utilities» стосується наявного обладнання та / або інших матеріалів, які можуть вступати в контакт з лікарських засобів або безпосередньо впливати на нього. У розділі розглядаються загальні вимоги до системи водопостачання, пару, який використовується для стерилізації, стисненого газу, вакууму і систем охолодження, тобто всього того, що раніше стосувалося систем забезпечення виробництва.

Самий об'ємний розділ «Виробництво та специфічні технології» містить не тільки підрозділи, що є в наявності в діючій версії додатка, як, наприклад, «Приміщення», «Обладнання», «Стерилізація», але доповнений описом вимог до технології Blow-Fill-Seal (BFS), ліофілізації, а також систем одноразового використання (SUS). Всебічно та більш детально розглядаються існуючі в діючій версії додатка такі підрозділи, як «Продукція, яку піддають кінцевій стерилізації», «Приготування в асептичних умовах», «Закінчення процесу виробництва стерильної продукції». Так, у підрозділі «Приготування в асептичних умовах» висунута вимога щодо встановлення обмеженого та підтвердженого максимуму тривалості кожного аспекту асептичного виробництва, наприклад, час між очищенням, сушінням та стерилізацією обладнання, компонентів і контейнерів, або час між початком приготування розчину та його стерилізацією, або фільтрацією крізь фільтр, що утримує мікроорганізми.

Розділ «Моніторинг чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям» трансформовано у «Моніторинг навколишнього середовища та процесів», якій є програмою до загальної стратегії боротьби з контамінаціями, що призначена для зведення до мінімуму ризику забруднення мікробами та частками. Ключовими елементами розділу, що надають інформацію відносно можливостей процесу та обладнання щодо забезпечення гарантії стерильності, є підрозділи: «Моніторинг навколишнього середовища» з загальними роз'ясненнями, «Моніторинг часток» з вказівками щодо проведення та рекомендованими межами концентрації часток у повітрі розмірами $\geq 0,5$ та 5 мкм/м³ при моніторингу для кожного класу приміщень, «Моніторинг мікроорганізмів» з вказівками щодо проведення та рекомендованими максимальними межами для мікробіологічної контамінації та «Моделювання асептичних процесів», з відповідними роз'ясненнями. Інформація, що отримана при даних видах моніторингу, повинна використовуватися для рутинного випуску серій продукції та періодичної оцінки під час аналізу або розслідування процесу

Таким чином, вимоги щодо фармацевтичної системи якості та QRM поступово продовжують охоплювати усі напрямки GMP та конкретизувати аспекти їх використання.

Література

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – Київ: МОЗ України, 2016. – 335 с.
2. Система качества и надлежащие практики в фармации: Учебное пособие / Ю.В. Подпружников, А.С. Немченко, Л.Н. Андрюкова, Н.И. Гуменюк. – Киев: ТОВ «СІК ГРУП УКРАЇНА», 2017. – 652 с.
3. Druft. The revision of annex 1, on manufacturing of sterile medicinal products, of the Eudralex volume 4. – Режим доступу: – <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>