

Ю.В. ПОДПРУЖНИКОВ, д.ф.н., Национальный фармацевтический университет, Харьков

Сравнительный анализ критериев очистки

В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Проведено теоретическое сопоставление критериев, которые используются для установления допустимого переноса лекарственных препаратов, выпускаемых по совмещенной схеме на одной производственной линии. Выявлены и обоснованы условия, при которых следует выбирать тот или иной критерий как наиболее строгий. С использованием имеющихся в литературе исходных данных проведена практическая апробация выявленных закономерностей. Теоретически обосновано и практически подтверждено, что в большинстве случаев критерий, основанный на токсикологической оценке, является менее строгим, чем существующие. Указанный критерий рекомендуется использовать для нормирования пределов переноса лишь при производстве высокотоксичных лекарственных препаратов по совмещенной схеме. При этом следует провести также расчет пределов с использованием традиционно применяемых критериев и выбрать наиболее строгий из полученных.

● ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее важных условий надлежащего производства лекарственных средств (ЛС) является предотвращение перекрестной контаминации. Особенно актуально это для многоцелевых (совмещенных) производств, когда выпуск ряда ЛС, в т. ч. разных фармакотерапевтических групп, осуществляется с использованием одних и тех же технических средств (помещений, оборудования). Очистка помещений и оборудования (особенно частей, непосредственно контактирующих с ЛС на определенных стадиях технологического процесса) является основ-

Ключевые слова:

*лекарственные средства,
совмещенное производство,
перекрестная контаминация,
критерии очистки*

ным способом предупреждения перекрестной контаминации в совмещенных производствах [1, 2]. Для валидации процедур очистки и дальнейшего эффективного контроля уровня чистоты производственной линии необходимо установить пределы допустимого переноса остаточных количеств (maximum allowable carryover — MAC) каждого ЛС, которое может выпуститься на

той же линии, а затем выбрать наиболее строгий предел («worst case») и в дальнейшем им руководствоваться для всей выпускаемой номенклатуры препаратов. В нормативных документах [5, 6] указано, что при установлении MAC следует использовать критерии, которые должны быть практичными, достижимыми и поддающимися проверке, в [16] к вышеуказанному добавлено, что эти критерии должны быть также научно обоснованными.

С начала 90-х в практике фармацевтического производства наиболее часто использовались следующие количественные критерии нормирования остатка предыдущего ЛС в следующем ЛС, выпускаемом на той же линии:

- 1) критерий, основанный на терапевтической дозе предыдущего ЛС — в следующем ЛС допускается примесь не более 0,1% суточной терапевтической дозы предыдущего ЛС [3],
- 2) общий критерий — не более 10 частей предыдущего препарата может содержаться в 1 млн частей следующего ЛС (чаще всего устанавливается на уровне 10 ppm).

Данные критерии были рекомендованы нормативными документами FDA [4], PIC/S [5] и ВОЗ [6], при этом в последних двух источниках указывалось, что производителю для нормирования MAC следует выбирать наиболее строгий из критериев. Указанные критерии успешно использовались в фармацевтической промышленности в течение более чем 20 последних лет и показали свою эффективность. Вместе с тем регуляторные требования, которые ориентированы на безопасность пациента и заключаются в уменьшении риска, связанного с приемом ЛС, постоянно прогрессируют [7]. В 2014 г. была принята новая редакция главы 3 «Помеще-

SUMMARY

Keywords: drugs, combined production, cross-contamination, cleaning criteria

The article offers a theoretical comparison of the criteria used to determine the allowable transfer of drugs produced by combined scheme on a single line. Conditions under which this or that criterion should be chosen as the most stringent are identified and justified. Using raw data available in the literature, practical testing of the identified patterns was carried out. There is both theoretical and practical evidence that, in most cases, the criterion based on toxicological evaluation is less stringent than the existing ones. This criterion is recommended for rating of transfer limits only in the combined production of highly toxic drugs. Additionally, limits for traditional criteria should also be calculated to choose the most stringent ones.

Y.V. PODPRUZHNIKOV, D.Sc.(Pharm.), National University of Pharmacy, Kharkov. **COMPARATIVE ANALYSIS OF CLEANING CRITERIA IN THE PRODUCTION OF MEDICINES.**

ния и оборудование» и главы 5 «Производство» GMP ЕС, согласно которым требуется проводить оценку риска перекрестной контаминации в совмещенных производствах с учетом токсикологических свойств ЛС и силы его действия [1].

Эти новые требования GMP ЕС вступили в действие с 1 марта 2015 г. и являются обязательными для производителей. Кроме того, с 1 октября 2015 г. действует новая редакция Приложения 15 «Квалификация и валидация» GMP ЕС [1], в которой в разделе «Валидация очистки» предписывается для установления MAC использовать критерий, основанный на токсикологической оценке (п.10.6). Необходимо отметить, что аналогичные изменения в Приложении 15, которые вступили в действие одновременно с европейскими, были введены в GMP PIC/S [8]. В указанных изменениях предполагается использовать критерий, который заключается в оценке допустимого (т. е. безопасного для организма) ежедневного воздействия ЛС на пациента, которое может осуществляться в течение всей его жизни. Для того чтобы подробно разъяснить применение данного критерия и изложить методологию расчета предела допустимого воздействия (Permitted Daily Exposure — PDE), ЕМА было разработано и введено в действие новое руководство [9]. Данное «Руководство по установлению пределов воздействия на здоровье для их использования в идентификации рисков при совмещенном производстве» вошло в часть III GMP ЕС и вступило в действие с 1 июня 2015 г. Хотя документы, входящие в часть III GMP ЕС, обычно являются не обязательными, а информационно-методическими, из содержания самого Руководства следует, что его необходимо выполнять как обязательное. Например, в разделе 6 данного Руководства «Отчетность по методологии установления PDE» указано, что резюме отчета по установлению PDE следует располагать на начальной странице этого документа, чтобы облегчить работу с ним инспектора GMP. Критерий, который согласно новым требованиям GMP следует использовать для идентификации и оценки рисков перекрестной контаминации в совмещенных производствах, по своей су-

ти новым не является. С 2000 г. он использовался в документе ICH Q3C [10] для оценки токсикологического воздействия остаточных количеств органических растворителей и нормирования содержания таких примесей в субстанциях и готовых ЛС (ГЛС). В недавнем вышедшем документе ICH Q3D [11], который посвящен нормированию примесей химических элементов в ЛС, применен тот же критерий.

Сам подход к оценке рисков совмещенных производств ГЛС на основе критерия PDE излагался на ряде конференций и публиковался в виде проектов документов ISPE, окончательно же он был сформулирован в документе ISPE Baseline® «Risk-Based Manufacturing of Pharmaceutical Products: A Guide to Managing Risks Associated with Cross-Contamination» [12]. Сокращенно этот документ называется «Risk-MaPP», он был издан в 2010 г. и, по сути, инициировал дальнейшие вышеуказанные регуляторные изменения в сфере GMP. Данный подход считается в настоящее время целостным и научно обоснованным, поэтому предполагается, что производители ЛС должны в обязательном порядке им руководствоваться. Однако в специализированной литературе появилась серьезная критика предлагаемого подхода [13, 14] как до, так и после публикации документа ISPE «Risk-MaPP». В частности, отмечалось, что использование критерия PDE для установления допустимых значений MAC приведет к значительному ослаблению требований, т. к. он является менее строгим, чем применяемые критерии. В результате препараты будут иметь больше примесей, чем при более строгом нормировании очистки производственных линий, что приведет к несоответствию требованиям GMP и поставит под угрозу здоровье пациента [15]. Однако системных исследований по сопоставлению строгости количественных критериев очистки до настоящего времени проведено не было.

Таким образом, сравнение строгости критериев, применяемых для валидации и контроля очистки в совмещенных производствах, является очень актуальным. От строгости данных критериев зависит не только степень ответственности производственной пло-

щадки требованиям GMP, но и, самое главное, безопасность пациентов (в плане предотвращения рисков негативного воздействия остаточных ЛС на их здоровье).

Целью настоящей работы является теоретическое сравнение строгости количественных критериев очистки, а также практическая иллюстрация полученных закономерностей на примерах, которые были опубликованы ранее в профильной специализированной литературе.

● ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из целей настоящей работы, объектами сравнения были три количественных критерия, которые применяются для установления MAC.

1. Предел $MAC_{0,1\%}$ (выражается в мг), который рассчитывается с использованием критерия на основе 1/1000 терапевтической дозы при переходе от препарата А к препарату В, представляется следующей формулой [16]:

$$MAC_{0,1\%} = \frac{MDD \times MBS \times SF}{LDD} \quad (1),$$

где MDD — минимальная суточная доза препарата А (мг); LDD — максимальная суточная терапевтическая доза препарата В (мг); SF — фактор безопасности препарата А (в принятом подходе равен 1/1000, или, что то же самое, 0,1% дозы препарата А); MBS — минимальный размер серии препарата В (мг).

2. Значение MAC_{ppm} в мг (рассматриваем, как и в первом случае, очистку при переходе производства от препарата А к препарату В) при использовании общего критерия со значением 10 ppm рассчитывается по следующей формуле [17]:

$$MAC_{ppm} = C_{ppm} \times MBS = 10 \times 10^{-6} \times MBS = 10^{-5} \times MBS \quad (2),$$

где C_{ppm} — значение критерия (в нашем случае — 10 ppm); MBS — минимальный размер серии препарата В (мг).

3. Значение MAC_{PDE} (мг) с использованием критерия PDE рассчитывается по формуле [12, 16, 17]:

$$\text{MAC}_{\text{PDE}} = \frac{\text{PDE} \times \text{MBS}}{\text{LDD}} \quad (3),$$

где PDE — значение предела допустимого ежедневного воздействия препарата A (мг); LDD — максимальная суточная терапевтическая доза препарата B (мг); MBS — минимальный размер серии препарата B (мг).

В свою очередь, значение критерия PDE (в различных документах он может иметь название accepted daily exposure — ADE [12, 16, 17] или accepted daily intake — ADI) рассчитывают по формуле [12, 16, 17]:

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{BW}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5} \times \text{MF} \times \text{PK}} \quad (4),$$

где NOAEL (мг/день) — наивысшая доза ЛС, при которой неблагоприятный эффект (в т. ч. основной терапевтический эффект препарата) еще не наблюдается; BW — средний вес пациента (принимается равным 50 кг); F1: коэффициент (значения от 2 до 12), учитывающий экстраполяцию между видами; F2: коэффициент от 1 до 10 для учета межсубъектной вариабельности; F3: коэффициент от 1 до 10 для экстраполяции кратковременного исследования (< 4 нед.) на долговременное исследование токсичности; F4: коэффициент (1–10), который может применяться в случаях тяжелых видов токсичности (генотоксичность, канцерогенность, нейротоксичность или тератогенность); F5: коэффициент (1–10), применяемый в случаях, если значение NOEL не было установлено, а известно значение LOEL (наименьшая доза, которая вызывает значимый неблагоприятный эффект, в качестве которого в данном контексте может выступать также основное терапевтическое действие); MF — поправочный коэффициент, который может вводиться для учета определенных факторов, не охваченных коэффициентами F1–F5; PK — коэффициент, учитывающий различия в биодоступности препарата при разных путях его введения в эксперименте по изучению токсичности и в условиях реального его применения.

Отметим, что в нормативных документах [9–11] формула (3) представлена в несколько упрощенном виде — без ко-

эффициентов MF и PK, что не влияет на результаты наших исследований, дальнейших рассуждений и выводов.

Для проведения данного исследования были использованы методы описательной статистики.

● РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Теоретическое сопоставление критериев

Найдем условия, при которых критерий, основанный на 0,1% дозы, будет более строгим, чем общий критерий (10 ppm), т. е. решим неравенство:

$$\begin{aligned} \text{MAC}_{0,1\%} &= \frac{\text{MDD} \times \text{MBS} \times \text{SF}}{\text{LDD}} < \text{MAC}_{\text{ppm}} = \\ &= 10^{-5} \times \text{MBS} \end{aligned} \quad (5),$$

$$\text{что выполняется при } \frac{\text{LDD}}{\text{MDD}} > 100 \quad (6).$$

Таким образом, если максимальная суточная терапевтическая доза следующего выпускаемого на линии препарата более чем в 100 раз превышает минимальную суточную дозу предыдущего препарата, то для валидации и контроля очистки нужно пользоваться критерием на основе 0,1% дозы, в противном случае — общим критерием. Из полученного соотношения понятно, что критерий на основе дозы следует использовать, если на одной производственной линии выпускаются как сильнодействующие, так и несильнодействующие препараты. В остальных случаях следует использовать общий критерий для установления пределов остаточных количеств препаратов при проведении очистки линии.

Для сопоставления строгости критерия, основанного на 0,1% дозы, и критерия, основанного на токсикологической оценке, используем формулы (1) и (3), для чего решим неравенство:

$$\begin{aligned} \text{MAC}_{0,1\%} &= \frac{\text{MDD} \times \text{MBS} \times \text{SF}}{\text{LDD}} < \\ &< \text{MAC}_{\text{PDE}} = \frac{\text{PDE} \times \text{MBS}}{\text{LDD}} \end{aligned} \quad (7),$$

которое, с учетом того, что NOAEL обычно в 100–1000 раз меньше, чем MDD [18], после ряда упрощений представляется в следующем виде:

$$\frac{\text{MDD}}{1000} < \text{PDE} = \frac{\text{MDD} \times 50}{100 \times \text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}} \quad (8),$$

что выполняется при произведении коэффициентов F1–F5 < 500 (или < 5000, если NOAEL будет в 1000 раз меньше, чем MDD).

Отметим, что при надлежащем планировании и проведении эксперимента по изучению токсичности (необходимая длительность исследования, учет экспериментально полученной величины межсубъектной вариабельности, определение именно NOAEL, а не LOAEL), произведение коэффициентов в подавляющем большинстве случаев будет меньшим, чем 500. Так, в примерах определения PDE примесей химических элементов в субстанциях, которые приведены в недавно вышедшем документе [11], из 24 элементов только для двух произведение коэффициентов F1–F5 превышает значение 500. Это означает то, что в подавляющем большинстве случаев критерий на основе 0,1% дозы будет более строгим, чем критерий на основе PDE.

Для сопоставления общего критерия и критерия на основе PDE воспользуемся формулой, приведенной в [11]:

$$C_{(\text{ppm})} = \frac{\text{PDE} (\mu\text{g/day})}{\text{LDD} (\text{g/day})} \quad (9).$$

Рассчитаем, при какой максимальной суточной дозе следующего препарата критерий на основе PDE будет жестче, чем общий критерий (10 ppm), для чего решим неравенство:

$$10 (\mu\text{g/day}) > \frac{\text{PDE} (\mu\text{g/day})}{\text{LDD} (\text{g/day})} \quad (10).$$

Подставим в неравенство (10) максимально строгое значение PDE, которое используется в случае производства препаратов, обладающих канцерогенным действием (в этом случае данный показатель называется порогом токсикологической опасности — Threshold of Toxicological Concern — TTC), и его принимают равным 1,5 мкг/человека/день [9]):

$$\text{LDD} (\text{g/day}) > \frac{1,5 (\mu\text{g/day})}{10 (\mu\text{g/day})} = 0,15 \text{ g/day} \quad (11).$$

Исходя из (11), критерий на основе PDE будет более строгим, чем общий критерий, только тогда, когда предыдущий

препарат имеет $PDE = TTC = 1,5$ мг/день, а следующий препарат будет малотоксичным с максимальной суточной дозой большей чем 150 мг/день, во всех же остальных случаях общий критерий будет более строгим. В свою очередь, производство высокотоксичных лекарственных средств (при $PDE 1-10-100$ мг/день) требует особого подхода к организации производства, а также эффективных мероприятий по защите персонала. Очевидно, что подобные препараты (например, онкологические) требуют выделения в изолированное производство, с отдельными помещениями, оборудованием, системами обеспечения, защитой персонала и пр., т. е. производство таких препаратов по совмещенной схеме не допускается [19] и нормирование степени очистки в данном случае особого смысла иметь не будет.

Как видно из приведенного теоретического анализа, критерий на основе токсикологического воздействия в подавляющем большинстве случаев будет менее строгим, чем используемые в настоящее время. Только при выпуске самых высокотоксичных препаратов такой критерий будет бо-

для пациента, авторы [12] вводят характеристику «резерв безопасности», т. е. рекомендуют добиваться остаточных количеств препаратов в оборудовании на таком малом уровне, на каком только возможно. При этом рекомендуется оценивать вариабельность процессов очистки, рассчитывать их «коэффициент пригодности» [20] и устанавливать дополнительный «резерв безопасности» на уровне «3 сигма» с учетом вариабельности очистки. Данный подход имеет ряд принципиальных несоответствий (и технического, и методического характера) как в порядке нормирования, так и при установлении реального содержания остаточных количеств, а также при исследовании вариабельности процедур очистки. Разбор всех этих несоответствий не является целью данной публикации. По нашему мнению, как и по мнению других специалистов [15], такой подход ориентирован на ослабление критерия, а дополнительные вычисления «резерва безопасности», по сути, не обеспечивают безопасность пациента, а лишь пытаются обосновать установленный критерий, который приводит к ненадлежащему уровню очистки. Если рассмотреть суть до-

Практическое сопоставление критериев

Для практического сопоставления расчетных величин сравниваемых критериев был использован пример из [12]. Следует отметить, что документ [12] и более поздние публикации [21, 22] фактически инициировали введение критерия PDE в регуляторную практику в сфере GMP, о чем было сказано выше. В *таблице 1* приведены исходные данные для расчета критериев при производстве препаратов А (антацидного), В (антигипертензивного), С (полового гормона) и D (нестероидного противовоспалительного препарата). Поскольку в некоторых формулах для расчета критериев используется минимальная суточная доза, которой оригинальная публикация [12] не содержит, эти необходимые данные были нами добавлены и приведены в столбце «Минимальная терапевтическая доза, мг». При этом, чтобы не нарушить соотношение компонентов и не исказить результаты, минимальная суточная доза для всех препаратов была принята равной половине их максимальной суточной дозы.

Приведенные исходные данные (за исключением добавленного нами последнего правого столбца в *таблице 1*) были успешно использованы авторами [12] для оценки рисков в различных вариантах совмещенного производства, однако нами эти данные были использованы для иной цели — для сопоставления критериев очистки. Хотя указано [12], что пример этот не основан на реальных данных, следует отметить, что он не выдерживает никакой критики и вызывает недоумение. Например, половой гормон в виде таблеток с дозировкой 175 мг выпускается в виде серии размером 250 г, т. е. полномасштабная промышленная серия составляет 1 428 таблеток, похожая ситуация с нестероидным противовоспалительным препаратом — его промышленная серия составляет $2000/0,4 = 5 000$ таблеток. Есть также большие вопросы к реальности существования такого оборудования, которое, в соответствии с постановкой задачи,

ТАБЛИЦА 1 Исходные данные для расчета величины критериев очистки при совмещении в одном производстве препаратов А, В, С и D

| Препарат | Минимальный размер серии (кг) | Максимальная суточная доза (мг) | PDE мг/день | Минимальная терапевтическая доза, мг |
|----------|-------------------------------|---------------------------------|-------------|--------------------------------------|
| A | 100 | 2 000 | 50 | 1 000 |
| B | 10 | 10 | 0,5 | 5 |
| C | 0,25 | 350 | 0,001 | 175 |
| D | 2 | 800 | 40 | 400 |

лее строгим, чем существующие, и то лишь при условии, что за высокотоксичными на той же линии выпускаются малотоксичные препараты. В свою очередь, подобное сочетание противоречит нынешней регуляторной практике в фармацевтическом производстве [19].

Видимо, понимая, что критерий на основе токсикологического воздействия на практике снижает требования к очистке оборудования, а это опасно

полнительного «резерва безопасности», то это фактически еще один, т. е. «дополнительный», критерий на фоне существующего критерия PDE. При этом в условиях применения данной методологии (по сути, «двух критериев») фактическая безопасность пациента все равно подвергается угрозе за счет высокой расчетной величины исходного («первого») критерия. Проиллюстрируем вышеизложенное практическими примерами.

должно быть одним и тем же для серии, содержащей в одном случае 100 кг одной субстанции и в другом — 0,25 кг другой субстанции.

Несмотря на указанные выше недостатки в исходных данных, мы провели расчеты допустимого переноса при использовании различных критериев (табл. 2).

Как видно из представленных в таблице 2 результатов, общий критерий является более строгим, чем критерий, основанный на 0,1% дозы. Это утверждение верно для всех случаев, за исключением тех, когда минимальная доза предыдущего препарата и максимальная суточная доза следующего препарата отличаются более чем в 100 раз (переходы от препарата В к препаратам А или D), что, в свою очередь, подтверждает неравенство (6).

Наиболее интересными являются наблюдения, связанные с использованием критерия на основе PDE. Для всех возможных переходов с препарата на препарат (табл. 2) использование данного критерия дает как минимум в 100 раз менее строгую величину допустимого переноса, чем другие критерии, что подтверждает выводы теоретической части нашего исследования. Лишь при переходе от препарата С к препаратам А или D величина допустимого переноса, рассчитанная с использованием критерия PDE, более строгая, чем при использовании других критериев. Это вызвано тем, что в качестве PDE для препарата С авторами [12] приведена величина, равная 1 мкг/день. Как правило, такая величина не используется даже для канцерогенных препаратов (для последних применяют значение $PDE = TTC = 1,5$ мкг/день), тем более это нереально для препарата с дозировкой 350 мг/день, которой характеризуется препарат С. Как показывают приведенные в таблице 2 результаты, для ряда переходов применение критерия на основе токсикологической оценки (PDE) дает значения, не имеющие никакого физического смысла. Так, при переходе от препарата А или D к препарату В расчет по указанному критерию приводит к величине допустимого переноса препа-

таблица 2 Значения допустимого переноса в мг, рассчитанные для препаратов А, В, С, D на основе различных критериев: 0,1% дозы, 10 ppm и токсичности (PDE). Стрелками показаны переходы производства с одного препарата на другой

| Переход от какого препарата к какому | Величина допустимого переноса (мг) | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------|---------------------------------|
| | Основанный на 0,1% дозы | Общий (10 ppm) | Основанный на токсичности (PDE) |
| A → B | 1 000 000 | 100 | 50 000 000 |
| A → C | 714 | 2,5 | 35 000 |
| A → D | 2500 | 20 | 125 000 |
| B → A | 250 | 1000 | 25 000 |
| B → C | 3,57 | 2,5 | 357 |
| B → D | 12,5 | 20 | 1250 |
| C → A | 8 750 | 1000 | 50 |
| C → B | 175 000 | 100 | 1000 |
| C → D | 440 | 20 | 2,5 |
| D → A | 20 000 | 1000 | 4 000 000 |
| D → B | 400 000 | 100 | 40 000 000 |
| D → C | 285 | 2,5 | 28 570 |

ратов А и D в препарат В, равной соответственно 50 и 40 кг; в то время как весь объем серии препарата В составляет всего 10 кг!

Несмотря на вышеуказанные негативные аспекты, из представленных результатов видно, что наименьшая величина переноса составляет 2,5 мг, что получается при использовании критерия на основе PDE (при переходе от препарата С к D) и общего критерия (переход от любого препарата к препарату С, имеющему наименьший размер серии). Таким образом, при использовании принципа «наихудшего случая» [5, 6] в качестве максимально допустимого переноса при очистке от любого препарата в приведенном ряду выпускаемых препаратов должен быть установлен предел, равный 2,5 мг.

● Выводы

1. Проведено теоретическое сопоставление строгости критериев, которые используются для установления допустимого переноса препаратов, выпускаемых по совмещенной схеме на одной производственной линии. Выяв-

лены условия, при которых следует выбирать тот или иной критерий как наиболее строгий.

2. С использованием литературных исходных данных проведена практическая апробация выявленных закономерностей. Показано, что эти закономерности целесообразно использовать в фармацевтическом производстве для установления пределов переноса при валидации очистки оборудования и последующем текущем контроле очистки производственных линий.

3. Показано, что в большинстве случаев критерий, основанный на токсикологической оценке, является менее строгим, чем существующие. Указанный критерий рекомендуется использовать для нормирования пределов переноса лишь при производстве высокотоксичных лекарственных препаратов по совмещенной схеме. При этом следует провести также расчет с использованием традиционно применяемых критериев и выбрать наиболее строгий из полученных пределов.



ИСТОЧНИКИ

1. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.
2. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (проект в ред. от 25.03.2015). <http://www.eurasiancommission.org/>.
3. Fourman GL, Mullen MV. Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. *Pharm. Technol.*, 1993, 17(4): 54–60.
4. Guide to inspections validation of cleaning processes, U.S. Food and Drug Administration, Office of Regulatory Affairs, Washington, DC, 1993. <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm>.
5. PI 006-3. Validation master plan installation and operational qualification. Non-sterile process validation. Cleaning validation. PIC/S September 2007. <http://www.pic-scheme.org/>.
6. Cleaning validation. WHO Technical Report Series, 2006, 937, Annex 4 Appendix 3 <http://www.who.int>.
7. Pharmaceutical Quality for the 21st Century A Risk-Based Approach Progress Report. Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug Administration, May 2007. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm128080.htm>.
8. Qualification and validation. PIC/S GMP GUIDE (ANNEXES). Annex 15. <http://www.picscheme.org/publication.php>.
9. Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.
10. ICH Harmonised tripartite guideline. Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R5). <http://www.ich.org>.
11. ICH Harmonised guideline. Guideline for elemental impurities Q3D. <http://www.ich.org>
12. Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products. Risk-MaPP®, 2010, Volume 7 of Baseline® Guides. <http://www.ispe.org>.
13. Destin A. LeBlanc. Are We Setting Limits Correctly? Cleaning Validation Technologies. Webinar, August 19, 2008. www.cleaningvalidation.com.
14. Destin A. LeBlanc. A Critique of Cleaning Validation Issues in ISPE's RiskMaPP, November 2010: p.1–4. www.cleaningvalidation.com.
15. Destin A. LeBlanc. Does Risk-MaPP Offer More Patient Protection? Cleaning Memos, February 2013: p.1–3. www.cleaningvalidation.com.
16. Points to consider for Cleaning Validation. Technical report No. 29 PDA (Revised 2012). <http://www.pda.org>.
17. Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants. A Sector APIC, Group of CEFIC, 2014. <http://apic.cefic.org/>
18. Guidance for Industry # 3 General principles for evaluating the safety of compounds used in food-producing animals. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. 25 July, 2006. <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM052180.pdf>.
19. Положение о лицензировании производства лекарственных средств. Утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 6 июля 2012 г. №686.
20. ISO 21747:2006 Statistical methods — Process performance and capability statistics for measured quality characteristics. http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=34685.
21. Walsh A. Cleaning Validation for the 21st Century: Acceptance Limits for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs): Part I. *Pharm. Technol.*, 2011, July/August.
22. Walsh A. Cleaning Validation for the 21st Century: Acceptance Limits for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs): Part II. *Pharm. Technol.*, 2011, September/October: 44–49.

*к*роме того...**Определены победители конкурса IT-стартапов**

В марте международный концерн Bayer и Фонд развития интернет-инициатив (ФРИИ) открыли первый акселератор Grants4Apps Moscow для IT-стартапов в сфере здравоохранения. Его резидентами стали 3 команды, отобранные из 150 претендентов, принявших участие в конкурсе, который был объявлен Bayer и ФРИИ в начале года. Были предложены новые интернет-сервисы, мобильные приложения, медицинские устройства. Например, проект «Forgetmenot» («Незабудка») представляет собой сервис для мониторинга приема ЛС. Устройство напоминает о приеме лекарств пациенту и его родственникам с помощью звука, света, СМС и автоматических телефонных звонков. «Qapsula» («Капсула») — проект в сфере телемедицины, позволяющий пациенту хранить всю информацию о своем здоровье, оперативно связываться с врачом и получать персональные рекомендации. «TherMot» — решение для беспроводного мониторинга состояния детей. С помощью устройства и мобильного приложения родители могут отслеживать в любое время суток температуру, пульс и движение ребенка. Командам-победителям предстоит пройти 3-месячное обучение в московском офисе Bayer. За это время эксперты компании помогут стартапам с определением фокуса дальнейшего развития, а ФРИИ — с проверкой бизнес-модели, рекомендациями по выходу на новых клиентов и т. д. После обучения в Москве проекты будут отбираться в глобальный «Grants4Apps»-акселератор Bayer, расположенный в Берлине, и поборются за финансовую поддержку в размере до 50 000 евро. «Применение цифровых технологий в медицине становится все более актуальным, — отметил Нильс Хессманн, глава Bayer в России и СНГ. — Bayer, опираясь на свой многолетний опыт и достижения в научно-исследовательской деятельности в фармацевтике, рад внести свой вклад в развитие digital-health-направления в России. Мы готовы поддержать перспективные российские digital-health-стартапы, которые могут принести пользу пациентам по всему миру». По словам Кирилла Варламова, директора ФРИИ, последние десятилетия формат медицинских услуг принципиально меняется: благодаря IT-индустрии в медицине появляются новые приложения, технологии, сервисы и устройства. «Поддерживая развитие медицинских стартапов, мы делаем высокотехнологичную медицинскую помощь более доступной для всех россиян», — подчеркнул он.