

## **РИСК-АНАЛИЗ НЕСООТВЕТСТВИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ GMP-ИНСПЕКЦИЙ**

*Подпругжников Ю.В.*

**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина**

Практически любая инспекция предприятия-производителя лекарственных средств (ЛС) выявляет те или иные отклонения/несоответствия GMP, которые отражаются в акте (отчете) об инспектировании и являются основой для принятия последующих регуляторных решений (запрещение производства, аннулирование лицензии, распоряжение об устранении несоответствий / нарушений, отказ в выдаче сертификата и пр.).

В этой связи очень важна унификация методологии, которая применяется при классификации обнаруженных несоответствий, а также интерпретации тех или иных несоответствий с учетом их критичности.

К сожалению, в сфере инспектирования остаются нерешенные проблемы с интерпретацией обнаруживаемых несоответствий требованиям GMP, т.е. объективному присвоению этим несоответствиям той или иной градации, что, в свою очередь, влияет на регуляторные решения.

Указанные проблемы актуальны не только для украинской, но и для других инспекций (как входящих в Систему сотрудничества фармацевтических инспекций PIC/S, так и не входящих в эту глобальную организацию).

Для выработки унифицированных подходов к интерпретации несоответствий GMP в 2013 году в рамках PIC/S была создана рабочая группа, в которую входят также представители Гослекслужбы Украины.

Второй, не менее важной проблемой в сфере подтверждения соответствия требованиям GMP, является анализ и обобщение результатов инспектирования, т.е. разбивка выявленных несоответствий на различные группы (разделы), чтобы на основе такого анализа предприятия могли выстроить систему корректирующих и предупреждающих действий и не допустить, либо нивелировать определенные недостатки в сфере GMP.

Наиболее эффективным и современным методом для такого обобщения является риск-анализ, что для данных целей до настоящего времени не использовалось.

Целью нашей работы было проведение риск-анализа основных выявляемых несоответствий при GMP-инспектировании с предварительной разбивкой этих несоответствий на отдельные группы.

Для проведения вышеуказанной работы необходимо четко уяснить различные категории недостатков/несоответствий/отклонений в сфере GMP, которые фиксируются при инспектировании предприятия-производителя.

В практике PIC/S, ЕС и ВОЗ используется деление обнаруживаемых несоответствий на категории: критические, существенные и прочие (в украинских документах – несущественные). При этом критическое несоответствие – это несоответствие, приводящее к существенному риску производства ЛС, опасного для человека.

Наличие в отчете об инспектировании хотя бы одного критического несоответствия влечет за собой вывод о несоответствии GMP производственного участка или всего предприятия в целом.

Существенное несоответствие – это несоответствие, не являющееся критическим, но которое:

- привело или может привести к производству ЛС, не соответствующего требованиям регистрационного досье;
- является существенным отклонением от правил GMP, или от лицензионных требований к производству ЛС;
- заключается в несоответствующей процедуре выпуска ЛС в реализацию, ненадлежащем выполнении своих обязанностей Уполномоченным лицом.

Несущественное (others) несоответствие – отклонение от GMP, которое не может классифицироваться, как критическое или существенное несоответствие.

Вместе с тем, несколько «несущественных» отклонений могут в совокупности дать одно «существенное» несоответствие.

При планировании и проведении нашей работы представлялось интересным структурировать и проанализировать следующее:

- результаты GMP-инспекций, проведенных украинским регуляторным органом в отношении отечественных и зарубежных предприятий,
- результаты инспекций, проведенных Европейским медицинским агентством (EMA) при регистрации препаратов по централизованной процедуре и
- результаты инспекций, проведенных регуляторным органом Великобритании (MHRA) в отношении отечественных и зарубежных производств.

К сожалению, сведения о проведенных проверках публикуются в открытых источниках недостаточно регулярно, поэтому были использованы доступные сведения различной степени давности (от 1995-2005 годов по статистике EMA до 2012 года по статистике MHRA).

Выявленные в результате проведенных инспекций несоответствия / отклонения были сгруппированы, затем по каждой группе рассчитан их процент от общего количества и кумулятивный (накопительный процент), и, в завершение, построены диаграммы Парето.

Наибольшее внимание при проведенном анализе было уделено выявленным критическим несоответствиям. На приведенном ниже рисунке в качестве примера представлена диаграмма Парето критических несоответствий, выявленных украинским GMP-Инспектором при сертификации зарубежных предприятий в 2009 году.

Как видно из диаграммы, наиболее значимыми являются несоответствия, связанные с технологическим процессом,

- производственными помещениями,
- невыполнением общих требований к помещениям,
- проведением процедур контроля качества,
- ненадлежащим оборудованием,
- неудовлетворительными складскими зонами и
- системой управления качеством.

Необходимо отметить, что примерно те же несоответствия выявляются при инспектировании отечественных предприятий. Правда, последовательность групп несоответствий несколько иная.

Наиболее показательными отличиями от приведенных выше характеризуются результаты GMP-инспектирования, которое проводилось MHRA в 2011-2012 годах. Топ-5 выявленных несоответствий (учитывая все три возможные их категории) выглядит следующим образом:

- расследование несоответствий,
- управление изменениями в системе управления качеством,

- недостатки в корректирующих и предупреждающих действиях,
- работа с рекламациями и отзывами,
- система управления качеством.

Таким образом, нами показана целесообразность использования инструментов управления рисками для оценки и анализа выявляемых несоответствий требованиям GMP.

