

**Руководство
по формализованной оценке рисков
при внедрении правил GMP для вспомогательных веществ,
используемых в производстве лекарственных средств для человека**

**Guidelines
on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use
(2015/C 95/02)**

19 марта 2013 г.

Введение

Данное руководство основано на пятом параграфе статьи 47 Директивы 2001/83/ЕС¹.

В соответствии со вторым параграфом статьи 46(f) Директивы 2001/83/ЕС держатель лицензии на производство должен обеспечить пригодность вспомогательных веществ для производства лекарственных средств, установив объем внедрения правил GMP.

Требования GMP для вспомогательных веществ, предназначенных для производства лекарственных средств для человека, должны основываться на формализованной оценке рисков в соответствии с данным руководством. При оценке рисков следует учитывать требования других относящихся к данному предмету систем качества, а также происхождение и назначение вспомогательных веществ и данные о дефектах качества в прошлом. Держатель лицензии на производство должен обеспечить выполнение соответствующих требований GMP.

Держатель лицензии на производство должен включить процесс оценки рисков для вспомогательных веществ в фармацевтическую систему качества.

Держатель лицензии на производство процесс должен иметь документацию по оценке рисков в соответствии с применяемыми требованиями GMP, доступную для рассмотрения инспектором по GMP. Следует извещать производителя вспомогательных веществ о результатах оценки рисков для обеспечения постоянного улучшения.

Оценка рисков в соответствии с данным руководством должна быть выполнена для вспомогательных веществ для допущенных к применению лекарственных средств для человека не позднее 21 марта 2016 г.

Глава 1. Область применения

1.1. Данное руководство применяется при оценке рисков при внедрении правил GMP для вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств для человека. В соответствии со статьей 1(3b) Директивы 2001/83/ЕС под вспомога-

¹ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).

ным веществом понимается любое вещество, входящее в состав лекарственного средства, не относящееся к активным субстанциям или упаковочным материалам.

1.2. Данное руководство не распространяется на вещества, добавляемые для обеспечения стабильности активных субстанций, которые не могут существовать самостоятельно.

Глава 2. Требования GMP, относящиеся к виду и назначению вспомогательного вещества

2.1. Методы анализа рисков, которые можно применять для различных сторон фармацевтического качества, включая вспомогательные вещества, приведены в части III настоящего стандарта (Руководство Eudralex, том 4 – правила производства лекарственных средств для человека и животных – GMP ЕС, часть III), руководстве ICH Q9 по анализу рисков.

2.2. Эти принципы анализа рисков следует использовать при оценке рисков для качества, безопасности и функции каждого вспомогательного вещества и их классификации, например малый риск, средний риск и высокий риск. С этой целью рекомендуется применять методы согласно части III данного стандарта (руководство ICH Q9), например анализ рисков в критических контрольных точках (НАССР).

2.3. Для каждого вспомогательного вещества, получаемого от каждого производителя, держатель лицензии на производство должен установить риск, представляющий угрозу для безопасности, качества и функции каждого вспомогательного вещества из этого источника (животного, минерального, растительного, полученного методом синтеза и т. д.) на всем протяжении для введения в готовую дозированную фармацевтическую форму. При этом следует учитывать (перечень не исчерпывающий) следующее:

- (i) трансмиссивную губчатую энцефалопатию;
- (ii) возможные вирусные загрязнения;
- (iii) возможные загрязнения микроорганизмами, эндотоксинами (пирогенами);
- (iv) возможность внесения загрязнений от исходных материалов, например, афлатоксинов или пестицидов или полученных в ходе процессами переносимых далее загрязнений, например, остатки растворителей или катализаторы;
- (v) обеспечение стерильности вспомогательных веществ, заявленных стерильными;
- (vi) возможности переноса любых загрязнений от других процессов при отсутствии специализированного (выделенного) оборудования и/или помещений;
- (vii) контроль окружающей среды и условия хранения и транспортирования, включая холодовые цепи, если требуется;
- (viii) сложность цепи поставки;
- (ix) стабильность вспомогательного вещества;

(х) свидетельство о целостности упаковки.

2.4. Держателю лицензии на производство следует учитывать дополнительные факторы исходя из назначения и функции каждого вспомогательного вещества:

(i) фармацевтическую форму и назначение лекарственного средства, содержащего данное вспомогательное вещество;

(ii) функцию вспомогательного вещества в производстве, например, смазка в производстве таблеток или консервант жидких форм и т. д.;

(iii) долю вспомогательного вещества в составе лекарственного средства;

(iv) дневной прием вспомогательного вещества пациентом;

(v) любые известные дефекты качества или фальсификацию, как в глобальном, так в локальном масштабе компании, относящиеся к данному вспомогательному веществу;

(vi) имеет ли вспомогательное вещество сложный состав;

(vii) известное или возможное влияние на критические свойства для качества лекарственного средства;

(viii) другие обнаруженные факторы или факторы, которые могут относиться к обеспечению безопасности.

2.5. Держатель лицензии на производство, оценив и документально оформив факторы риска для вспомогательного вещества, должен установить и документировать, какие элементы данного стандарта следует, по его мнению, учитывать для контроля и обеспечения качества вспомогательного вещества, например, приложение 1 и/или приложение 2; часть II «Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходных материалов».

2.6. Эти элементы могут различаться в зависимости от источника, цепи поставки и последующего использования вспомогательного вещества, но, как минимум, держатель лицензии на производство должен учитывать следующие элементы GMP:

(i) разработку и применение эффективной фармацевтической системы качества;

(ii) наличие компетентного или квалифицированного персонала;

(iii) описание выполняемых функций руководящим персоналом, ответственным за производство и контроль качества;

(iv) программы обучения для всего персонала, связанного с производством и качеством;

(v) программы обучения, относящиеся к здоровью, гигиене и одежде, если необходимо для выполняемых операций;

(vi) обеспечение помещениями и оборудованием для выполнения операций и их техническое обслуживание;

(vii) документально оформленную систему(ы), охватывающую все процессы и требования для различных операций по производству и контролю качества;

(viii) порядок кодирования и идентификации исходных и промежуточных материалов и вспомогательных веществ, позволяющий обеспечить полное прослеживание;

(ix) программу аттестации поставщиков;

(x) систему контроля качества вспомогательных веществ и лицо, независимое от производства, которые выпускает серию продукции;

(xi) хранение протоколов для всех исходных материалов и вспомогательных веществ и хранение образцов (проб) вспомогательных веществ в течение времени, определенного частью II данного стандарта;

(xii) систему, обеспечивающую выполнение любых работ по контракту в соответствии с письменным контрактом;

(xiii) поддержание эффективной системы рассмотрения рекламаций и отзывов вспомогательных веществ;

(xiv) систему внесения изменений и контроля отклонений;

(xv) порядок самоинспекций;

(xvi) контроль окружающей среды и условия хранения.

Глава 3. Определение степени рисков у производителя вспомогательных веществ

3.1. После определения требований GMP, которые следует выполнять, нужно провести анализ фактического выполнения этих требований производителем вспомогательных веществ.

3.2. Данные для такого анализа следует получить путем проведения аудита или из информации от производителя вспомогательных веществ.

3.3. Следует учесть проведение аттестации системы качества и/или оценить выполнение требований GMP и стандартов производителем вспомогательных веществ и насколько такая аттестация соответствует требованиям.

3.4. Следует документально оформить любые несоответствия требованиям GMP фактического состояния дел у производителя вспомогательных веществ. Более того, держателю лицензии на производство следует выполнить дальнейшую оценку рисков, чтобы оценить степень риска, например, низкий, средний или высокий для данного производителя вспомогательных веществ. Для этой цели следует использовать руководство ICH Q9 (часть III данного стандарта).

3.5. Держатель лицензии на производство должен иметь различные способы от принятия путем контроля до непринятия для различных степеней риска на основе этих критериев, например, путем проведения аудита, документации по анализу и контролю.

Глава 4. Подтверждения заявления о соответствии требованиям GMP

4.1. После определения применимых требований GMP к производству вспомогательных веществ и степеней риска следует выполнить дальнейшее рассмотрение рисков, например, учитывая:

- (i) количество дефектов в сериях полученных вспомогательных веществ;
- (ii) вид/тяжесть таких дефектов;
- (iii) анализ результатов контроля и тенденций изменения качества вспомогательных веществ;
- (iv) недостатки в системе качества и/или проведенной аттестации на соответствие GMP производителем вспомогательных веществ;
- (v) анализ тенденций изменения показателей качества лекарственного средства; это может зависеть от природы и назначения вспомогательного вещества;
- (vi) оценку изменений в организации работы, методах и технических процессах у производителя вспомогательных веществ;
- (vii) результаты аудитов и повторных аудитов производителя вспомогательных веществ;
- (viii) вопросники.

Основываясь на результатах рассмотрения рисков, следует рассмотреть существующую стратегию контроля и пересмотреть ее, при необходимости.