

СЕМИНАР. Москва 2019



Влияние обновления EU GMP Приложение 1 на стерильное производство в фармацевтической отрасли России

Паоло Курто, к.н.
D.O.C. (MASCO Group)
Управляющий директор



Москва, 28 мая 2019

Основные этапы



1997: Генеральный директор MASCO group Альберто Борелла и инженер Паоло Курто (впоследствии Исполнительный директор) организуют компанию DOC S.r.l. -

- Организация и Консультирование в сфере документооборота.

DOC начинает сотрудничество с **STILMAS** в квалификации фармацевтических систем очистки воды

2003: Приобретение OLSA группой MASCO.

DOC расширяет свою деятельность на квалификацию систем для фармацевтического и косметического оборудования производства OLSA

2004: DOC действует как независимая компания-поставщик услуг по всему миру.

Расширение экспертных знаний в области **фармацевтического оборудования и систем**



2011: DOC получает ISO9001 аккредитацию.

Сертификация в
“консультационная деятельность в сфере соответствия и валидации cGMP”





Биография Паоло Курто:

- **Кандидат химических наук**
- **30-летний опыт в таких сферах как:**
 - Директор по инжинирингу и валидации в производстве, связанном с фармацевтической промышленностью
 - Директор по валидации и соответствию GMP в фармацевтической инжиниринговой компании
 - С 1997 управляющий директор D.O.C.
- **Активный член таких научных организаций** как PDA, ISPE, FIP, A3P
- **Квалифицированный рецензент нормативных документов** EMA, EDQM, ANVISA, PIC/S
- **Научный руководитель в магистратуре** Школы фармации Университета Павии (Италия) по направлению «Соответствие GMP и валидация в фармацевтической промышленности»



Квалифицированный инструктор для регуляторов в:

- Румыния (ANM)



- Бразилия (ANVISA)



- Италия (AIFA)



- Греция (EOF)



- Китай (GDFDA)



- Египет (Главное управление фармацевтической инспекции Министерства здравоохранения; департамент инспекции фармацевтических производств)



Основные этапы



QMS в соответствии с ISO 9001



Lloyd's
Register

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ

Настоящим удостоверяется, что система менеджмента организации:

MASCO GROUP S.r.l.

D.O.C. S.r.l.

Viale delle Industrie 12 bis, 20090 Settala - MI, Италия

одобрена Lloyd's Register Quality Assurance и признана соответствующей требованиям следующих стандартов:

ISO 9001:2015

Gilles Bessiere

Издан: Lloyd's Register Quality Assurance Italy Srl От имени и по поручению: Lloyd's Register Quality Assurance Ltd

Этот сертификат является частью утверждения, определенные номера официального утверждения: 0042935

Текущая дата выпуска: 17 Ноябрь 2017

Первоначальные одобрения:

Срок действия: 11 Ноябрь 2020

ISO 9001 – 24 Ноябрь 2011

Сертификат идентификационный номер: 10046509

Официального утверждения: ISO 9001 – 0042935-004

Область одобрения применима к:

Предоставление консалтинговых услуг в области оценки и подтверждения соответствия текущей надлежащей производственной практике.



001

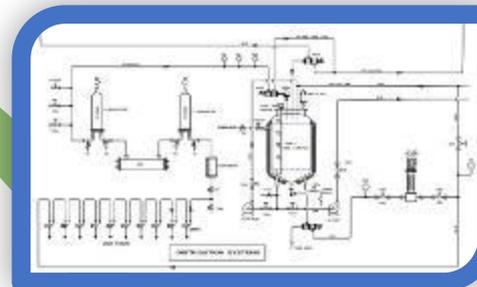
Lloyd's Register Group Limited, its affiliates and subsidiaries, including Lloyd's Register Quality Assurance Limited (LRQA), and their respective officers, employees or agents are, individually and collectively, referred to in this document as 'Lloyd's Register'. Lloyd's Register assumes no responsibility and shall not be liable to any person for any loss, damage or expense caused by reliance on the information or advice in this document or for any other special, consequential, punitive or exemplary damages, even if advised in writing. This document is intended only for the individual's or organization's use and is not intended to be distributed, copied, or otherwise used by any other person. Head Office: Lloyd's Register Quality Assurance Italy Srl, Via Cavallotti, 10 20090 Settala (MI) - Italy. Copyright © 2017 Lloyd's Register Group Limited, a subsidiary of Lloyds Banking Group. All rights reserved.

Page 1 of 1

Сфера компетенции



Инспекция проекта
системы



Валидационное
сопровождение



Обучение GMP
и консультации

Квалификация
систем



Валидация
продукта и
процесса





Наша организация:



Полный пакет соответствия и валидации cGMP

Ключевые сотрудники являются активными членами соответствующих регулирующих организаций :



Проект системы

Квалификация системы

Валидация продукта и процесса

Валидационное сопровождение



Нормативы и справоч. докум. GMP согласно международным стандартам, EMA, FDA США, ВОЗ, PIC/S ..



Критические среды

Фармацевтическая вода



- Системы производства, хранения и распределения воды
- Установки производства очищенной воды
- Дистиллированная вода для инъекций
- Генераторы чистого пара



Среды



- Установки очистки воздуха (HVAC) и связанные с ними контролируемые среды (чистые и стерильные зоны), включая однонаправленные зоны воздушного потока (блоки LAF) в соответствии со стандартом ISO-14644.
- Критические газы («В контакте с продуктом») (сжатый воздух, азот и т. д.) Производство и распределение



Производственное оборудование



API

- Реакторы синтеза
- Фильтр-сушилки
- Статические сушилки
- Сублимационные сушилки
- Центрифуги
- Кристаллизаторы

Биопроцесс (API)

- Установки ферментации
- Инкубаторы
- ОО/УФ установки
- Центрифуги
- Установки потока

Твёрдые формы

- Мешалки для порошков
- Грануляторы высокого сдвига
- Колеблущиеся грануляторы
- Флюдизационные грануляторы и сушилки
- Таблеточные машины
- Глазировочные машины
- Машины для наполнения и сортировки капсул
- Линии блистерной упаковки

Жидкие формы

- Установки приготовления и фильтрации растворов
- Линия промывки, депирогенизации и розлива ампул и флаконов
- Предварительно заполненные шприцы
- Машины для фасовки, наполнения и запечатывания
- Лиофилизаторы
- Стерилизаторы (Автоклавы и Духовки)
- VHP стерилизаторы
- Выдувные и укупорочные машины
- Моечные машины

QC лаборатории и склады

- Стерилизационные автоклавы
- Моечные машины
- Инкубаторы
- Печная сушка
- LAF и шкаф биобезопасности
- Морозильник
- Дозирование
- Склад
- Холодные комнаты



Валидация компьютерной системы: Оборудование и система

НОВЫЕ СИСТЕМЫ



- Планирование и определение валидации
- Обзор спецификации требований пользователя
- План валидации
- Перечень оборудования
- Таблица неисправностей
- Оценка риска
- Анализ основной документации поставщика (FDS, HDS)
- Квалификация дизайна
- Испытания
- FAT и SAT поддержка
- Квалификационные протоколы (заполнение и выполнение) монтажа, эксплуатационной квалификации



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL
Public Health and Risk Assessment
Pharmaceuticals

УСТАНОВЛЕННЫЕ СИСТЕМЫ



- Перечень оборудования
- Анализ GMP документации
- Проверка программного обеспечения (IQ, OQ)
- Оценка на основе рисков

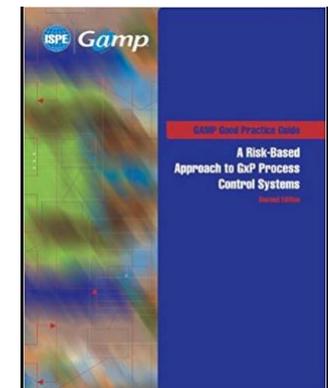
EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4
Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 11: Computerised Systems



Guidance for Industry
Part 11, Electronic Records;
Electronic Signatures — Scope
and Application





Валидация компьютерной системы : Лабораторное ПО

Новые системы



- Планирование и определение валидации
- Обзор спецификации требований пользователя
- Обзор спецификации конфигурации
- Оборудование
- Таблица неисправностей
- Анализ основной документации поставщика
- Лабораторное прикладное ПО: IQ, OQ, PQ протокол и отчет

Установленные системы



- Оборудование
- Анализ GAP документации
- Оценка на основе рисков
- Проверка спецификации конфигурации
- Проверка программного обеспечения (IQ, OQ, PQ): протокол и отчет



Guidance for Industry
Part 11, Electronic Records;
Electronic Signatures — Scope
and Application



EUROPEAN COMMISSION
HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL
Public Health and Risk Assessment
Pharmaceuticals

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4
Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 11: Computerised Systems





Целостность данных

Обеспечение целостности данных



- Управление данными
- Процесс и поток данных: идентификация данных и оценка критичности.
- Перечень компьютеризированных систем, ориентированный на целостность данных.
- Проверка требований целостности данных (проверка критериев ALCOA + полный цикл данных для любых типов информации).
- Анализ GAP и оценка риска целостности данных (DIRA).
- Определение плана восстановления.

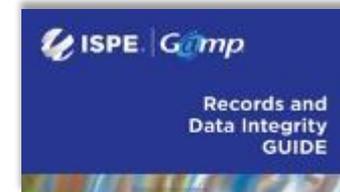


Оценка целостности данных

- Лаборатория контроля качества.
- ПО для лаборатории (например, HPLC, GC, UV-vis, AES, AAS).
- Оборудование лаборатории (например, автоклав, моечная машина, инкубатор, холодильник).
- Отдел производства и поставок.
- Системы качества.



Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry



Technical Report No. 80
Data Integrity Management System for Pharmaceutical Laboratories



Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions





Исследования процесса проектирования и оптимизации

- Анализ процессов и оценка рисков
- Исследование эффективности материалов и компонентов,
- Фильтруемость и увеличение

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

QUALITY RISK MANAGEMENT
Q9Current
dated 9

Характеристика материала

- Тест характеристик основного материала:
- **Эластомеры** USP <381> , **Стекло** USP <660> и **пластик** USP <661,1>

Квалификация материала

Контактирующие материалы (Трубы, соединения, материалы для технологического оборудования, мешки и фильтры и одноразовые системы)



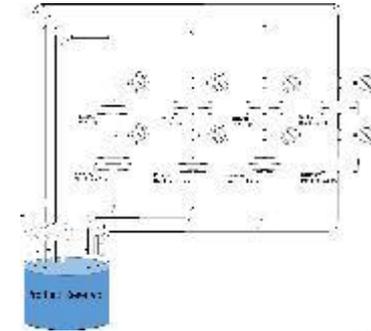
Первичные упаковочные материалы (стеклянные и пластиковые флаконы, PFS, пластиковая упаковка)

- Исследования совместимости, адсорбции, извлечения и выщелачивания (USP <1663> и <1664>),
- в том числе токсикологическая оценка
- Оценка долговечности внутренней поверхности стекла (расслоение) <USP 1660>



Валидация процесса

- **Полная валидация стерилизуемых фильтров:**
Исследования совместимости, извлечения и адсорбции, исследования перспективности и бактериального удержания



Дезинфицирующая эффективность

Элементные примеси
(руководство ICH Q3D)

Тест на целостности упаковки контейнера

Валидация **очистки**

- Выбор моющего средства и разработка процедуры очистки
- Полоскание и валидация аналитическим методом
- Генеральный план валидации (матричный подход),
- Токсикологическая оценка (PDE)



Изучение лекарственных форм

- **Аналитический метод** GMP подготовка, валидация и передача
- Испытания **стабильности** (Изучение хранения, светостойкости и принудительного разложения)
- **Примеси** и анализы стабильности во время использования (физикс химические и микробиологические показатели)
- Тест **антимикробной защиты**
- Соответствие стерильности и **метода микробиологического подсче**
- Контроль качества и **GMP анализ разрешения на выпуск серии** (например, физ.-хим. анализы, состав, LAL, Стерильность, микробное число)



Исследования и управление отклонениями

- Микробное заражение и **выявление штаммов** (методы ПЦР и MALDI-TOF)
- Исследование **неизвестных частиц и соединений** (различные аналитические методы и микроскопия)
- Оценка **влияния отклонения**





Для обеспечения валидации выполняются следующие блоки:

Стандартные операционные процедуры (SOP)

- Функционирование и очистка
- Калибровка приборов
- Профилактическое обслуживание
- Контроль изменений и повторная валидация

Повторная валидация процесса и системы

Периодическая калибровка приборов

Программа профилактического обслуживания

Управление изменениями





Обучение проводят квалифицированные тренеры DOC и активные члены PDA, ISPE

Длительность (0,5 - 2 дня), индивидуальные блоки, обучение на предприятии DOC (30 участников лучше для обучения) или на предприятии Заказчика.

Подведение итогов и выдача Сертификатов о прохождении обучения

- ОВКВ и контролируемые условия
- Системы воды и пара для фармацевтического использования
- Стерилизация водой и сухая стерилизация
- Приготовление и фильтрация растворов
- Валидация имеющихся систем
- Лиофилизация

Оборудование и системы



- Валидация компьютеризированных систем
- Принципы, методология и документация для валидации
- Цикл валидации (от DQ до PQ)
- Управление рисками качества
- Формирование технических руководств для систем GMP
- Целостность данных

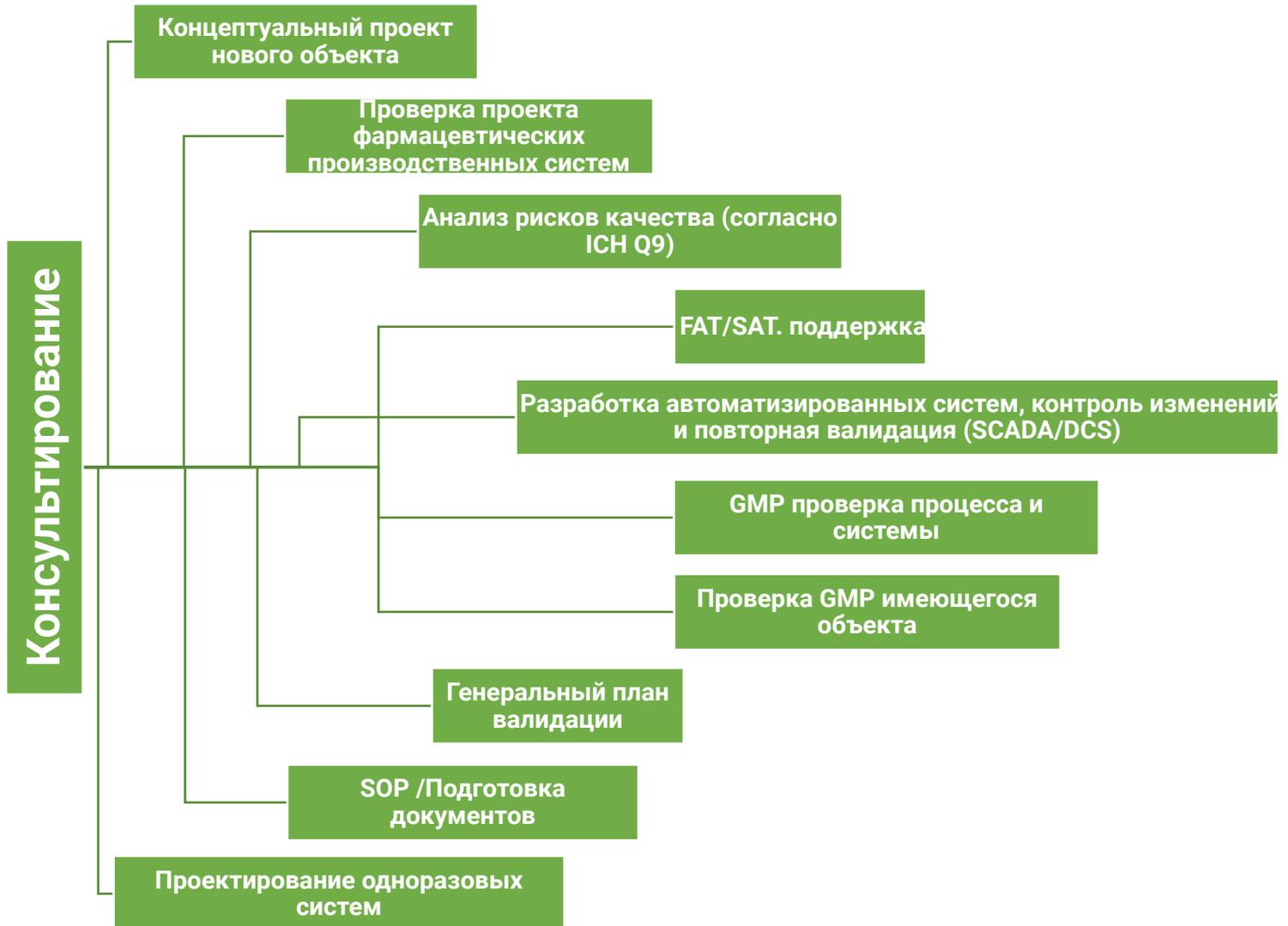
Общие положения GMP



- Асептическое производство
- Квалификация материалов
- Квалификация и валидация одноразовых систем
- Валидация стерилизующего фильтра
- Квалификация фармацевтической упаковки
- Валидация очистки
- Быстрая микробиология

Процесс и продукт







Опыт работы DOC на территории РФ С 2012 года

- **Квалификация:**
 - Чистые среды (ВО; ВДИ, Чистого пара)
 - ОВКВ и стерильные помещения для стерильной зоны
 - Технологическое оборудование (формовка-фасовка-запечатывание, автоклав, линия ампул, лиофилизатор)
- **Проверка стерильного производственного объекта на соответствие требованиям EU GMP.**

С 2012 года DOC сотрудничает с компаниями





сGMP – текущая Надлежащая производственная практика

Регионы подлежащие регулированию

- **Европа: 28 членов**
- **США**
- **Япония**
- **Конвенция о сотрудничестве фармацевтических инспекций (PIC/S) : 53 представительств**
- **Всемирная организация здравоохранения: 194 представительств**
- **КНР**
- **РФ**
- **Бразилия**



Регионы подлежащие регуливованию

- **Европа:** EU GMP Vol.4
- **США:** 21 CFR Часть 210-211
- **Япония** GMP
- **Конвенция о сотрудничестве фармацевтических инспекций (PIC/S) GMP** (Аргентина, Австралия, Австрия, Бельгия, Канада, Тайбей, Хорватия, Кипр, Чешская Республика, Дания, Эстония, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Специальный админ. район Гонконг – Китай, Венгрия, Исландия, Индонезия, Иран, Ирландия, Израиль, Италия, Япония, Корея, Латвия, Лихтенштейн, Литва, Малайзия, Мальта, Мехико, Нидерланды, Новая Зеландия, Норвегия, Польша, Португалия, Румыния, Сингапур, Словацкая республика, Словения, Южная Африка, Испания, Швеция, Швейцария, Таиланд, Турция, Украина, Объединенное Королевство, США)
- **Всемирная организация здравоохранения GMP** (Надлежащие производственные практики для стерильных фармацевтических препаратов)
- **КНР GMP с марта 2011**
(95% ≡ EU GMP)
- **РФ GMP** (практически соответствует EU GMP)
- **Бразилия:** ANVISA GMP - RDC N°17



- **EU GMP Приложение 1: Производство стерильных лекарственных препаратов**
- **PIC/S GMP Приложение 1= EU GMP**
- **WHO TRS No. 961- Приложение 6**
- **GMP в РФ: Приложение 1 практически соответствует EU GMP**



История Приложения 1

Впервые составлено в 1971 году

Многочисленные ревизии с того времени, текущая ревизия действует с 2009 года, но они все не полные

В 2012 года впервые было предложено обновить документ

Проект документа напечатан в 2015 году



Измененное Приложение 1 *(Ревизия в 2012 г.)*

Производство стерильных лекарственных препаратов (Предвар. версия декабрь 2017)

Основные **причины** ревизии:

- Принятие во всем мире и **выполнение ICH Q9 (Управление рисками качества)** и ICH Q10 (Фармацевтическая система качества), которые не учитывались в более ранней ревизии 2007 года.
- **Согласование** с новыми требованиями **GMP, нормами EN ISO, монографиями.**
- **Достижения технологий стерильного производства,** которые не были полностью учтены в предыдущей ревизии.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1



Измененное Приложение 1 Производство стерильных лекарственных препаратов

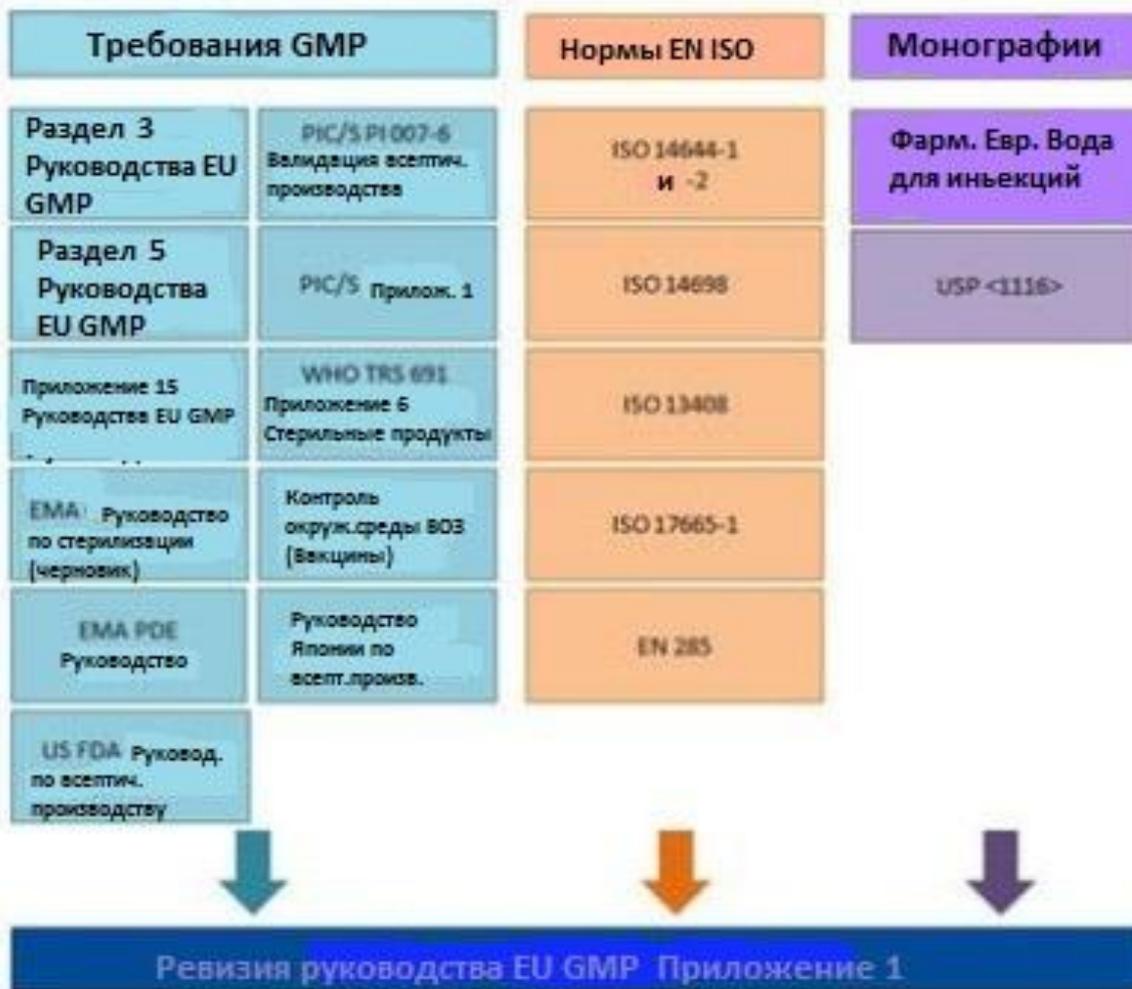


Рис. 1 Факторы, влияющие на ревизия Приложения 1



Прогресс

Совместная работа
PIC/S ВОЗ и EMA

Рабочая группа составила
черновик Руководства с
несколькими проверками

Публичное
обсуждение с декабря
2017 по март 2018



Текущий статус проекта документа

- Комментарии, более 6200 комментариев, **в том числе от DOC и MASCO Group**
- Переезд из Объединенного Королевства во Францию из-за брексита
- Продолжается обсуждение
- Дата публикации.. Вероятно, в конце 2019 - начале 2020 года
- Время на вступление в силу: 3 месяца (очень быстро!)



Что было изменено

Увеличен объем документа с 16 страниц до примерно 60

Изменена структура документа - 12 разделов с Глоссарием и Справочной литературой

Фокус на принципы Управления рисками качества

В разделы добавлена дополнительная информация

ПРИЛОЖЕНИЕ 1



ПРИЛОЖЕНИЕ 1



Обновление Приложения 1 *(проект)*

Производство Стерильной Медицинской Продукции

Содержание

Номер раздела
1. Обзор
2. Основные положения
3. Система Фармацевтического Качества (PQS)
4. Персонал
5. Производственные помещения
6. Оборудование
7. Коммуникации
8. Производственные и специальные технологии
9. Жизнеспособная и нежизнеспособная окружающая среда и мониторинг процесса
10. Контроль качества (QC)
11. Глоссарий



Обновление Приложения 1

Раздел	общее описание
1. Обзор	Данное приложение может распространяться на дополнительные зоны (кроме стерильных медицинских продуктов)
2. Основные положения	Основные положения, применяемые к производству медицинских продуктов. Включая требования к стратегии контроля контаминации (CCS).



Обновление Приложения 1

Раздел	общее описание
3. Система Фармацевтического Качества (PQS)	Приведены специальные требования PQS применительно к стерильным медицинским продуктам
4. Персонал	Указания о требованиях к специальному обучению, знаниям и навыкам. Также приведено указание по квалификации персонала.



Обновление Приложения 1

Раздел	общее описание
5. Производственные помещения	Общие указания по специальным требованиям, предъявляемым к исполнению и квалификации производственных помещений. Применяется CCS. Имеется под-раздел о барьерной технологии.
6. Оборудование	К исполнению оборудования применяется CCS. Общие указания по квалификации, мониторингу, обслуживанию и очистке оборудования.
7. Коммуникации	Характер и объем контроля соизмерим с риском для качества продукта, связанным с коммуникациями, определяется с помощью анализа рисков, и документируется как часть CCS. Имеются под-разделы для систем водоподготовки, пара, сжатых газов, вакуумных систем, систем нагрева и охлаждения, и гидравлических систем.



Обновление Приложения 1

Раздел	общее описание
8. Производственные и специальные технологии	<p>Лекарственные формы с финишной стерилизацией</p> <p>Асептическое приготовление и производство.</p> <p>Завершающий этап производства стерильных продуктов.</p> <p>Процессы стерилизации - тепловая стерилизация, стерилизация влажным паром, стерилизация сухим теплом, излучением, EtO, стерилизующая фильтрация.</p> <p>FFS, BFS, лиофильная сушка, замкнутые системы, одноразовые системы.</p>



Обновление Приложения 1

Раздел	общее описание
9. Жизнеспособная и нежизнеспособная окружающая среда и мониторинг процесса	<p>Мониторинг жизнеспособности и нежизнеспособности окружающей среды.</p> <p>Симуляция асептического процесса (APS) - наполнение средами</p>
10. Контроль качества.	<p>Приведены указания по некоторым специальным требованиям Контроля Качества, относящимся к стерильным медицинским продуктам.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ 1



Приложение 1-PDA Дублинского конгресса от 3 мая , 2019-Заключения

1. TheКомментарии к проекту Приложения 1 были рассмотрены. Не будет второго периода совещаний для пересмотра Приложения 1, но он может быть выпущен не ранее 2020 года, так как у Европейской комиссии есть более неотложные вопросы для решения в настоящее время.
2. Крайне важно, чтобы компании не дожидались окончательной публикации, так как будет минимальный льготный период до того, как будут получены нормативные замечания - предполагалось, что это может быть всего 3 месяца, но комиссия все еще должна согласовать. Крайне важно, чтобы компании прочитали проект, провели подробный анализ пробелов и внесли изменения.
3. По мнению регулирующих органов и из-за сильных ожиданий, которые на протяжении многих лет были обусловлены HPRA, Ирландия приняла пересмотренное Приложение 1 и находится в отличном положении в отношении проекта пересмотра в большинстве организаций.
4. Стратегия борьбы с контаминацией и связи QRM были самыми обширными темами, представленными во время обновлений Приложения 1. В оригинальном документе было только 21 упоминание QRM. Теперь 132 ссылки на QRM во всем проекте.



Приложение 1-PDA Дублинского конгресса от 3 мая , 2019-Заключения

5. Стратегия контроля загрязнения направлена на то, чтобы определить концепцию подхода производства к контролю контаминации. Как мы определяем существующие средства контроля, как мы намереваемся их усилить, как часто мы проводим переоценку, и как мы интегрируем QRM в систему и доказываем, что мы меньше зависим от финального тестирования. Каждая область должна быть вовлечена в создание Стратегии Контроля Контаминации участка.



Приложение 1-PDA Дублинского конгресса от 3 мая , 2019-Заключения

6. **Самая большая проблема для реализации Приложения 1 - это управление рисками и внедрение риск менеджмента в организации. Индикатором состояния программы QRM являются «люди».**

7. **Знание ваших рисков положительно - Организации не должны бояться говорить с регулируемыми органами о своих рисках и о том, как они управляют ими.**

ВЛИЯНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ 1 НА ПРОИЗВОДСТВО В РОССИИ



ВЛИЯНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ 1 НА ПРОИЗВОДСТВО В РФ SID & GP представила обзор инспекции зарубежных фармацевтических производителей

Российский инспектор GMP провел проверки по Фармацевтическим производителям ЕС.

На конференции Pharmamed Circulation 2018 в сентябре 2018 были представлены некоторые цифры:

- **622** проверки
- Количество отказов **171**

Пять основных категорий критических ошибок включают в себя::

- Валидация процесса,
- Квалификация оборудования,
- Помещение и оборудование
- Микробное загрязнение и поддержание стерильности,
- Производственные процессы
- Соответствие требованиям регистрационных документов

ВЛИЯНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ 1 НА ПРОИЗВОДСТВО В РОССИИ



ВЛИЯНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ 1 НА ПРОИЗВОДСТВО в РФ
(продолжение.)

Ежегодное Собрание ISPE 2018 в Риме по Приложению 1 EU GMP - ревизия

Участовавшие:

- ЕС: Andy Hopkins, MHRA (Великобритания)
- США: Rick Friedman, FDA (США)
- Россия: **Владислав Шестаков**, Государственный институт лекарственных средств (РФ)

Вопросы & Ответы от рег органов: **Первый официальный вклад Российской инспекции GMP по пересмотренному Приложению 1.**



ВЛИЯНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ 1 НА ПРОИЗВОДСТВО В РФ
(продолжение.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 1. Пересмотренное Приложение 1 станет всемирно признанным согласованным справочником по стерильному производству во всем мире:**
 - ЕС
 - ВОЗ
 - PIC/S
 - ЯПОНИЯ
- 2. Россия обязательно примет это пересмотренное приложение и будет внедрять его в своем регионе в разумные сроки.**



ВЛИЯНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ 1 НА ПРОИЗВОДСТВО в РФ (продолжение.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

3. Компания DOC может оказать поддержку российским фармацевтическим производственным компаниям, занимающимся стерильными продуктами, в анализе GMP, связанном с внедрением нового Приложения 1, путем:
- Обследование участка на соответствие GMP объекта и оборудования
 - Обследование участка на предмет соответствия GMP системы документации, в основном, аттестации, валидации и процесса валидации
 - Определение плана корректирующих действий для соответствия новому Приложению 1.

Вопросы / Ответы



БОЛЬШОЕ СПАСИБО ЗА ВАШЕ ВНИМАНИЕ

Вопросы можно присылать сюда:

Paolo Curtò

DOC (MASCO Group) Управляющий директор

Viale delle Industrie, 12bis - 20090 Settala (Milano) - ITALY

Tel. +39 02 950806.230

Fax. +39 02 950806.212

Web www.docvalidation.it

e-mail paolo.curto@docvalidation.it

