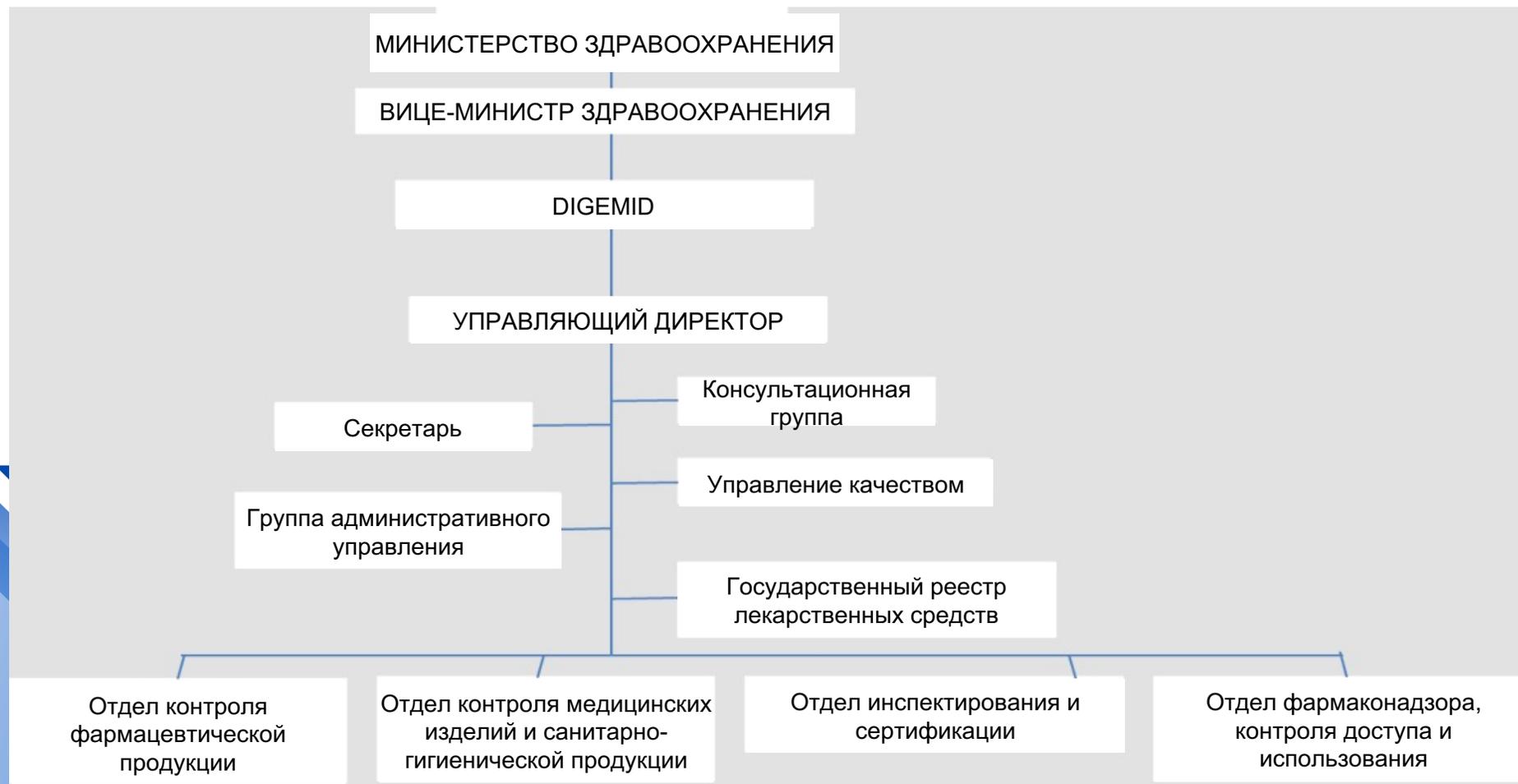


# Типичные несоответствия, выявленные в ходе GMP инспекций. Классификация несоответствий. Опыт DIGEMID

Таня Овьедо, ведущий инспектор, лабораторная группа,  
Служба GMP инспектирования и сертификации  
Специалист по управлению качеством фармацевтической продукции, медицинских  
изделий и санитарно-гигиенической продукции

# Агентство: Главное управление по лекарственным средствам и продуктам здравоохранения (DIGEMID) - организационная структура



# Организационная структура - II



# Эволюция нормативно-правовой базы и политики в области медицины в Перу



1999

Главное управление по лекарственным средствам и продуктам здравоохранения (DIGEMID) является отраслевым органом Министерства здравоохранения, созданным в соответствии с Законодательным декретом № 584 от 18 апреля 1990 г.

1997  
1998

В 1997 году был принят Закон о здравоохранении № 26842-1997, который упрощает процедуру выдачи регистрационного удостоверения.

Первый Национальный перечень жизненно необходимых лекарственных средств был утвержден в августе 1998 г.

2005

Первая «Директива по сертификации соответствия требованиям надлежащей производственной практики» утверждена в 2005 году – **национальный уровень**

В национальных производственных лабораториях начинаются проверки соответствия требованиям GMP

2009

Закон о фармацевтической продукции, медицинских изделиях и санитарно-гигиенической продукции № 29459 был опубликован в ноябре 2009 г.

Этот закон наделяет DIGEMID полномочиями проводить инспекции производственных предприятий не только внутри страны, но и за рубежом.

2010

Утверждена Директива по сертификации соответствия требованиям надлежащей производственной практики в национальных и **зарубежных** лабораториях.

Производители и импортеры начали подавать заявки на получение сертификатов GMP

2011

«Положение о фармацевтических предприятиях» утверждено Президентским Указом № 014-2011-SA.

«Положение о регистрации фармацевтической продукции» утверждено Президентским Указом № 016-2011-SA.

Проведена **первая GMP инспекция за рубежом**

# Нормативно-правовая база GMP в Перу

**1992**

Утверждено «Руководство по надлежащей производственной практике для фармацевтической продукции».

## Источник

Серия технических отчетов ВОЗ 823 — 32-й отчет Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов

## CAN – Андское сообщество

В соответствии с обязательствами перед странами Андской группы в рамках гармонизации надлежащей производственной практики.



**2018**

Руководство по надлежащей производственной практике для фармацевтической продукции обновлено и усовершенствовано.

## Источник

Серия технических отчетов ВОЗ 957 – 44-й отчет Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов

Серия технических отчетов ВОЗ 961 – 45-й отчет Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов

## Включения

Действующие руководящие принципы впервые устанавливают требования для конкретных категорий, таких как изолированные или особо опасные продукты, радиофармацевтические препараты, медицинские газы, исследуемые препараты и биологические препараты.



# Инспекции иностранных производителей на соответствие требованиям правил GMP



**358**

инспекций  
по всему  
миру

Инспекции в

**35**

странах

# Количество инспекций иностранных производителей на соответствие требованиям правил GMP

358

инспекций  
по всему  
миру

## Америка

Аргентина, Боливия, Бразилия, Чили, Колумбия, Коста-Рика, Куба, Эквадор, Сальвадор, Гватемала, Мексика, Панама, Парагвай, Пуэрто-Рико, Доминиканская Республика, Уругвай и Венесуэла.

## Азия

Бангладеш, Китай, Индия, Корея, Пакистан и Сингапур.

## Европа

Австрия, Словения, Финляндия, Венгрия, Ирландия, Польша, Мальта, Чехия, Греческая Республика, Румыния, Россия и Турция.

204

129

25

# Классификация несоответствий требованиям правил GMP



## Критическое

Несоответствие, которое приводит или может привести к производству несоответствующей продукции, представляет значительный непосредственный или скрытый риск для пациентов и/или связано с мошенничеством, подменой или фальсификацией продукции и/или данных. Может отрицательно повлиять на целостность данных.

## Существенное

Несоответствие, которое может привести к производству несоответствующей продукции, но не представляет значительного непосредственного или скрытого риска для пациентов. Может отрицательно повлиять на целостность данных.

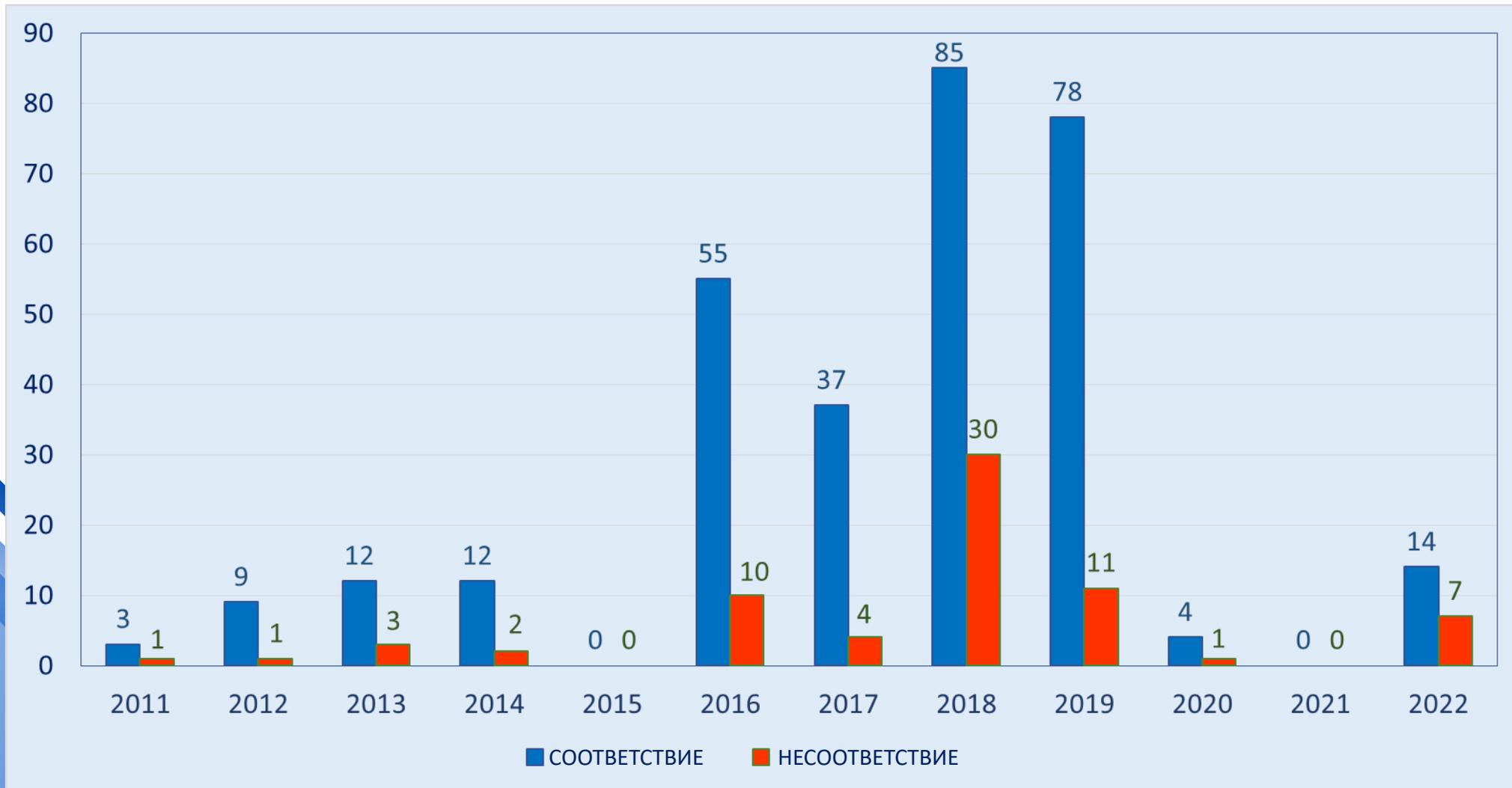
## Несущественное

Несоответствие, которое не может быть классифицировано как критическое или существенное, но указывает на несоблюдение требований правил надлежащей производственной практики.

В 2019 году утверждено «Техническое руководство: Руководство по проведению инспекции на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики для фармацевтической продукции». Целью разработки этого руководства была гармонизация классификации и отчетности о несоответствиях требованиям правил GMP для инспекторов.

Источник: Классификация рисков в отношении выявленных замечаний по результатам инспекций на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики (GUI0023) от 28 февраля 2018 г.

# Результаты инспекций иностранных производителей на соответствие требованиям правил GMP



# Статистика выявленных несоответствий со ссылкой на раздел GMP за 2019 год



РАЗДЕЛ	ОСНОВНЫЕ НЕСООТВЕТСТВИЯ	КОЛИЧЕСТВО	%
РАЗДЕЛ VI	КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ: Установленные процессы и процедуры не учитывают результаты валидационных исследований	22	24
РАЗДЕЛ XXVIII	КОНТРОЛЬ КОНТАМИНАЦИИ: Риск перекрестной контаминации	18	20
РАЗДЕЛ IV	ОБОРУДОВАНИЕ: Оборудование не квалифицировано/оборудование не соответствует требованиям, так как оно не санитарного исполнения	12	13
РАЗДЕЛ XXII	КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА: Соответствие сырья и готовой продукции спецификациям не проверяется	11	12
РАЗДЕЛ XXII	КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА: Для анализа сырья и готовой продукции используются методики, не заявленные в регистрационных удостоверениях	7	8
РАЗДЕЛ XXII	КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА: Исследования стабильности и времени выдержки не проводятся	7	8
РАЗДЕЛ III	ПОМЕЩЕНИЯ: Планировка/конструкционное исполнение помещений не подходит для производимой фармацевтической продукции	6	7
РАЗДЕЛ III РАЗДЕЛ IV	ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ: Отсутствуют помещения или оборудование, необходимые для осуществления производства	3	3
РАЗДЕЛ II	ПЕРСОНАЛ: Квалификация персонала не подтверждена	2	2
РАЗДЕЛ XVIII	ВЫПУСК ПРОДУКТА: Неполные протоколы производства серии	2	2
	<b>ВСЕГО</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

# Примеры несоответствий



п/п №	Раздел XXX XXX	Соответствие		Классификация	Примечания
		Да	Нет		
11.4	Симуляция демонстрации эффективности процесса отзыва проводится не менее одного раза в год?			Несущественное	
6.68	Необходимость в новой квалификации или валидации оценивается и определяется, когда присутствуют в одной из систем тренды, которые могут негативно повлиять на качество, безопасность и эффективность продукта, а также на прослеживаемость данных? <b>Системы: Калибровка, техническое обслуживание, очистка и санитария, личная квалификация, отклонения, самоконтроль и аудит качества, мониторинг окружающей среды, периодический обзор продукции</b>			Существенное	
20.5	Обеспечивает ли документация наличие доказательств, прослеживаемости и доступности в случае возникновения каких-либо расследований на любом из этапов производства лекарственных препаратов?			Критическое	

- В ходе анализа содержания методом хроматографии сырья ABC партии XYZ были приготовлены три стандарта и три испытуемых образца (M1, M2 и M3), однако при регистрации учитывались только данные образцов 2 и 3. В отчете указана причина исключения результатов, не соответствующих спецификации (образец 1), однако расследование (OOS) отсутствует, и окончательный результат анализа признан достоверным.
- В ходе проверки протокола и отчета о валидации аналитической методики определения отсутствия следов ABC (XXX-00-000 и YYY-00-000) было замечено, что 10 единиц данных, представленных в результате анализа, проведенного на оборудовании ВЭЖХ, в отношении образца сваба (два введения из пяти образцов), получены только по двум введениям, обозначенным как 04102713 (участок 148.53094) и 04102714 (участок 147.94843), что свидетельствует о несоответствии данных анализа, подтверждающего валидационное исследование.

# Примеры несоответствий

- В инкубаторе микробиологической зоны были обнаружены чашки с образцами анализа воды из точки № 12, которые показали характерный рост *E. coli* на агаре МакКонки и атипичный рост на цетримидном агаре. На чашке с агаровой средой для подсчета колоний также было обнаружено наличие желтых колоний в точках № 22 и № 25, при этом на сегодняшний день не было получено отчета о результатах, не соответствующих спецификации, и не было проведено соответствующее расследование.
- В ходе проверки аналитических отчетов по сырью «ГЕМЦИТАБИН» серии ABC было выявлено, что на склад поступило два контейнера, однако анализ подлинности ВЭЖХ для каждого контейнера по отдельности не проводился - только для обоих вместе как для объединенной пробы; аналогичным образом отсутствуют результаты анализа, соответствующего испытанию подлинности А «ИК-спектроскопия». Используется колонка C18 250 x 4,6 мм, 5 мкм, которая отличается от описанной в фармакопейной статье, где указано, что необходимо использовать колонку L7 4,6 мм x 25 см, 5 мкм (C8). Кроме того, нет информации о разработке анализа остаточных растворителей (метанол, ацетон и изопропанол), поскольку для этого отсутствуют необходимые ресурсы внутри лаборатории, а приобретенный на сегодняшний день газовый хроматограф прошел квалификацию монтажа, но не используется для анализа.
- В процессе производства препарата «Доксорубицин» серии ABC в количестве 3500 флаконов было выявлено, что система розлива представляет собой полузакрытую систему, в которой установлены перчатки для работы с материалами - те же самые, которые используются, среди прочего, для подъема упавших флаконов, выравнивания флаконов во время процесса, то есть они контактируют с депирогенизированными флаконами. Однако перчатки не подвергались стерилизации паром, сухим жаром или другими методами, эффективность которых подтверждается валидационными исследованиями.

ОРГАНИЗАТОРЫ



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ  
ИНФОПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННО-  
-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

*Фармацевтический*  
ВЕСТНИК

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ  
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ФАРМ  
МЕД  
ПРОМ