



НОВОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ 1 GMP EU: ОТ РАССУЖДЕНИЙ К КОНКРЕТИКЕ

БЕЛИНСКИЙ АЛЕКСАНДР,
ведущий специалист по квалификации PQE EAЭС



В августе 2022 года наконец-то вступило в силу обновлённое приложение 1 GMP EU [1], посвященное производству стерильных лекарственных средств. Это стало заметным событием для фармацевтической отрасли, поскольку данное приложение (и в старой и в новой редакции) является, по сути, магистральным, основополагающим для производителей лекарственных средств. Важно отметить, что им пользуются не только производители стерильных лекарственных средств. Ведь ни для кого не секрет, что пресловутые классы чистоты помещений А, В, С и D существуют (и существовали ранее) исключительно в этом приложении. В противовес то же руководство FDA по стерильным лекарственным средствам [3] прекрасно обходится классификацией чистых помещений по ISO и только для эксплуатируемого состояния (in operation).

Мы не раз будем упоминать руководство FDA, поскольку многие

оптимизационные моменты в европейском приложении взяты именно оттуда. При этом, что характерно, руководство FDA выпущено в 2004 году и действует с тех пор без изменений, следовательно, прошло проверку временем на состоятельность, и, на мой взгляд, сочетает в себе информативность и простоту.

Строго говоря, производства нестерильных лекарственных средств также ориентировались и будут ориентироваться на отдельные положения приложения 1 GMP EU. В частности, применяются требования как по счетной концентрации частиц, так и по установке пределов при микробиологическом мониторинге с ссылками на пункты данного приложения. И именно в развитие этого подхода в обновлённом приложении 1 сразу же во введении (score) упомянута возможность его использования для производства других продуктов, к которым не выдвигается требо-

ваний в отношении их стерильности (мази, кремы, некоторые жидкие формы и т. п.), но где важно контролировать уровни счетной концентрации частиц, микробиологической контаминации и эндотоксинов/пирогенов.

Обновлённое приложение 1 GMP EU значительно конкретизирует подходы, в частности в отношении чистых помещений – предметно рассмотрены аспекты их компоновки, классификации, первичной квалификации и последующих реквалификаций, мониторинга. Предыдущая версия приложения содержала лишь одно упоминание о HEPA-фильтрах и то – в контексте сухожаровых стерилизаторов. Означало ли это, что в разрезе чистых помещений можно было, скажем, не выполнять испытания на целостность HEPA-фильтров? Конечно же нет! Но строго по тексту предыдущей версии этот аспект (как и многие другие) оставались за кадром.

Разумеется, это рождало множество домыслов и прений на пустом месте. Не так страшно, если это были какие-то частные оценки. Гораздо хуже, если разночтения происходили в ходе регуляторных инспекций или аудитов контракторов – ведь это формировало риск получения критических и/или существенных несоответствий, что могло нанести удар по операционной деятельности, хотя прямого влияния на качество выпускаемой продукции или безопасность пациентов такие аспекты могли не оказывать.

В качестве центрального элемента разрешения таких противоречий предложено создание стратегии контроля контаминации (CCS, contamination control strategy), где и следует формально обосновать достаточность тех или иных мер по предотвращению контаминации. Эта стратегия должна включать в себя все критические точки контроля и оценку эффективности всех средств управления в их отношении (проектных, процедурных, технических и организационных).

В частности, прежняя редакция приложения 1 говорила о том, что для процессов тепловой стерилизации должен использоваться чистый пар надлежащего качества (п. 96) [2]. В современной редакции есть конкретное указание (п. 6.17), какие параметры качества чистого пара должны быть подтверждены (сухость, перегретость, неконденсируемые газы) и для каких случаев (для случаев, когда пар является прямым стерилизующим агентом).

Аналогично и в отношении требований непрерывного мониторинга счетной концентрации частиц. Есть частный случай (он упоминается в руководстве FDA, IV-A [3], но отсутствовал в приложении 1 предшествующей редакции), когда идёт рассылка стерильных порошков. В этом случае сам порошок является источником, способным повредить счетчики частиц, поэтому непрерывный мониторинг счетной концентрации частиц следует проводить при подготовке производства вплоть до непосредственного начала рассылки, но не в ходе неё (п. 9.19, 9.20) [1].

В целом приложение стало значительно более конкретизированным источником требований, где необходимостью обращения к иерархически нижестоящим документам (руководствам EMA, стандартам ISO), разумеется, не отпала, но в значительной мере снижена. Указание на то, что необходимо выполнить реализовано уже в рамках самого приложения (например, перечни испытаний, их периодичность), а детализация необходима только в части методологии, как именно это выполнять.

При этом приложение в значительной степени реструктурировано по сравнению с предыдущей редакцией. Ниже представлена сравнительная таблица, сопоставляющая два приложения:

В таблице 1 проведено сопоставление разделов двух редакций приложения 1. При этом в ви-

ду различной последовательности таковых разделов и отличающейся иерархической структуры подразделов был изменён порядок следования разделов предыдущей редакции, чтобы расположить их возле сопоставимых разделов редакции новой. Разумеется, не все разделы сопоставимы, прежде всего, в виду значительно более детального их изложения в новой редакции. Предыдущая версия содержала всего 127 пунктов, размещённых на 16 страницах текста. Обновлённая редакция размещается на 59 страницах текста только для раздела 8 (производство и специфические технологии) и включает суммарно 139 пунктов, что уже свидетельствует о значительно более подробном изложении требований.

Рассмотрим пару выборочных, но вполне конкретных примеров,

Таблица 1. Сравнение предыдущей и текущей редакции приложения 1 по структуре

Предыдущая редакция приложения 1	Текущая редакция приложения 1
Принцип	1. Введение
Общие требования (1-3)	2. Принцип (2.1-2.7)
	3. Фармацевтическая система качества (ФСК) (3.1-3.2)
Помещения (46-55)	4. Помещения (4.1-4.17)
Изолирующая технология (21-25)	✓ Барьерные технологии (4.18-4.22)
Классификация чистых помещений (зон) (4-7)	✓ Квалификация чистых помещений и оборудования для подготовки воздуха (4.23-4.32)
Санитария (61-63)	✓ Дезинфекция (4.33-4.36)
Оборудование (56-60)	5. Оборудование (5.1-5.9)
	6. Системы обеспечения производства (6.1-6.6)
	✓ Системы водоподготовки (6.7-6.15)
	✓ Пар, используемый в качестве прямого стерилизующего агента (6.16, 6.17)
	✓ Газы и вакуумные системы (6.18-6.20)
	✓ Системы нагрева, охлаждения и гидравлические системы (6.21, 6.22)



Продолжение таблицы 1. Сравнение предыдущей и текущей редакции приложения 1 по структуре

Предыдущая редакция приложения 1	Текущая редакция приложения 1
Персонал (36-45)	7. Персонал (7.1-7.18)
Технологический процесс (64-82) Продукция, подвергаемая финишной стерилизации (28-30)	8. Производство и специфические технологии ✓ Продукция, стерилизуемая в окончательной упаковке (8.1-8.6)
Асептическое производство (31-35)	✓ Асептическое приготовление и розлив (8.7-8.19)
Окончание процесса производства стерильной продукции (116-124)	✓ Завершение производства стерильных продуктов (8.20-8.33)
Стерилизация (83-89)	✓ Стерилизация (8.34-8.49)
Термическая стерилизация (90-93)	✓ Стерилизация теплом (8.50-8.54)
Стерилизация паром (94-96)	✓ Стерилизация влажным жаром (8.55-8.65)
Сухожаровая стерилизация (97)	✓ Стерилизация сухим жаром (8.66-8.70)
Радиационная стерилизация (98-103)	✓ Стерилизация радиацией (8.71, 8.72)
Стерилизация оксидом этилена (104-109)	✓ Стерилизация оксидом этилена (8.73-8.78)
Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной упаковке (110-115)	✓ Стерилизующая фильтрация продуктов, которые не могут быть подвергнуты стерилизации в окончательной упаковке (8.79-8.95)
	✓ Формирование-наполнение-герметизация (FFS)(8.96-8.104)
Технология «выдувание-наполнение-герметизация» (26, 27)	✓ Выдувание-наполнение-герметизация (BFS)(8.105-8.120)
	✓ Лиофилизация (8.121-8.126)
	✓ Закрытые системы (8.127-8.130)
	✓ Одноразовые системы (SUS) (8.131-8.139)
Мониторинг чистых помещений (зон) (8-20)	9. Мониторинг производственной среды и процесса ✓ Общие положения (9.1-9.3)
	✓ Мониторинг производственной среды и процесса (9.4-9.13)
	✓ Мониторинг производственной среды — общее количество частиц (9.14-9.21)
	✓ Мониторинг производственной среды и персонала — жизнеспособные частицы (9.22-9.31)
	✓ Симуляция асептического наполнения (APS)(также известная как media fill) (9.32-9.49)
Контроль качества (125-127)	10. Контроль качества (10.1-10.11)
	11. Глоссарий

позволяющих оценить глубину детализации нового приложения по отношению к предшествующей версии.

ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ

Для чистых помещений требования описаны значительно детальнее. Отдельно вынесены требования для барьерных систем (RABS и изоляторов) – ведь теперь именно такие инженерные решения являются настоятельно рекомендуемыми, по факту – обязательными. Ведь вспомогательный глагол should в их отношении (в частности в пп. 2.1 и 4.18) следует читать как must. Иначе это будет источник перманентной регуляторной уязвимости, как минимум после августа 2023 года, когда приложение станет обязательным в полном объеме, кроме п. 8.123. По совокупности изложенных требований обосновать иные решения – обычные ламинарные укрытия – в CCS будет практически нереально.

Отдельный подраздел – квалификация. В частности, четко определен минимальный перечень испытаний в п. 4.25, которые необходимо выполнить в ходе первичной квалификации чистых помещений:

- i. Испытание целостности фильтров
- ii. Испытание воздушных потоков – расход и скорость
- iii. Измерение перепадов давления
- iv. Испытание направления воздушных потоков и их визуализация
- v. Микробиологический мониторинг воздушной среды и поверхностей
- vi. Измерение температуры
- vii. Измерение относительной влажности
- viii. Время восстановления
- ix. Контроль ограждающих конструкций

При этом также внесена ясность, как в части объема, так и в части периодичности реквалификационных испытаний чистых помещений и зон в п. 4.32:

- ✓ Классификация чистых помещений
- ✓ Испытание целостности финишных фильтров

- ✓ Измерение расхода воздуха
- ✓ Верификация перепадов давления между помещениями
- ✓ Измерение скорости воздуха (с ремаркой, что для классов В, С и D измерение скорости воздуха должно быть обосновано оценкой рисков, как часть CCS. Однако, оно требуется для зон наполнения с однонаправленным потоком воздуха (например, при наполнении продуктов, стерилизуемых в окончательной упаковке или окружении класса А и RABS). Для классов с неоднаправленным потоком воздуха измерение скорости потока следует заменить временем восстановления).

Максимальный интервал для реквалификации классов А и В – 6 месяцев

Максимальный интервал для реквалификации классов С и D – 12 месяцев

Подобных указаний не было в предшествующей версии вовсе, и поэтому состав квалификационных и реквалификационных работ мог сильно варьироваться. Конечно, «удобной» была ситуация, когда существовала предшествующая редакция стандарта ISO 14644–2. До 2015 года там существовала таблица с периодичностью различных испытаний для чистых помещений. Но в 2015 году стандарт ISO 14644–2 был значительно пересмотрен, упомянутая таблица отсюда исчезла, взамен появились различные подходы в части выбора схем мониторинга. Да и не стоит забывать – стандарты серии ISO 14644 несут общий характер – для чистых помещений не только фармацевтической отрасли, но и ряда других отраслей, где применимы чистые помещения – микроэлектроника, здравоохранение (операционные), изделия медицинского назначения и т. п.

Поэтому очень важно, что для производства лекарственных средств такой фокус наведен.

ПРОЦЕССЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Им посвящен целый раздел, как и в предшествующей версии. Он начинается с тех же основных принципов (предпочтительным способом является термическая стерилизация, необходимо ежегодно подтверждать её эффективность), и по мере изложения в раздел добавляется конкретика. Покажем на примере раздела сухожаровой стерилизации.

Вот что значилось в предыдущей редакции (п. 97) [2]:

«При сухожаровой стерилизации должны быть предусмотрены циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения попадания внутрь нее нестерильного воздуха. Любой поступающий внутрь воздух должен проходить через фильтры высокой эффективности (HEPA-фильтр). Если стерилизация предусматривает устранение пирогенов, то как часть валидации должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов».

И на этом описание требований к сухожаровой стерилизации в предшествующей редакции исчерпывалось.

В новой редакции указывается, что данный тип стерилизации, как правило, используется для удаления

термически устойчивых контаминантов, таких как эндотоксины/пирогены и в основном используется при подготовке компонентов для асептического наполнения. Конкретизируется, что реализован данный процесс может быть в сухожаровых шкафах или туннелях, с детализацией того, что это, соответственно, оборудование периодического и непрерывного действия.

Далее отдельно рассматриваются стерилизационные/депирогенизационные туннели (пп. 8.67–8.69) и сухожаровые шкафы (пп. 8.70) [1].

Для туннелей конкретизировано, что между его зонами необходимо реализовать перепады давлений, которые должны быть оценены, т. к. выполняются за счет воздушных потоков, формирующих конкретный температурный профиль и его поддержание должно оцениваться. Указана не только необходимость фильтрации воздуха через HEPA-фильтры, но и сформулировано требование их испытания на целостность как минимум дважды в год. Составлен также минимальный перечень параметров, которые следует учитывать при валидации и/или рутинной эксплуатации:

- i. Скорость конвейера или время выдержки в зоне стерилизации
- ii. Температура – минимальные и максимальные температуры
- iii. Проникновение тепла в материалы/изделия
- iv. Распределение/однородность тепла
- v. Воздушные потоки, определяемые профилями перепадов давления, коррелирующими с испытаниями распределения и проникновения тепла

Таким образом, можно сделать однозначный вывод в отношении того, что следует, как минимум, показать при квалификации оборудования и какие параметры важно отслеживать в рутине.

В п. 8.68 [1] конкретно указано, что если температурный процесс является частью процесса депирогенизации, то нужно оценить величину F_n и снижение на $3 \log_{10}$ концентрации эндотоксинов. Если это достигается, то не нужно никакими другими способами доказывать стерилизующий эффект.

Конечно, с позиции комплексных знаний в отношении процессов депирогенизации и сухожаровой стерилизации [4], можно возразить, что в случае реализации процесса депирогенизации следует посчитать величину F_d (F-value for Depyrogenation) – ведь если соблюсти критерии депирогенизации по расчётам, то стерилизационный эффект достигается за тысячные доли минуты. Но, в конечном счёте, такие расчёты не являются обременительными и практически все современные измерительные системы предоставляют эти расчёты автоматически. Однако важно, что в современной редакции приложения 1 GMP EU этот вопрос затронут, в отличие от предшествующей версии.

Впрочем, даже с учётом авторской оговорки в отношении величин F_n и F_d , укажу, что расчёт и того, и другого значения не критичен. Для этого копнём чуть глубже



и проанализируем расчётные формулы обеих величин, F_h и F_d [4]:

$$F_h = \sum_{i=1}^n t_i \times 10^{\frac{T_i - T_h}{z}} = \sum_{i=1}^n t_i \times 10^{\frac{T_i - 160}{20}}$$

$$F_d = \sum_{i=1}^n t_i \times 10^{\frac{T_i - T_b}{z}} = \sum_{i=1}^n t_i \times 10^{\frac{T_i - 250}{46,4}}$$

Для расчета F_h , $z=20^\circ\text{C}$, $T_{ref} = 160^\circ\text{C}$; для расчета F_d , $z=46,4^\circ\text{C}$, $T_{ref} = 250^\circ\text{C}$.

Путём несложных подсчётов легко установить, что в указанных формулах при достижении величины $F_d \geq 30$ минут, при тех же данных процесса, величина F_h , будет составлять миллионы минут (при критерии приемлемости 120 минут и более – если исходить из данных Ph. Eur. 5.1.1 по сухожаровой стерилизации, где считается приемлемым достижение SAL 10^{-6} , при воздействии сухого жара в течении не менее 2 часов и температуре не менее 160°C). Т.е., по-хорошему, достаточно было бы просто посчитать F_d .

Впрочем, в отношении конкретных расчётов, приложение 1 не накладывает ограничений, – минимально следует дать расчёт величины F_h и доказать снижение концентрации тестовых эндотоксинов на три порядка. Расчет одновременно и F_h , и F_d – это практическая рекомендация автора, легко реализуемая и снимающая все вопросы в развитие этой темы.

В п. 8.70 внимание уделено сухожаровым шкафам, где также указана необходимость поддержания позитивного перепада давления по отношению к окружающему помещению и фильтрация поступающего воздуха через НЕРА-фильтры, а также приведен перечень параметров для квалификации ¹/мониторинга:

- i. Температура
- ii. Время/период экспозиции
- iii. Давление в камере (для поддержания избыточного давления)
- iv. Скорость воздуха
- v. Качество воздуха внутри камеры
- vi. Проникновение тепла в материалы/изделия (определения медленно прогреваемых зон)
- vii. Распределение/равномерность тепла
- viii. Способ загрузки и конфигурация изделий, подлежащих стерилизации/депирогенизации, включая минимальные и максимальные загрузки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно сказать, что практически любой из аспектов стерильного производства в обновлённом приложении 1 GMP EU

¹ Причем в случае с туннелям в аналогичном пункте почему-то использован более общий термин «валидация», но это не искажает основной смысл, только несколько рассинхронизирует текст.

рассматривается гораздо подробнее, чем в его предшествовавшей редакции. Не всегда оно направлено на ужесточение требований, скорее напротив, часто предоставлены достаточно широкие возможности для обоснования тех или иных решений путем отражения в CCS. Вместе с тем, выделены ключевые параметры, перечень которых и периодичность контроля теперь закреплены однозначно и не подлежат дискуссии на предмет необходимости выполнения.

С одной стороны, курс на переоснащение асептического ядра технологически более совершенными RABS или изоляторами ставит производителей стерильных лекарственных средств перед необходимостью технического переоснащения, постепенно заменяя ординарные ламинарные укрытия. С другой стороны, такое переоснащение в значительной степени увеличивает защиту продукта (и, в конечном счете, безопасность пациента) и минимизирует риски при рутинной эксплуатации, что должно подтверждаться при мониторинге производственной среды, APS и по итогу в ходе контроля качества готовой продукции.

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. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products
2. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products (previous version)
3. Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice (FDA)
4. PDA Technical Report No. 3, Revised 2013 (TR3) Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization ◆

 **PQE**
GLOBAL QUALITY SOLUTIONS

РФ, 127015, г.Москва
ул. Новодмитровская 2к2
БЦ Савеловский Сити



Тел.: +7 (495) 133 - 98 - 36
e-mail: ru.info@pqegroup.ru
www.pqegroup.ru