УДК 543.4 : 544.2
https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.36.24.005

ОБЗОР КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ. АСПЕКТЫ СОТРУДНИЧЕСТВА УПОЛНОМОЧЕННЫХ ЛИЦ

Л.В. Шигарова, *канд. фарм. наук, доцент, ведущий научный сотрудник департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, larisa.shigarova@pharminnotech.com*

Т.Н. Артюх, *соискатель диссертационного исследования кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, специалист по фармаконадзору, tatyana.n.artiukh@gmail.com*

Е.В. Флисюк, *доктор фарм. наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, elena.flisyuk@pharminnotech.com*

С.В. Петленко, *доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства России, директор научно-медицинского департамента, г. Санкт-Петербург, petlenko@mail.ru*

Выполнение требований надлежащих фармацевтических практик (GxP) является фундаментом обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС). Обзоры качества произведенной продукции гарантируют постоянство качества ЛС и соблюдение требований правил надлежащей производственной практики (GMP). Надлежащая практика фармаконадзора (GVP) обеспечивает контроль безопасности и эффективности ЛС на рынке обращения. Сотрудничество между уполномоченным лицом по качеству (УЛК) и уполномоченным лицом по фармаконадзору (УЛФ) способствует комплексному мониторингу качества, эффективности и безопасности ЛС. Участие УЛФ в подготовке обзора качества важно для своевременного информирования о проблемах качества продукции и оперативного реагирования.

Продемонстрирована важность сотрудничества УЛК и УЛФ для оперативного взаимодействия по вопросам обеспечения качества, безопасности, эффективности ЛС и участия УЛФ в подготовке обзора качества продукции. Материалами исследования послужили доступные публикации в рецензируемых журналах, нормативные правовые акты, регулирующие деятельность в рамках надлежащих практик (GMP и GVP) в странах – членах ЕАЭС, внутренние документы предприятия, выпускающего ЛС.

Ключевые слова: уполномоченное лицо, надлежащая производственная практика, обзор качества, фармаконадзор

Соблюдение надлежащих фармацевтических практик (GxP) является регуляторным требованием и фундаментальным аспектом обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС) на этапах жизненного цикла [1]. Обзор качества продук-

ции служит индикатором постоянства качества ЛС и соблюдения требований надлежащей производственной практики (GMP) [2–5].

Надлежащая практика фармаконадзора (GVP) [6] играет важную роль в обеспечении контроля безопасности и эффективности ЛС на рынке обращения [7]. Сотрудничество между уполномоченным лицом по качеству (УЛК) и уполномоченным лицом по фармаконадзору (УЛФ) способствует выявлению связей между качеством, эффективностью и безопасностью ЛС и оперативному принятию решений по проблемным вопросам. Это позволяет эффективно реагировать на выявленные недостатки и обеспечивать надлежащее качество продукции в рамках фармацевтической системы качества.

Обращения пациентов с жалобами на нежелательные реакции (НР) после применения ЛС могут инициировать расследование по вопросам безопасности. Однако в ходе детального анализа может быть установлено, что причина НР связана с качеством продукции. Присутствие некачественных компонентов или аллергенов в ЛС, отклонений технологического процесса может стать причиной НР у пациентов, дополняя претензию, изначально касавшуюся безопасности, претензией по качеству [8–11].

Цель статьи – продемонстрировать важность сотрудничества УЛК и УЛФ для оперативного взаимодействия по вопросам обеспечения качества, безопасности и эффективности ЛС и участия УЛФ в подготовке обзора качества продукции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования послужили доступные публикации в рецензируемых журналах, нормативные правовые акты, регулирующие деятельность в рамках надлежащей производственной практики (GMP) и надлежащей практики фармаконадзора (GVP), внутренние документы предприятия, выпускающего ЛС.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сотрудничество УЛК и УЛФ в настоящее время актуально и направлено на выявление рисков для качества ЛС на протяжении их жизненного цикла [7]. Эффективная деятельность УЛК и УЛФ имеет решающее значение для обеспечения соблюдения требований надлежащих практик, гарантии качества ЛС и безопасности пациентов [2,6].

Для полноценного сотрудничества УЛК и УЛФ необходима обоюдная заинтересованность, регулярные обсуждения текущих задач и выработка общего понимания ответственности и обязанностей.

Нами проанализированы основные аспекты деятельности УЛК и УЛФ, результаты представлены в табл. 1.

Результаты анализа, представленные в табл. 1, демонстрируют важные области сотрудничества УЛК и УЛФ для реализации текущих производственных задач.

В соответствии с нормативными требованиями на предприятиях, производящих ЛС, должны регулярно проводиться обзоры качества продукции. Прямых регуляторных указаний на участие УЛФ в обзоре качества продукции нет. Однако ряд положений, входящих в обзор качества, связан с деятельностью УЛФ.

Методология сбора и анализа данных, а также уровень детализации при подготовке обзоров качества в случае, если держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) является производителем ЛС, будет отличаться от методологии, если ДРУ не является производителем. Во втором случае необходимо учесть ряд существенных вопросов, связанных с Соглашением между сторонами и определением процедуры разработки обзора качества [2].

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЛК И УЛФ

Аспект	Уполномоченное лицо по качеству	Уполномоченное лицо по фармаконадзору
Роль и область ответственности	Отвечает за обеспечение того, чтобы лекарственные препараты производились и распространялись в соответствии с применимыми нормами и стандартами качества.	Отвечает за надзор за безопасностью лекарственных препаратов на протяжении всего их жизненного цикла, уделяя особое внимание деятельности по фармаконадзору.
Фокус деятельности	Гарантирует соответствие качества лекарственных препаратов и процессов их производства требованиям регистрационного досье.	Контролирует безопасность и эффективность лекарственных препаратов.
Связь с внешними сторонами	Взаимодействует с регуляторными органами и поставщиками услуг, исходного сырья и упаковочных материалов.	Взаимодействует с регуляторными органами, специалистами системы здравоохранения, пациентами и потребителями, поставщиками услуг по фармаконадзору, глобальными сетями по фармаконадзору.
Выполнение регуляторных требований	Отвечает за функционирование фармацевтической системы качества, обеспечение соответствия нормативным требованиям, стандартам и GMP, проверяет и сертифицирует серии лекарственных препаратов.	Обеспечивает соблюдение Правил GVP, включая создание и поддержку системы фармаконадзора, планов управления рисками и требований к отчетности по безопасности.
Оценка НР и рисков	Участвует в оценке и управлении рисками для качества.	Участвует в оценке и управлении НР и соотношения «польза – риск».
Отчетность	Обеспечивает ведение точных, полных и актуальных записей по качеству продукции (сертификация серии, обзор качества продукции, отклонения и несоответствия, их расследование, контроль изменений и др.).	Обеспечивает ведение точных, полных и актуальных записей по эффективности и безопасности продукции (отчетность по НР и другой информации, связанной с безопасностью, ПООБ, ПУР, обнаружение и оценка сигналов и др.
Обучение и актуализация знаний	Проходит регулярные обучения в области качества, технологии производства продукции, контроля изменений в регулирующих нормативных документах (Правила GMP и др.).	Проходит регулярные обучения в области фармаконадзора, контроля изменений в регулирующих нормативных документах по фармаконадзору (Правила GVP и др.).

В Европейском союзе данную проблематику обсуждают в том числе в «Документе для размышления о надлежащей производственной практике и держателях регистрационных удостоверений» [12].

Важно отметить, что оценка и анализ информации из обзоров качества как со стороны производителя, так и со стороны ДРУ имеет важное значение для исключения:

- риска создания неполных обзоров качества, лишенных важных сигналов, тенденций и наработок системы фармаконадзора;
- риск выпуска на рынок серий ЛС, не соответствующих требованиям ДРУ [12].

Однако в обоих случаях ключевым аспектом будет обеспечение соответствия продукции стандартам качества, безопасности и эффективности независимо от того, является ДРУ производителем ЛС или нет.

Предприятия, производящие ЛС, разрабатывают внутренний документ, регламентирующий деятельность по обзору качества. В документе отражают структуру, источники информации, ответственный персонал в отношении сбора и обработки данных, методы обработки данных и т. д. У ответственного персонала должен быть доступ к документам, которые являются источниками информации, определенной в пп. 1.10, 1.11 части 1 GMP ЕАЭС [2].

Для полноценной оценки соотношения «польза – риск» УЛФ следует участвовать в подготовке и анализе отдельных разделов обзора качества. В соответствии с п. 1.10, viii обзоры качества должны включать: «обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований». Для этих целей важно привлекать УЛФ, поскольку необходимая информация содержится в документах, полученных при выполнении требований пп. 8.6 и 8.8 части 1 GMP ЕАЭС, и касается претензий, которые не свидетельствуют о потенциальном дефекте качества, а связаны с подозреваемыми побочными реакциями. УЛФ должно исключить из каждой полученной претензии по качеству информацию на подозреваемую НР.

Участие в подготовке обзора качества позволяет УЛФ, с другой стороны, владеть ретроспективной информацией о несоответствиях, изменениях и других аспектах качества на всех стадиях производства ЛС.

Нами предложена матрица ответственности (табл. 2) при подготовке обзора качества с участием УЛФ для случая, когда ДРУ является производителем ЛС, то есть УЛК и УЛФ находятся в штате одного предприятия. В представленной матрице УЛК является ответственным лицом за подготовку обзора. Области ответственности и уровень участия подразделений предприятия по каждому этапу подготовки обзора качества также представлены в матрице.

Матрица ответственности подготовки обзора качества представляет собой инструмент, позволяющий систематизировать участие подразделений. Включение УЛФ в данную матрицу позволяет дополнить данные, входящие в обзор.

Так, участие УЛФ в разделе *«Оценка критически важных элементов производственных процессов и их контроля»* предоставляет УЛК экспертное мнение относительно того, какие отклонения или изменения производственных процессов могут повлиять на безопасность и эффективность. При формировании данных для *«Обзора серий, несоответствующих требованиям»* УЛФ систематизирует информацию о влиянии причин несоответствий на безопасность пациентов. УЛФ гарантирует, что расследование несоответствующих серий соответствует требованиям Правил GVP.

Владение информацией по разделу *«Выявленные отклонения/несоответствия в процессе производства»* может исключить последствия для безопасности продукции. Информация о расследовании причин отклонений/несоответствий позволит УЛФ провести оценку потенциальных проблем безопасности

Таблица 2

МАТРИЦА ОТВЕТСТВЕННОСТИ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ОБЗОРА КАЧЕСТВА

Условные обозначения:

О – ответственный (подразделение/сотрудник, ответственное (ый) за окончательное оформление результатов)

И – исполнитель (подразделение, ответственное за представление и обработку данных)

В – взаимодействие (совместное участие, при котором отделы сотрудничают и предоставляют данные во время сбора данных)

Раздел обзора качества	Отдел контроля качества*	Отдел обеспечения качества*	Отдел регистрации*	Производственный отдел*	Отдел исследований и разработок*	Отдел логистики*	Отдел продаж*	Отдел снабжения/ закупок*	Юридический/ контрактный отдел*	Инженерный отдел*	Уполномоченное лицо по качеству	Уполномоченное лицо по фармаконадзору
Информация о препарате	И	И	В			В		В			О	В
Обзор и оценка исходных и упаковочных материалов	В		В	И О				В			В	
Критически важные точки контроля в процессе производства и результаты контроля готовой продукции		В		И							О	В
Несоответствующие серии и их расследование	И	И		В							О	В
Отклонения / несоответствия во время производства, корректирующие и предупреждающие действия и их эффективность	В	И		В							О	В
Изменения в производственных процессах и аналитических методиках		И			В						О	В
Изменения в регистрационном статусе препарата		И	В				В				О	В
Мониторинг стабильности и любых неблагоприятных тенденций	И	В									О	И

Окончание таблицы 2

Раздел обзора качества	Отдел контроля качества*	Отдел обеспечения качества*	Отдел регистрации*	Производственный отдел*	Отдел исследований и разработок*	Отдел логистики*	Отдел продаж*	Отдел снабжения/ закупок*	Юридический/ контрактный отдел*	Инженерный отдел*	Уполномоченное лицо по качеству	Уполномоченное лицо по фармаконадзору
Возвраты, претензии и отзывы, а также проведенные по ним расследования	В	И							В		О	И
Достаточность проведенных корректирующих действий		И О	В								В	В
Пострегистрационные обязательства		И	В								О	И
Квалификация оборудования, процессов и технических средств		В								И О	В	
Контрактные соглашения		В							И		О	В
Интерпретация результатов обзора качества	В	И			В						О	В
Анализ рисков, разработка корректирующих действий	В	И			В						О	В
Подготовка заключительного отчета по обзору качества		В									О	О

** Распределение обязанностей в отношении каждого раздела обзора качества могут отличаться в разных компаниях*

применения ЛС, проанализировать данные об отклонениях/несоответствиях с полученными в отчетный период НР, что важно для мониторинга безопасности.

УЛФ обладает данными о сохранении эффективности и безопасности препарата с течением времени, поэтому целесообразно его участие в качестве исполнителя для раздела *«Оценка данных о стабильности и неблагоприятных тенденциях»*. Анализ неблагоприятных тенденций при этом позволит выявить потенциальные риски применения.

При участии в разделе *«Анализ данных о возвратах, отзыве продукции и претензиях»* УЛФ получает ретроспективную информацию для выявления сигналов по безопасности продукции.

УЛФ владеет важной информацией для раздела *«Пострегистрационные обязательства»*, такой как: дополнительные меры минимизации

риска; данные, полученные после проведения пострегистрационных исследований безопасности, которые повлияли на соотношение «польза – риск».

УЛФ наряду с УЛК необходимо проводить проверку *заключительного отчета по обзору качества* с целью исключения неточностей, связанных с интерпретацией представленных им данных.

Разработанная матрица ответственности демонстрирует, что участие УЛФ в обзоре качества продукции дополняет данные других подразделений, тем самым повышая ценность обзора.

ВЫВОДЫ

Рассмотренные аспекты сотрудничества между УЛК и УЛФ способствуют целостному взгляду на качество, безопасность и эффективность ЛС для принятия обоснованных решений в отношении текущих производственных проблем, сводя к минимуму их влияние на продукт. Участие УЛФ в обзоре качества продукции расширяет спектр данных, улучшает анализ, дополняет информацией о безопасности и эффективности, что улучшает деятельность по обеспечению качества продукции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Haleem R.M. et al. Quality in the pharmaceutical industry: A literature review // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2015. – V. 23. – №5. – P. 463–469.*
2. *Решение Совета Евразийской экономической комиссии №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 (с изменениями на 14 июля 2021 года) [Электронный ресурс]. – Электронные данные. Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ (Дата обращения 17.11.2023).*
3. *Спиридонова А.А., Хомутова Е.Г. Методические аспекты разработки обзора качества лекарственных препаратов в соответствии с требованиями GMP // Качество и жизнь. – 2018. – №3. – С. 40–44.*
4. *Мцариашвили М.Р. и др. Организация процесса проведения ежегодного обзора качества лекарственных препаратов на фармацевтическом предприятии // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – №4. – С. 50–56.*
5. *Сафиуллина Р.А., Гармонов С.Ю., Горюнова С.М. Подходы по проведению обзора качества лекарственных средств в соответствии с правилами GMP // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – Т. 15. – №9. – С. 252–255.*
6. *Решение Совета Евразийской экономической комиссии №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 (с изменениями на 19 мая 2022 года) [Электронный ресурс]. – Электронные данные. Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ (Дата обращения 17.11.2023).*
7. *Sardella M. et al. Monitoring the manufacturing and quality of medicines: a fundamental task of pharmacovigilance // Therapeutic Advances in Drug Safety. – 2021. – V. 12. – https://doi.org/10.1177/20420986211038436.*
8. *Izutsu K. et al. Generic drug shortage in Japan: GMP noncompliance and associated quality issues // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2023.*
9. *Сведения о лекарственной безопасности FDA (FDA Drug Safety Communication: Special storage and handling requirements must be followed for Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules). https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-*

communication-special-storage-and-handling-requirements-must-be-followed-pradaxa (Дата обращения 12.07.2023).

10. *Сведения о лекарственной безопасности FDA (FDA Drug Safety Communication: Product Confusion with Maalox Total Relief and Maalox Liquid Products) [Электронный ресурс]. – Электронные данные. https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-product-confusion-maalox-total-relief-and-maalox-liquid-products (Дата обращения 17.11.2023).*
11. *Безопасность лекарственных препаратов. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Электронные данные. https://grls.rosminzdrav.ru/ForumTopic.aspx?idTopic=12895 (Дата обращения 17.11.2023).*
12. *Указания по GMP и держателям регистрационных удостоверений. EudraLex – Volume 4. – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Электронный ресурс]. – Электронные данные. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en (Дата обращения 17.11.2023).*

PRODUCT QUALITY REVIEW. ASPECTS OF COOPERATION BETWEEN QUALIFIED PERSONS

L.V. Shigarova[1], T.N. Artyukh[1], E.V. Flisyuk[1], S.V. Petlenko[2]

[1] *St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia*

[2] *Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov, St. Petersburg, Russia*

Compliance with the requirements of Good Pharmaceutical Practices (GxP) is the foundation for ensuring the quality, safety, and effectiveness of medicinal products (MPs). Quality reviews of manufactured products guarantee the consistency of MP quality and compliance with Good Manufacturing Practice (GMP) regulations. Good Pharmacovigilance Practice (GVP) ensures the control of MP safety and effectiveness in the market. Collaboration between the qualified person (QP) and the qualified person responsible for pharmacovigilance (QPPV) contributes to comprehensive monitoring of MP quality, effectiveness, and safety. The involvement of the QPPV in the preparation of the product quality review is crucial for timely information about production quality issues and prompt responses.

The importance of cooperation between QP and QPPV for operational interaction on issues of ensuring the quality, safety and effectiveness of drugs, and the participation of QPPV in the preparation of a product quality review has been demonstrated. The study materials included available publications in peer-reviewed journals, regulatory acts governing activities within Good Practices (GMP and GVP) in the EAEU member countries, internal documents of the MP-manufacturing enterprise.

Keywords: qualified person, GMP, PQR, pharmacovigilance