

Уполномоченное лицо - роль, функции и поддержка

А.П. Мешковский, доцент
Кафедра организации производства
и реализации ЛС
Первый Московский медицинский
университет им. И.М. Сеченова
E-mail: meshkvskijj@rambler.ru

История вопроса

- ◆ 1971 г. - функции Уполномоченного лица введены в Великобритании
- ◆ 1975 г. - Директива 319/75/ЕЕС (гл. 22)
: основные положения о роли и функциях Уполномоченного лица
- ◆ 1987 г. - Правила GMP ЕС

В настоящее время в ЕС действуют директивы:

- ◆ **2001/83/ЕС о Своде законов по регулированию лекарственного обращения (ст. 48-52);**
- ◆ **2001/20/ЕС о клинических испытаниях (ст. 13, п. 3 в отношении производства исследуемых продуктов по правилам GMP);**
- ◆ **2003/94/ЕС о GMP, подтвердившая применимость требований GMP к производству препаратов, предназначенных для клинических испытаний;**
- ◆ **2004/27/ЕС, распространившая требования GMP на производство лекарственных субстанций (ст. 30, п. 33 f).**

В Европейском руководстве по GMP

- ◆ **Разделы 2.3 и 2.4 основного текста**
- ◆ **Приложение № 16 о сертификации и выпуске серий Уполномоченным лицом**

В соответствии с этими документами

- ◆ Каждый держатель лицензии на производство лекарственных субстанций и готовых продуктов, в том числе предназначенных для пред-регистрационных клинических испытаний, обязан иметь в своем распоряжении, по крайней мере, одно УЛ лицо.
- ◆ Важнейшей обязанностью УЛ является удостоверение того, что каждая серия готовой продукции была выработана, проконтролирована и хранилась в соответствии со всеми относящимися к делу законами и правилами.
- ◆ На практике это означает, в первую очередь, соблюдение правил GMP и условий лицензирования предприятия, а также соответствие готовой продукции установленным спецификациям качества.
- ◆ В отношении зарегистрированных лекарственных продуктов необходимо соблюдение всех положений регистрационного досье.

Евросоюз - правовая база

Директива 2001/83/ЕЕС

Статья 48

- **Государства-члены должны принять необходимые меры для обеспечения того, чтобы держатель лицензии на производство имел в своем распоряжении на постоянной основе услуги по крайней мере одного Уполномоченного лица в соответствии с условиями, изложенными в ст. 49, ответственного, в частности, за выполнение функций, указанных в ст. 51.**
- **Держатель лицензии на производство может принять на себя ответственность, указанную в п. 1, если он лично выполняет условия, изложенные в ст. 49.**

Сертификация серий

Уполномоченным лицом

- ◆ На каждую серию продукции, отвечающую требованиям, перед выпуском в обращение УЛ подписывает сертификат, подтверждающий соблюдение официальных требований.
- ◆ Серия лекарственной продукции, сопровождаемая подобным сертификатом, не нуждается в повторном анализе при пересечении национальных границ в пределах Сообщества

Сертификация и выпуск серий Уполномоченными лицами

Каждая серия готового продукта д.б. сертифицирована УЛ перед выпуском в продажу или распределение, включая экспорт.

Цели такого порядка:

- обеспечить, что серия произведена в соответствии с требованиями регистрационного досье, GMP и др. официальными положениями
- на случай дефектов и отзыва - иметь соответствующую документацию.

Руководство по GMP ЕС, Приложение 16

Основы сертификации серий Уполномоченным лицом

**Сертификация серий Уполномоченным
лицом основана на:**

- **знании регистрационных материалов**
- **понимании процессов и условий производства**
- **доверии к работникам предприятия**
- **системе качества**
- **обзоре серий (протоколы серий)**
- **результатах лабораторных испытаний образцов**

Основы сертификации серий Уполномоченным лицом - продолжение

**Сертификация серий Уполномоченным
лицом основана на элементах системы качества:**

- документах и визах**
- самоинспекциях и аудитах**
- внезапных проверках**

**Сертификация серий в отсутствие этих
элементов равносильна нарушению правил
профессионального поведения**

Независимость и ответственность УЛ

- ◆ **Фамилии Уполномоченных лиц вносятся в лицензионные документы на право фармацевтического производства.**
- ◆ **В связи с этим УЛ можно рассматривать в качестве представителя государства на предприятии. Руководство предприятия не имеет возможности изменить персональный состав УЛ без согласования с лицензионным органом.**
- ◆ **Такой порядок обеспечивает относительную независимость УЛ не только от других отделов предприятия, но и от его руководства.**
- ◆ **В случае ненадлежащего исполнения своей основной обязанности, УЛ несет ответственность перед законом не только как работник предприятия, но и в своем личном качестве.**

Другие функции УЛ

- ◆ Помимо сертификации и выпуска серий УЛ, часто выполняет другие обязанности.
- ◆ На многих предприятиях отрасли в странах ЕС УЛ руководит службой качества или курирует ее.
- ◆ Иначе говоря, УЛ часто является верховным контролером по качеству или арбитром в вопросах качества продукции.

Возможные дополнительные функции

- ◆ **Квалификация и валидация.**
- ◆ **Самоинспектирование и аудит качества**
- ◆ **Контроль документации и изменений.**
- ◆ **Разбор претензий и жалоб.**
- ◆ **Анализ тенденций.**
- ◆ **Текущая программа изучения стабильности.**
- ◆ **Передача технологии.**
- ◆ **Отчеты по качеству.**

Уполномоченное лицо - ПОДГОТОВКА

Статья 49

- **Уполномоченное лицо должно иметь диплом, сертификат и т.п. в подтверждение университетской подготовки продолжительностью как минимум 4 года теоретических и практических занятий по одной из следующих дисциплин: фармация, медицина, в т.ч. ветеринарная, химия, фармацевтическая химия и технология, биология. Однако минимальный срок может быть сокращен до 3-х лет...**

Директива 2001/83/ЕЕС

Квалификационные требования

- ◆ Статьи 48 и 49 Директивы 2001/83/ЕС
- ◆ минимально 4 года университетского образования и 2 года практической работы в сфере анализа лекарственных препаратов на лицензированных предприятиях.
- ◆ Продолжительность практической работы может быть сокращена до 1 года при 5-летнем сроке университетского обучения.
- ◆ После 6-летнего курса достаточно 6-месячной практики.

Продолжительность подготовки по странам

Страна	Подготовка
Германия	4 года + 12 мес. практики
Австрия	4,5 года
Бельгия	5 лет, включая 6 мес. практики
Дания	5 лет, включая 6 мес. практики
Испания	5 лет, включая 6 мес. практики
Финляндия	5 лет, включая 6 мес. практики
Франция	6 лет, включая практику: 2 мес. по фармации, 6 мес. в больнице, 6 мес. работы на производстве
Греция	4 года + 15 мес. практики
Ирландия	4 года + 12 мес. практики
Италия	5 лет, включая 6 мес. практики
Нидерланды	5 лет + 2 года испытательный срок
Португалия	5 лет университетской подготовки, включая 6 мес. практики
Великобритания	5 лет + 12 мес. практики
Швеция	6 лет + 6 мес. практики

УЛ - подготовка

продолжение

- **Курс обучения должен включать, как минимум, следующие предметы:**
 - **прикладная физика**
 - **общая и неорганическая химия**
 - **органическая химия**
 - **фармацевтическая химия**
 - **общая и прикладная биохимия**
 - **физиология**
 - **микробиология**
 - **фармакология**
 - **фармацевтическая технология**
 - **фармакогнозия**
- **Уполномоченное лицо должно иметь практический опыт работы продолжительностью минимум 2 года в производстве продуктов медицинского назначения в сфере количественного анализа медицинских продуктов или субстанций и определения качества медицинских продуктов**

УЛ - продолжение

- Правилами GMP ВОЗ (Глава “Кадры”, раздел “Ключевые должности”) предусмотрено наличие на предприятии по производству лекарств по крайней мере одного сотрудника, т.н. “Уполномоченного лица”, основной функцией которого является выпуск в продажу (или для бесплатного распределения) каждой серии готовой продукции. На практике это означает, что именно этот специалист обязан перед выпуском удостовериться в том, что изготовленная серия отвечает всем официальным требованиям и всем условиям регистрации.
- Через посредство обязанностей и функций “Уполномоченного лица” увязываются в единую систему правила GMP, порядок лицензирования производственных предприятий и процесс регистрации фармацевтических продуктов. Именно по-этому данный раздел правил GMP в странах ЕС считается одним из важнейших.
- С точки зрения правил GMP положение о функции “Уполномоченного лица” является развитием одного из важнейших принципов - независимости службы контроля качества от производства.

УЛ - Роль и функции

- С точки зрения государственной системы обеспечения качества лекарств подпись “Уполномоченного лица” является обязательным условием для выпуска серии препарата с предприятия. Она не может быть заменена подписью, например, руководителя отдела качества, или всего предприятия.
- Исходя из этого “Уполномоченное лицо”, оставаясь сотрудником фирмы, является одновременно представителем государства на предприятии и несет персональную ответственность перед лицом закона за выпуск некачественной продукции, т.е. не отвечающей хотя бы по одному признаку всей сумме официальных требований к препарату в части его качества.
- Наличие в штате предприятия специалиста, выполняющего обязанности “Уполномоченного лица”, является необходимым условием выдачи лицензии на право производства фармацевтических продуктов. Фамилия этого специалиста, также как фамилии руководителей отделов производственного и контроля (обеспечения) качества, должны быть указаны в лицензии.

УЛ - Роль и функции

продолжение

- **Держатель лицензии обязан незамедлительно информировать лицензионный орган или национальное агентство по нормативному контролю лекарств (или иную компетентную организацию в зависимости от особенностей национального законодательства и регуляторной системы) о произведенной замене на данной должности.**
- **Национальный орган по нормативному контролю лекарств, выдавая лицензию на право производства, должен оценить и одобрить представленные фирмой сведения в отношении “Уполномоченного лица”, имея в виду его профессиональную подготовку и практический опыт работы.**
- **Сотрудник, занимающий должность “Уполномоченного лица”, должен быть информирован обо всех изменениях на предприятии, могущих влиять на качество продукции. В случае обнаружения фактов или сторон деятельности предприятия, не соответствующих требованиям GMP, законодательным положениям или нормативным актам, “Уполномоченное лицо” обязано поставить об этом в известность высшее руководство компании.**

Повседневные обязанности

- Прежде чем подписать распоряжение о выпуске с предприятия серии фармацевтического продукта, специалист, выполняющий функции “Уполномоченного лица”, обязан убедиться в том, что:
 - Все требования регистрационного досье и производственной лицензии в отношении данного продукта выполнены.
 - Правила GMP соблюдены.
 - Основные производственные процессы и аналитические методы были валидированы.
 - Все необходимые проверки, анализы и испытания были выполнены, условия производства и результаты автоматической регистрации параметров технологических процессов приняты во внимание.
 - Плановые изменения в производстве или в контроле качества, если они имели место, учтены в рамках установленной системы информации об изменениях.
 - Дополнительные анализы, испытания и проверки, необходимость которых может определяться изменениями условий производства, выполнены.
 - Все необходимые производственные и контрольные документы оформлены и утверждены руководителями соответствующих подразделений и служб.
 - Получено согласие руководителя отдела контроля качества на выпуск серии.

Уполномоченное лицо - роль и функции

Производство на различных площадках

Технологические и/или контрольные операции в производстве одного продукта или одной серии продукта могут осуществляться на нескольких площадках. Каждая площадка должна иметь производственную лицензию и пользоваться услугами минимум одного УЛ.

УЛ может быть не в состоянии лично контролировать все этапы производственного процесса и быть вынужден полагаться на других.

Он/она может делать это либо опираясь на собственное суждение, либо на подтверждение другого УЛ.

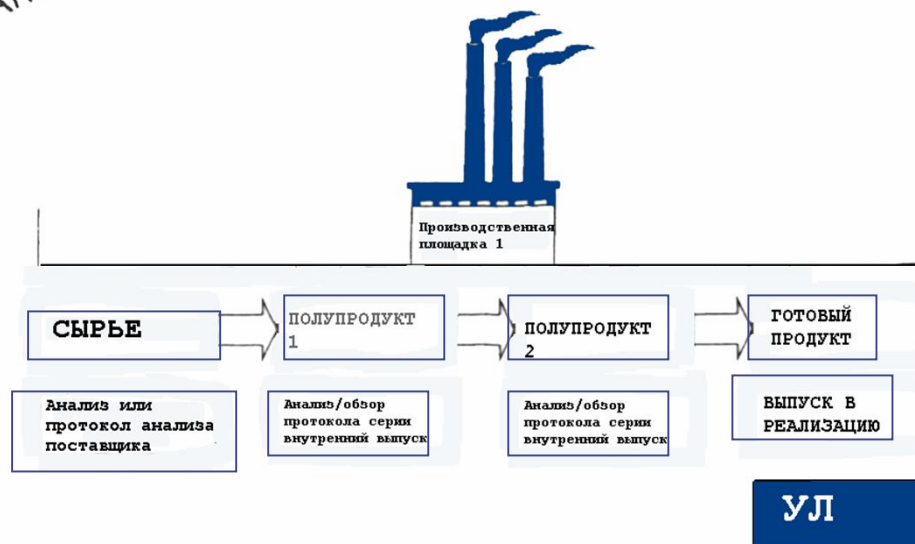
Производство на различных площадках - 2

Если разные стадии производства выполняются на разных площадках одной фирмы, за каждую стадию отвечает УЛ площадки. Сертификация готовой серии осуществляется УЛ держателя производственной лицензии, ответственного за выпуск серий.

Это может быть сделано под его личную ответственность, либо с учетом подтверждений других УЛ.

Все производство на одной площадке

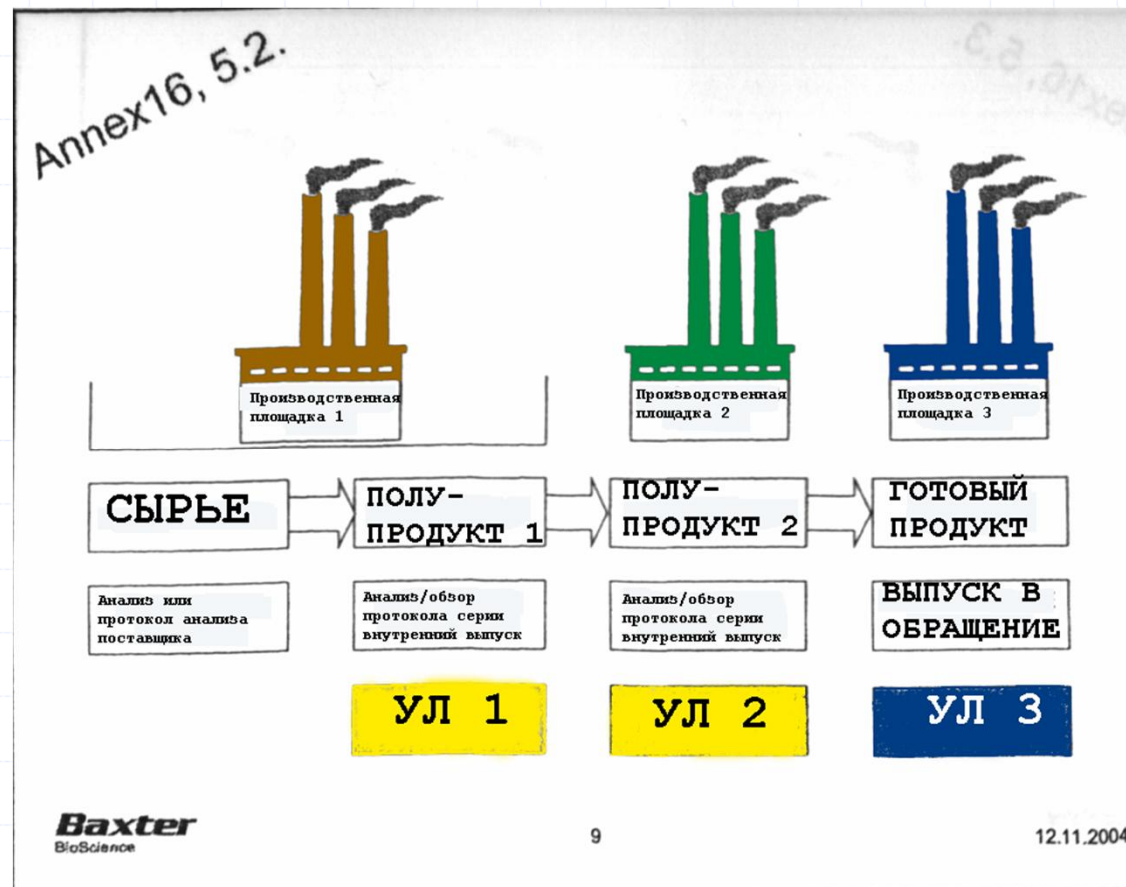
Annex 16, 5.1.



Baxter
BioScience

Уполномоченное лицо - роль и функции

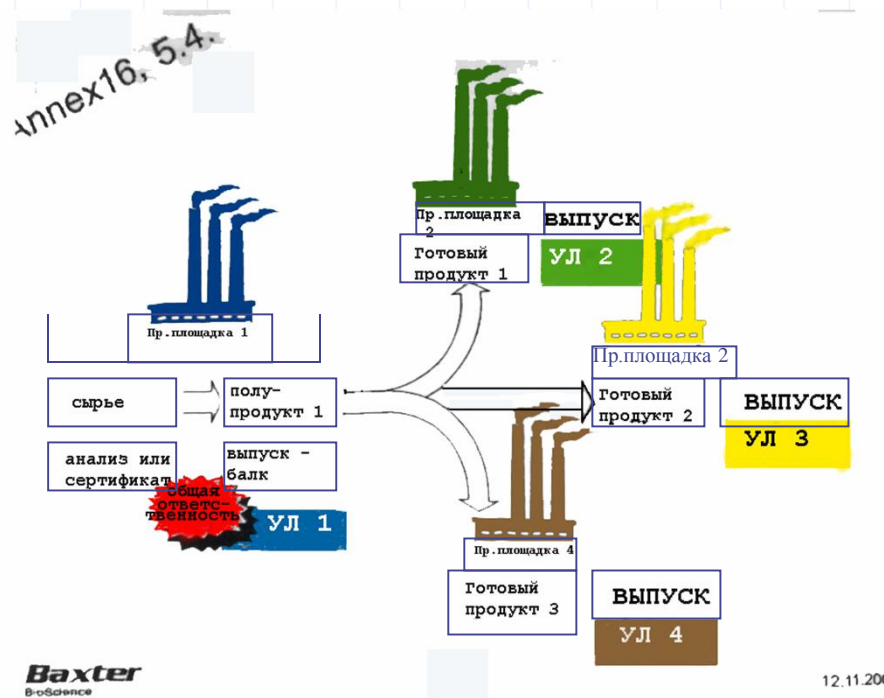
Производство одного продукта на трех площадках



Уполномоченное лицо - роль и функции

Фасовка балк-продукта на разных площадках

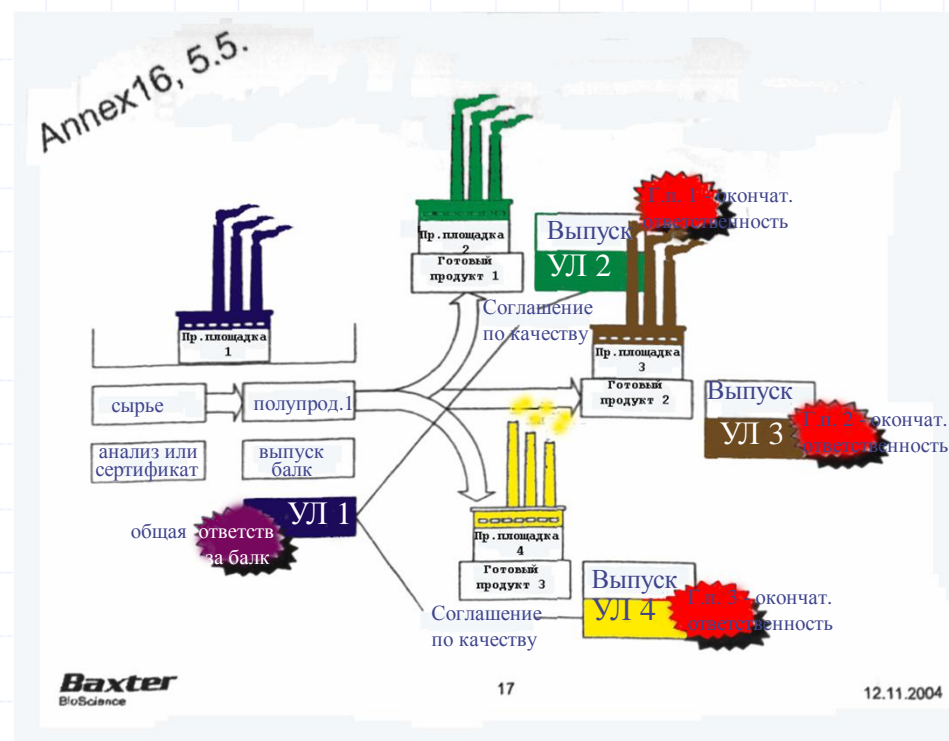
Одно регистрационное удостоверение



Уполномоченное лицо - роль и функции

Фасовка балк-продукта на разных площадках

Разные регистрационные удостоверения

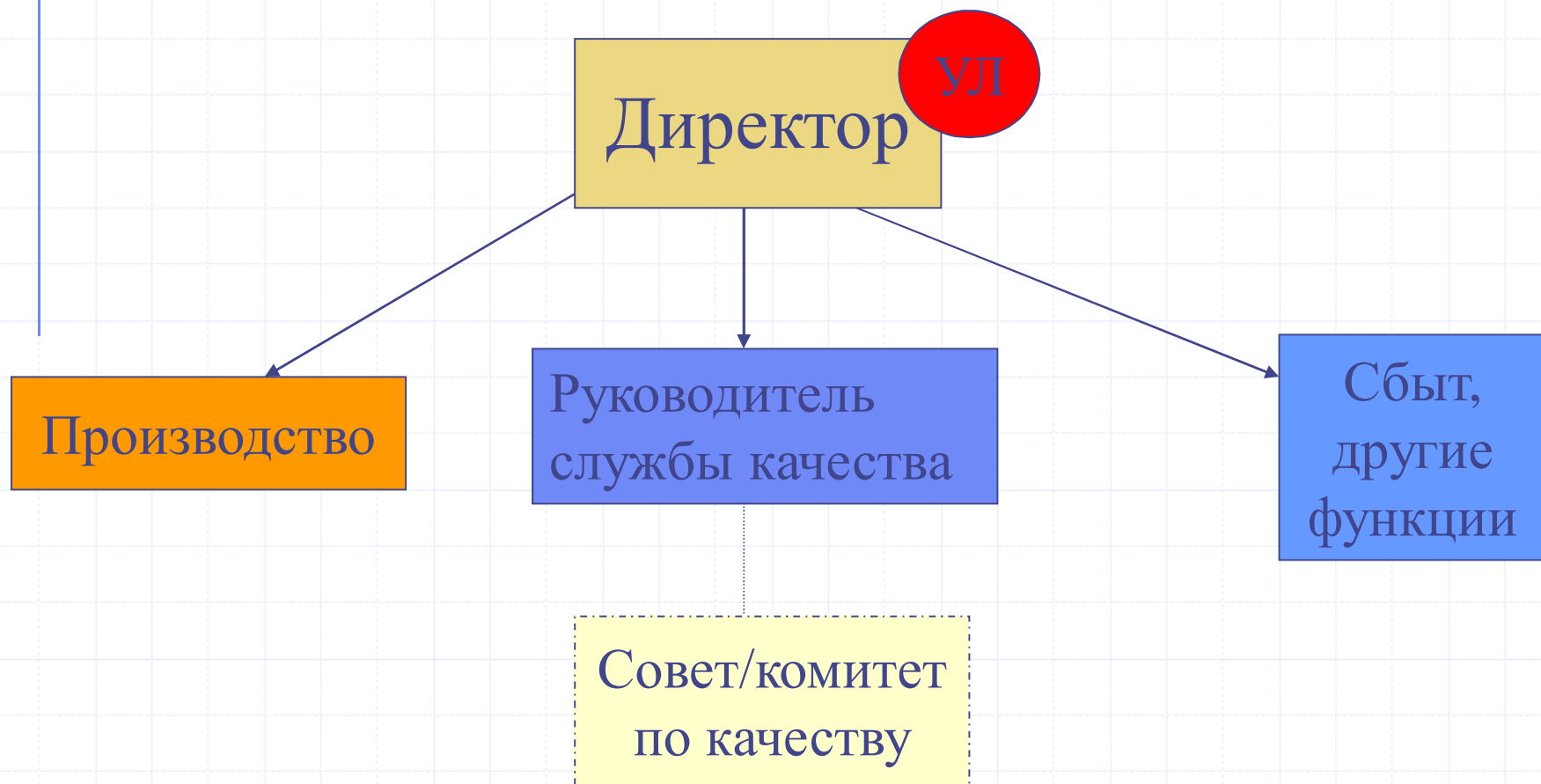


Уполномоченное лицо - роль и функции

Частичное производство или контроль по контракту

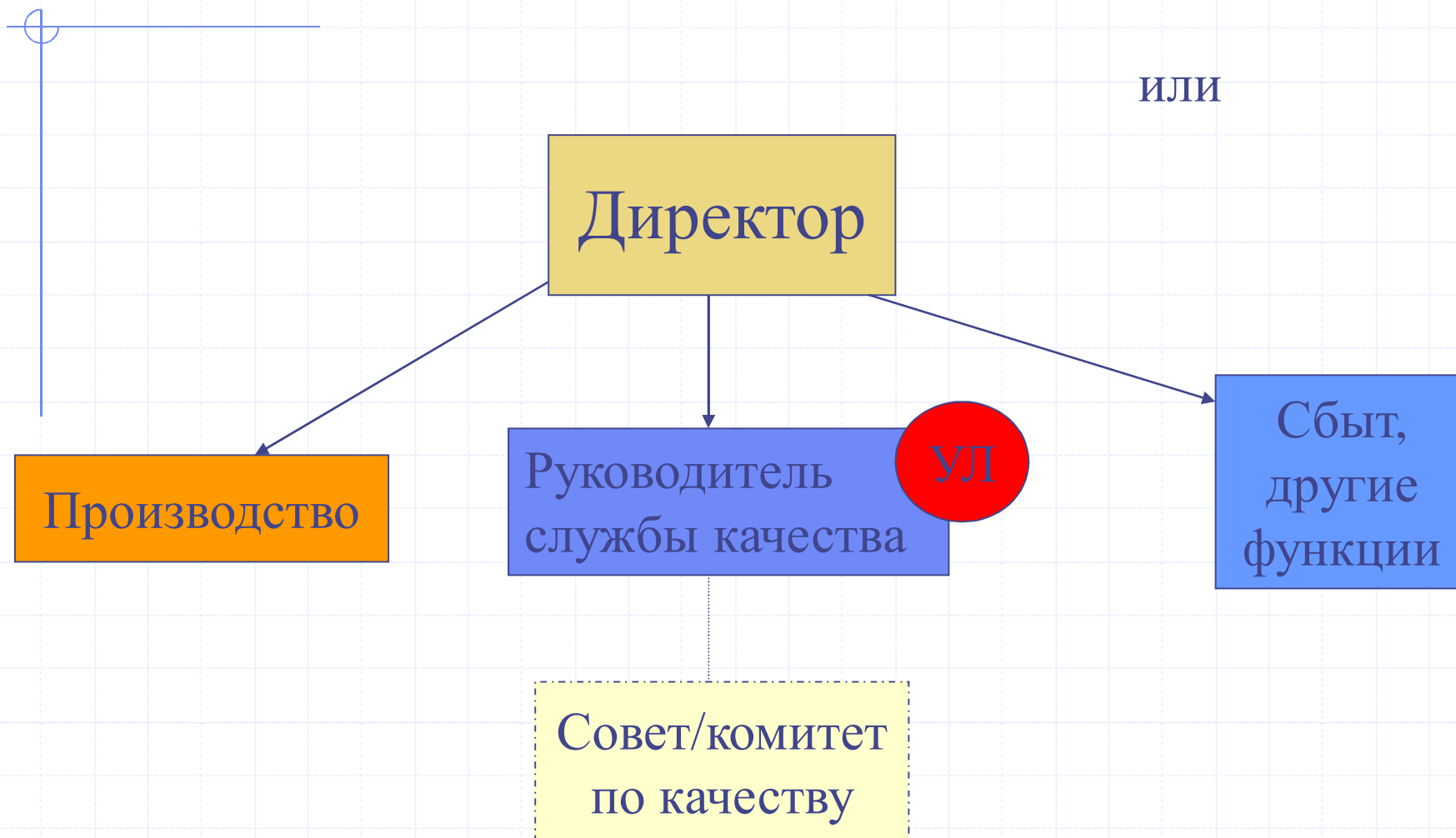
- **Разные стадии производства могут выполняться на площадках разных фирм при наличии контракта. В этом случае УЛ, ответственное за выпуск серий, может опираться на подтверждения УЛ получателя контракта на основании письменного соглашения.**
- **Необходимо соглашение по качеству между УЛ.**

Положение УЛ на предприятии - варианты



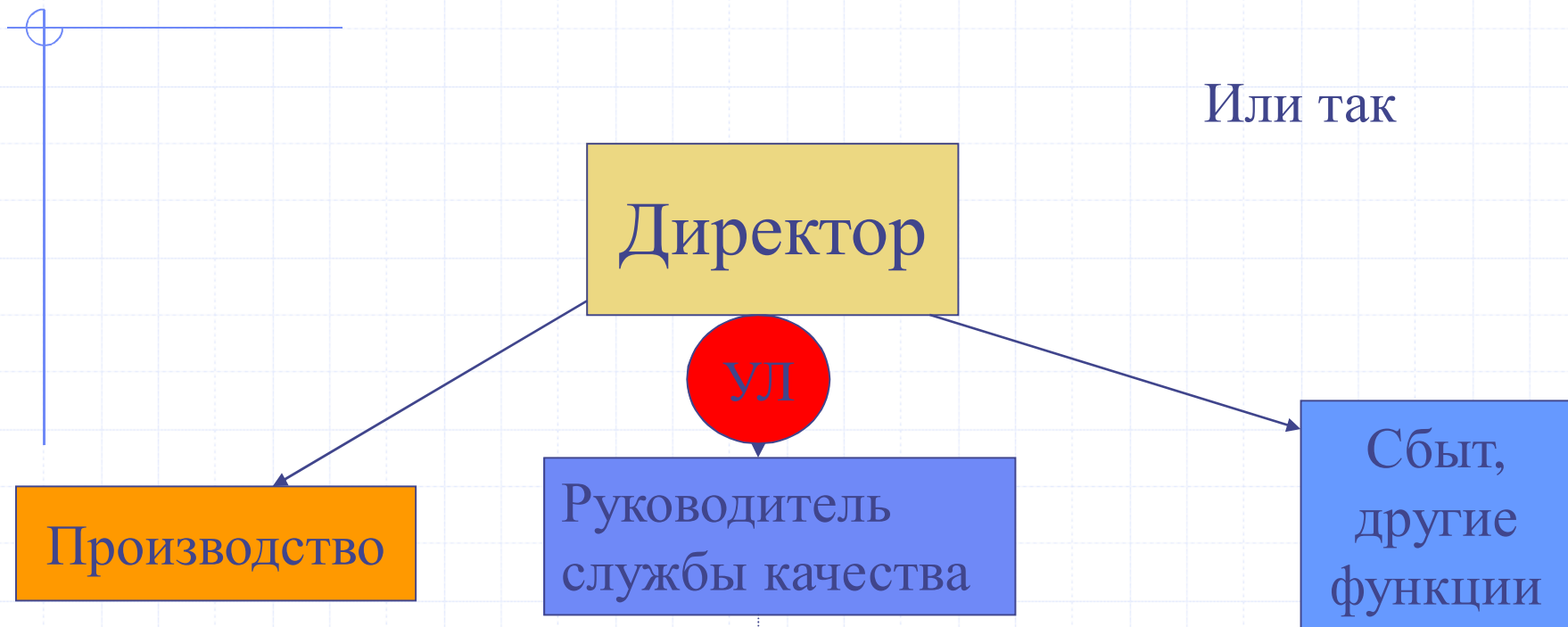
Уполномоченное лицо - роль и функции

Положение УЛ на предприятии



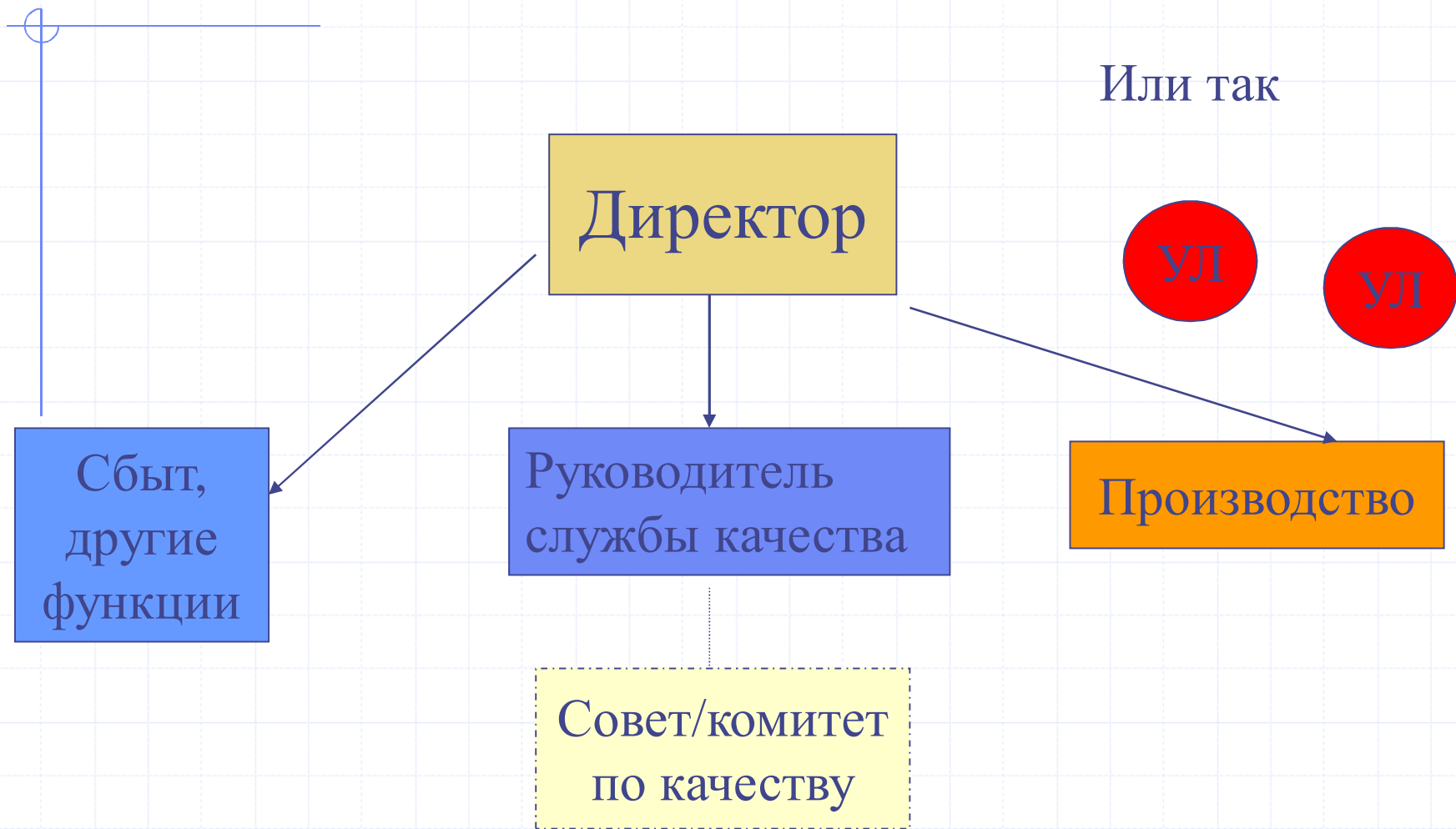
Уполномоченное лицо - роль и функции

Положение УЛ на предприятии



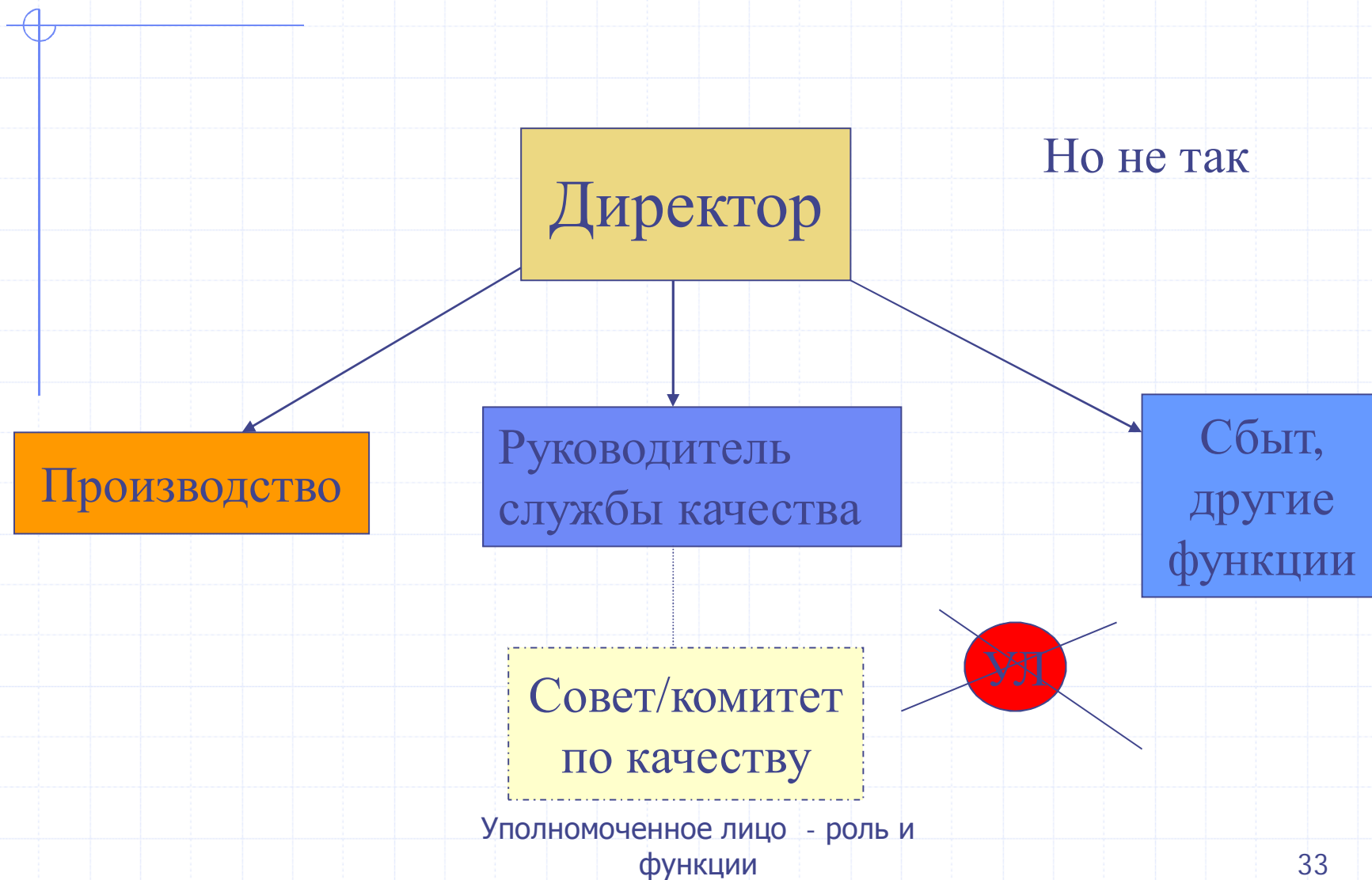
Уполномоченное лицо - роль и функции

Положение УЛ на предприятии

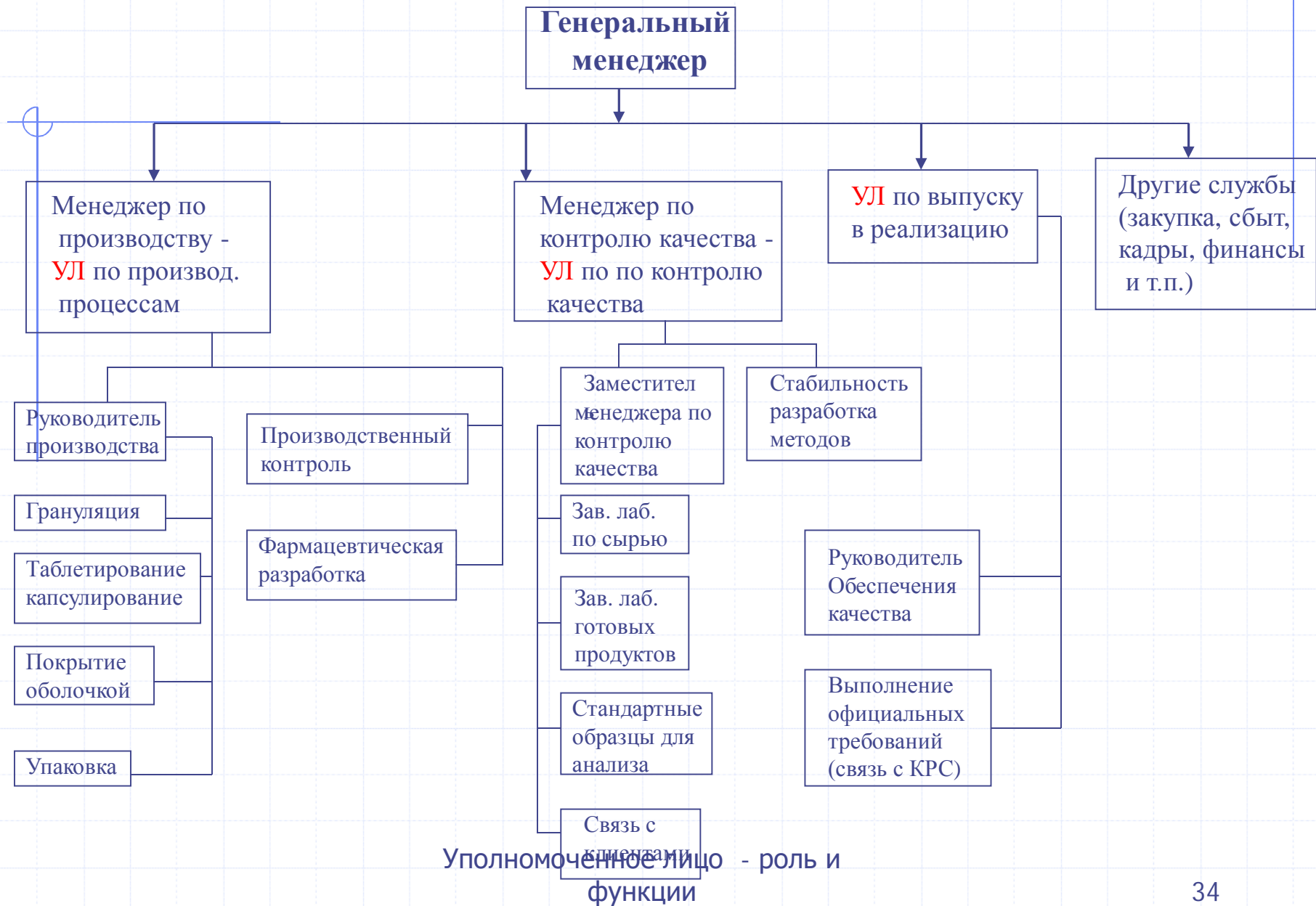


Уполномоченное лицо - роль и функции

Положение УЛ на предприятии



Структура фирмы Вивелхоф (Германия)



УЛ – фирма Бакстер (Австрия)



Профессиональные ассоциации УЛ - Великобритания

- ◆ Королевское фармацевтическое общество
- ◆ Королевское общество химии
- ◆ Институт биологии
- ◆ Единый Кодекс деятельности УЛ

Кодекс деятельности УЛ

- ◆ Ссылка на правовую базу и на GMP
- ◆ Отраслевые принципы обеспечения качества
- ◆ Роль этапа разработки продуктов: свойства промышленных серий (напр. уровень примесей) не должны быть хуже, чем у клинических образцов
- ◆ Нельзя отделять спецификации от процедур

Правила поведения для УЛ

- ◆ УЛ имеет обязательства не только перед работодателем, но также перед лицензионным органом и инспекторатом
- ◆ УЛ обязано доводить до сведения руководства фирмы проблемы с качеством
- ◆ В случаях давления - обращаться в ассоциацию

Роль Королевского фармацевтического общества

- ◆ **Оценка знаний кандидатов через посредство выделенных членов общества**
- ◆ **Рекомендации лицензионному органу в отношении компетентности кандидатов и их пригодности для выполнения функций УЛ**
- ◆ **Дисциплинарные меры (исключение) к специалисту, отступившему от своих профессиональных обязанностей**

Варианты роли УЛ

- ◆ Только выпуск серий:
 - внутренний (с площадки)
 - окончательный (в обращение)
 - с общей ответственность ю
- ◆ Руководитель подразделения
- ◆ В составе директората

Необходимые документы

- ◆ Система качества, которую принимает УЛ (руководство по качеству)
- ◆ порядок сертификации и выпуска серий
- ◆ соглашение по качеству (несколько площадок)

УЛ и американские GMP

- ◆ Правомерен вопрос: если роль УЛ столь важна, как обходятся без этого в США?
- ◆ Ответ: в США иная юридическая система
- ◆ Pfizer обратилась к David Begg на предмет обучения сотрудников правилам работы УЛ.
- ◆ Это может означать, что в США готовятся ввести институт УЛ.

Отличия подхода к выпуску продукции в ЕС/ВОЗ/РІС от практики в СССР/США

- В варианте организации ОТК СССР/США имелось две возможности выпуска субстандартной серии за пределы завода. Во-первых руководство предприятия могло само дать указание о выпуске, несмотря на отрицательное заключение службы качества. Во-вторых, что случалось чаще, руководство предприятия оказывало давление на начальника отдела качества с тем, чтобы последний выпустил серию, не полностью отвечающую стандарту.
- При наличии Уполномоченного лица то и другое сделать значительно труднее. По положению “Уполномоченное лицо” - высшая должность на предприятии в сфере качества. Именно на этом уровне принимаются окончательные решения о пригодности или непригодности серии, не подлежащие отмене высшим руководством фирмы. Фирма сама определяет административный уровень, на котором должны приниматься такие решения (обычно он находится между начальником отдела качества и директором). Однако после того, как такое решение принято и зафиксировано в производственной лицензии, любая другая подпись не может считаться действительной для выпуска серии в продажу.

Уполномоченное лицо - роль и функции

Отличия

продолжение

- **Оказывать давление на сотрудника, занимающего подобную должность, малоперспективно, поскольку он защищен законодательством: фирма не имеет права его уволить, не поставив в известность соответствующий государственный орган. При несоблюдении этого условия под угрозу ставится сохранение лицензии на право производства. Такой порядок обеспечивает необходимую независимость данного специалиста от высшего руководства предприятия даже в случаях попыток оказания на него нажима в целях понудить к действиям, несовместимым с должностными обязанностями**