

Анализ рисков производства нескольких препаратов с учетом требований санитарных норм и научно обоснованных подходов

Доктор Марк Карвер,

первый вице-президент по исследованиям, разработкам и инновациям, Fujifilm Diosynth Biotechnologies

Исходные условия

- Помимо определенных, отдельно обозначенных препаратов, многие исследуемые лекарственные средства, предназначенные для клинических испытаний (ИМП), можно производить на мощностях, используемых также для выпуска других продуктов, при условии соблюдения жестких требований к процессам очистки перед началом производства следующего препарата.
- В течение довольно длительного времени обсуждается вопрос о необходимости внедрения более строгих, ориентированных на конкретные препараты, критериев оценки рисков производства отдельных ИМП на мощностях, предназначенных также для выпуска других продуктов.
- В ближайшие 5 лет на производстве все чаще будет выполняться анализ рисков с учетом требований санитарных норм.
- Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) опубликовало проект руководства, на основании которого предполагается разработка рамочной программы анализа рисков, связанных с производством отдельных биопрепаратов на мощностях, предназначенных также для выпуска других продуктов. При этом предполагается использование научно обоснованных и учитывающих требования санитарных норм критериев, а также участие токсиколога.
- Если ИМП, находящиеся на ранней стадии клинических испытаний, для которых отсутствуют достаточные для оценки величины риска количества токсикологических данных, потребуется производить на выделенных мощ-

ностях, это может замедлить или препятствовать обеспечению потребностей в некоторых веществах для проведения клинических испытаний.

- На основании таких характеристик, как активность препарата и его токсичность, компания Fujifilm Diosynth Biotechnologies разработала рамочную программу, позволяющую оценить риски при производстве ИМП для ранних стадий клинических испытаний даже при отсутствии или недостаточном количестве данных токсикологических исследований.
- Метод оценки предполагает разделение ИМП на группы на основании имеющихся сведений как о безопасности конкретного продукта, так и данных об активности и токсичности препаратов с аналогичным механизмом действия.
- При отсутствии достаточного количества данных о безопасности такой научный подход может стать обоснованием возможности производства ИМП для ранней стадии клинических испытаний на мощностях, используемых для производства других продуктов, вместо того, чтобы автоматически классифицировать их как препараты, которые необходимо производить на выделенных мощностях.

Введение

В последние 10 – 15 лет производство биопрепаратов, которые предназначены для клинических испытаний (исследуемых лекарственных средств, ИМП), на мощностях, используемых также для производства других продуктов, стало обычной практикой как для фармацевтических и биотехнологических предприятий, так и (в большей степени) для контрактных производственных организаций, число которых неуклонно растет. Такая гибкость является одним из ключевых



инструментов, способствующих появлению новых препаратов, которые необходимы для обеспечения удовлетворенных клинических потребностей. Это происходит благодаря расширению портфолио препаратов – как новых, так и находящихся на стадии разработки.

В соответствии с существующей практикой регуляторные органы требуют производить некоторые виды продуктов, такие как антибиотики определенных классов, гормоны, цитотоксины и высокоактивные лекарственные средства, на выделенных или изолированных мощностях (ЕМА, 2009). Не включенные в данный перечень препараты можно производить на мощностях, используемых также для выпуска других продуктов, при условии надлежащего контроля производства.

В последние годы регуляторные органы, профессиональные и торговые организации вели многочисленные дискуссии о необходимости определения более конкретного перечня препаратов, которые можно производить на мощностях, выпускающих несколько разных продуктов, а также о разработке более полной программы обеспечения научно обоснованной оценки рисков (Abromovitz et al., 2000; LeBlanc et al., 2012).

Проект руководства может препятствовать обеспечению потребностей в некоторых биопрепаратах на ранних стадиях клинических испытаний

Не так давно ЕМА опубликовало проект «Руководства по установлению основанных на санитарных нормах допустимых пределов воздействия, которые необходимо использовать при анализе рисков в ходе производства различных лекарственных препаратов в условиях одних и тех же мощностей» (ЕМА, 2012). Данный документ – значи-

тельный шаг на пути к созданию полноценной рамочной программы для анализа рисков, возможных при производстве лекарственных препаратов на мощностях, предназначенных для выпуска нескольких разных продуктов. Стремление к применению основанных на санитарных нормах и научно обоснованных подходов к рассмотрению рисков, связанных с переналадкой производства на выпуск другого продукта в таких условиях, является разумным, целесообразным и важным шагом, который будет оказывать значительное влияние на развитие отрасли в ближайшие несколько лет.

Следует заметить, что если руководство будет утверждено в том виде, в котором оно существует сейчас, это может привести к появлению новых значительных ограничений в производстве IMP, предназначенных для ранней стадии клинических испытаний, в частности биопрепаратов. Это также может означать необходимость производства всех без исключения IMP на выделенных мощностях. Во всем мире это несомненно отрицательно повлияет на разработку портфолио новых и находящихся на стадии разработки препаратов, а именно будет замедлять или даже препятствовать обеспечению потребностей в некоторых биопрепаратах, находящихся на ранних стадиях клинических испытаний.

В данной статье рассмотрены некоторые из этих вопросов и изложены предложения по использованию базирующегося на санитарных нормах метода, обоснованного с точки зрения «чистой науки». В дальнейшем этот метод можно будет применять для безопасного и эффективного получения IMP, которые предназначены для проведения ранней стадии клинических испытаний, на мощностях, используемых также для производства других препаратов.

В чем же проблема?

В 2009 г. ЕМА опубликовало новый документ под названием «Обновленные данные касательно пересмотра глав 3 и 5 Руководства GMP «Выделенные производства». Авторы документа ссылаются на опубликованную в феврале 2005 г. пояснительную записку, в которой освеща-

лась недостаточная четкость инструкций руководства GMP (раздел 6 главы 3, разделы 18, 19 главы 5) в отношении случаев, в которых лекарственный препарат необходимо производить только на выделенных мощностях. При этом предлагалось при разработке любого руководства опираться на принципы и учитывать основные положения документа Q9 «Управление рисками для качества» Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (ICH). В новом заявлении ЕМА говорилось: «Тема выделенных мощностей продолжает вызывать оживленные споры, однако рабочая группа инспекторов GMP/GDP уже заявила о необходимости использования выделенных производственных мощностей при получении бета-лактамовых антибиотиков. Кроме того, создание выделенных производств необходимо при обработке живых патогенных микроорганизмов».

Еще один важный пункт данного документа, на который следует обратить пристальное внимание: «В то же время при производстве остальных препаратов на мощностях, используемых для выпуска нескольких продуктов, производители обязаны выполнять анализ всех необходимых характеристик продукта и технологических параметров для подтверждения возможности получения данного препарата в совмещенных условиях. В данных такого анализа должно содержаться заключение токсиколога. Если препарат обладает известным сенсибилизирующим действием, является высокоактивным или токсичным соединением, то необходима консультация контролирующего органа в отношении мероприятий по управлению рисками производителя». Данное положение касалось лекарственных, биологических и исследуемых препаратов. Существенным и новым требованием, изложенным в заявлении ЕМА, была необходимость привлечения токсиколога к разработке мероприятий по анализу рисков.

В 2010 г. Международное сообщество фармацевтического инжиниринга (ISPE) опубликовало «Базовое руководство по подходам, основанным на анализе рисков, при

производстве фармацевтической продукции» (Baseline® Guide: Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Risk-Based MaPP) (Abromovitz et al., 2010). В данном руководстве предлагался научно обоснованный подход к управлению риском перекрестной контаминации на основании ICH Q9, который позволил бы выбирать методы управления риском, пригодные для обеспечения безопасности пациента и оператора, а также соблюдения качества продукции.

Рамочная программа Risk-MaPP содержала информацию, предоставленную большим количеством фармацевтических компаний, и до публикации ее предварительно изучили сотрудники основных регуляторных органов. Главная рекомендация программы – использование ряда подходов, основанных на анализе рисков, и принятие основанной на санитарных нормах концепции определения с помощью токсикологических методов приемлемого суточного воздействия (ADE) и предельно допустимой концентрации на рабочем месте (OEL) для контроля воздействия продуктов перекрестной контаминации на пациентов и операторов соответственно.

Проект руководства ЕМА, опубликованный в декабре 2012 г., содержал рекомендации по использованию таких параметров, как допустимое суточное воздействие (PDE) и порог токсикологической угрозы (TTC), при рассмотрении возможности производства различных лекарственных препаратов на мощностях, также предназначенных для выпуска других препаратов.

Способы определения пределов, основанных на санитарных нормах ADE и PDE, представлены на схеме 1. По своей сути они сходны и предназначены для расчета значения максимальной суточной дозы вещества, при воздействии которой ежедневно в течение всей жизни человек не подвергается неблагоприятному воздействию. Значения определены на основании результатов токсикологических исследований; проводить такие расчеты должен опытный эксперт-токсиколог.

Большим преимуществом такого подхода является то, что приблизительного определения «высокоактивная» или «токсичная» молекула

Схема 1. Предельные значения, основанные на санитарных нормах

Приемлемое суточное воздействие (ADE)

Максимальная суточная доза вещества (выраженная в мг/сут или мкг/сут), при воздействии которой на человека не предполагается никаких **негативных последствий**, даже если воздействие будет продолжаться всю его жизнь.

$$ADE = \frac{NOAEL(BW)}{(UF_c)(MF)(PK)}$$

где:

NOAEL – максимальная доза препарата, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (мг активного фармакологического ингредиента на 1 кг массы тела);

BW – масса тела (кг)

Uf_c – сложный коэффициент запаса, определяемый с учетом таких факторов, как между- и внутривидовые различия, субхроническая и хроническая экстраполяция, экстраполяция от минимальной до максимальной дозы препарата, приводившей к развитию наблюдаемых нежелательных явлений, и полноты имеющихся данных;

MF – поправочный коэффициент, в котором учтено заключение токсиколога;

PK – фармакокинетические поправки.

Допустимое ежедневное воздействие (PDE)

PDE представляет собой определенную для конкретного вещества дозу, при ежедневном воздействии которой на человека в течение всей жизни вероятность возникновения неблагоприятных последствий для его организма крайне низкая.

$$PDE = \frac{NOAEL(BW)}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

где:

F1 – коэффициент (величина от 2 до 12), который учитывает экстраполяцию между видами;

F2 – коэффициент или 10, учитывающий изменчивость между людьми (в группе);

F3 – коэффициент 10, учитывающий токсичность при повторном изучении в течение короткого времени (менее 4 нед);

F4 – коэффициент (от 1 до 10), который необходимо применять в случае такой значительно выраженной токсичности, как негенотоксичная канцерогенность, нейротоксичность или тератогенность;

F5 – переменный коэффициент, который необходимо использовать в случаях, если безопасная доза неизвестна. Если известен только наименьший наблюдаемый уровень воздействия (LOEL), то можно использовать коэффициент до 10 в зависимости от того, насколько токсично вещество.

При проведении расчетов максимально допустимого переноса (MACO) продукта A в продукт B в качестве предельно допустимых норм переноса используют ADE или PDE.

недостаточно для того, чтобы требовать проведения конкретных мероприятий по контролю качества. Такая необходимость может быть обоснована только рассчитанными значениями ADE или PDE и соответствующими им данными о переносе остаточного продукта, например, величиной максимально допустимого переноса (MACO). Эти подходы применимы при производстве новых препаратов и IMP, находящихся на поздней стадии клинических испытаний, когда уже доступны данные токсикологических исследований для расчета ADE или PDE и известны вероятные дозы воздействия на человека.

Изначально сложилось так, что на стадии рассмотрения возможности выпуска биопрепаратов на со-вмещенном производстве не были

использованы основанные на санитарных нормах критерии качества очистки при переналадке на выпуск другого препарата.

Традиционно использовали два подхода:

1. Очистка до установленных на производстве пределов (например, визуально чистое или содержание общего органического углерода менее 20 мкг (ТОС) / 25 см², 1 мг / дм³ ТОС) (предел обнаружения или предел количественного определения) и т.д.

2. Очистка до величины переноса продукта A в продукт B менее 0,001 дозы или 10 мг / дм³.

Предлагаемый для анализа рисков метод, основанный на санитарных нормах определения предельно допустимых значений воздействия, имеет большое количе-

ство преимуществ перед описанными выше методами. Кроме того, при рассмотрении рисков, связанных с переналадкой производства на выпуск другого продукта, наша компания в течение нескольких лет в своей практической деятельности применяла метод оценки, который основан на определении ADE.

Почему же метод определения пределов, основанный на соблюдении санитарных норм, вызывает сложности в применении при производстве некоторых IMP?

В проекте руководства EMA (EMA, 2012) указано: «В случаях, если не имеется научно обоснованных данных о предельных значениях безопасности (например, аллергенный потенциал веществ с высо-



Чехия, Прага
+ 420 222 265 400
+ 420 777 121 000
czech@favea.org

Словакия, Банска Быстрица
+ 421 484 147 611
+ 421 903 725 330
slovakia@favea.org

Россия, Москва
+ 7 499 550 68 01
+ 7 916 688 09 70
russia@favea.org

Украина, Киев
+ 380 675 760 507
+ 380 459 452 598
ukraine@favea.org

Современное технологическое оборудование для фармацевтических производств

FAVEA - ведущая европейская инжиниринговая компания, реализовавшая десятки успешных проектов для крупнейших фармацевтических предприятий и медицинских учреждений.

Мы поставляем самое современное технологическое и вспомогательное оборудование для фармацевтического производства из Европы и Азии, полностью соответствующее мировым стандартам GMP.

подробнее на www.favea.org



на правах рекламы

2-я Международная выставка
Сырья и ингредиентов
для фармацевтического производства

2nd International Exhibition of
Raw Materials and Ingredients
for Pharmaceutical Production

pharm
ingredients+

25 – 28.11.2014

Россия, Москва, ВВЦ
VVC, Moscow, Russia



pharmingredients.ru

В рамках выставки /
Within the Exhibition

День Pharmingredients+
Pharmingredients+ Day

26.11.14

Одновременно с выставкой /
Co-located with the exhibition

pharmtech

Организатор:



Генеральный
информационный партнер/
General Information Partner:

Фармацевтический
ВЕСТНИК

При поддержке/
Supported by:



со стр. 62

» косенсибилизирующей способностью) или если риском невозможно адекватно управлять посредством оперативных либо технических мероприятий, требуется использование выделенных производственных мощностей для выпуска подобного рода лекарственных препаратов с высоким уровнем риска...» (строки 45 – 470).

Использование метода, основанного на определении ADE/PDE, вызывает затруднения при производстве некоторых IMP, предназначенных для проведения ранней стадии клинических испытаний (в частности биопрепаратов), так как зачастую на момент принятия решения о начале производства продукта еще неизвестен целый ряд параметров. Наиболее важные из них:

1. Для некоторых IMP, находящихся на ранней стадии клинических испытаний, может не хватать данных токсикологических исследований для расчета ADE. Компании, разрабатывающие такого рода соединения, заказывают производителям изготовление первых партий препаратов в соответствии со стандартами GMP еще до окончания токсикологических исследований, так как зачастую именно эти партии используют для проведения данных исследований и на ранних стадиях клинических испытаний.
 2. На момент производства многих IMP, находящихся на ранней стадии клинических испытаний, предполагаемые дозы одного (продукта А) и последующего продукта (продукта В) могут быть неизвестны, что делает невозможным полноценный расчет МАСО.
 3. Решение о запуске производства IMP часто принимают до получения сведений о том, какие продукты планируется впоследствии выпускать на данных производственных мощностях.
 4. Высокочувствительные специфические для конкретного препарата методы количественного анализа (более чувствительные, чем методы, основанные на ТОС) часто невозможно использовать на ранних стадиях разработки препарата, а на практике они недоступны вплоть до последней стадии клинических испытаний.
- Учитывая вышеперечисленные обстоятельства, расчет ADE или PDE

для IMP, предназначенных для проведения ранних стадий клинических испытаний, иногда вызывает затруднения из-за отсутствия необходимых данных. Рассчитать МАСО также не представляется возможным, так как известны дозы продуктов А и В. Означает ли это, что новый IMP следует выпускать на выделенных производствах? Если да, то многие экспериментальные препараты, необходимые для проведения клинических испытаний, никто не будет производить.

Пути решения: активность, токсичность и бэндинг

Существует общепринятое мнение, что биопрепараты, будучи в большинстве своем по структуре белками, не оказывают токсического действие. Это утверждение подкреплено результатами клинических исследований безопасности, демонстрирующими значительно более низкую частоту отказов в получении разрешений для использования биологических препаратов в клинической практике по сравнению с синтетическими (DiMasi et al., 2010). Как правило, биопрепараты – это водорастворимые белки с молекулярной массой ~ 5 – 100 кДа. Биологическая активность таких препа-

ратов обусловлена их третичной структурой, которая легко разрушается под воздействием химических моющих средств, используемых в промышленности. Молекулы биопрепаратов, как правило, оказывают избирательное воздействие и в большинстве случаев имеют низкую токсичность. Но некоторые биопрепараты высокотоксичны, что связано с биологической функцией, которую они выполняют (например, ботулотоксин), но такие случаи единичны.

Метод определения пределов, основанный на санитарных нормах, не разграничивает понятия «токсичность» и «активность»; признание того факта, что белки, несмотря на свою высокую активность, не всегда обладают токсическими свойствами, может привести к изменению представлений о том, в каких условиях такого рода препараты необходимо производить и обрабатывать.

Биопрепараты как класс молекул представляют собой ряд соединений, обладающих разной степенью активности, и многие из них являются высокоактивными. Диапазон активности (описанный значениями ADE) биопрепаратов представлен на схеме 2.



На основании данных, представленных на схеме 2, можно сделать вывод, что определенные подклассы молекул биопрепаратов (например, моноклональные антитела и цитокины) расположены в различных частях спектра активности. А большинство интерферонов имеют близкие по значению ADE, значительно отличающиеся от значений ADE для моноклональных антител. Данная классификация имеет важное значение, так как может служить основанием для оценки опытными токсикологами и учеными предполагаемой активности молекул даже при отсутствии достаточно количества данных, необходимых для расчета ADE или PDE.

Компания Fujifilm Diosynth Biotechnologies разработала рамочную программу, в которой представила обоснование использования метода анализа рисков, основанного на санитарных нормах, для IMP, предназначенных для ранней стадии клинических испытаний, при отсутствии или недостаточном количестве необходимой для проведения расчетов информации. Мы предлагаем следующее: метод оценки рисков, описанный в проекте руководства EMA, следует применять при наличии количества данных, достаточного для проведения расчетов PDE или ADE, MACO и других подобных им расчетов. При оценке ри-

сков, связанных с производством продуктов, используемых в фазе I клинических испытаний, для которых необходимы данные токсикологических исследований, как правило, отсутствуют, мы предлагаем бэндинг-подход. Данный подход аналогичен тому, который описан в методиках по охране труда и безопасности окружающей среды для расчета диапазона концентраций в воздухе рабочей зоны (ОЕВ).

Важность деления химических соединений на группы (диапазоны ОЕВ) на основании степени их вредного воздействия подтверждена результатами многолетних научных исследований. Системы, разработанные целым рядом ведущих фармацевтических компаний в конце 80-х годов XX века, представляют собой классификацию соединений по степени их вредного воздействия. Перечень мер, необходимых для уменьшения воздействия до приемлемого уровня, изложен в статье Американской ассоциации промышленной гигиены (AИHA) (Naumann et al., 1996).

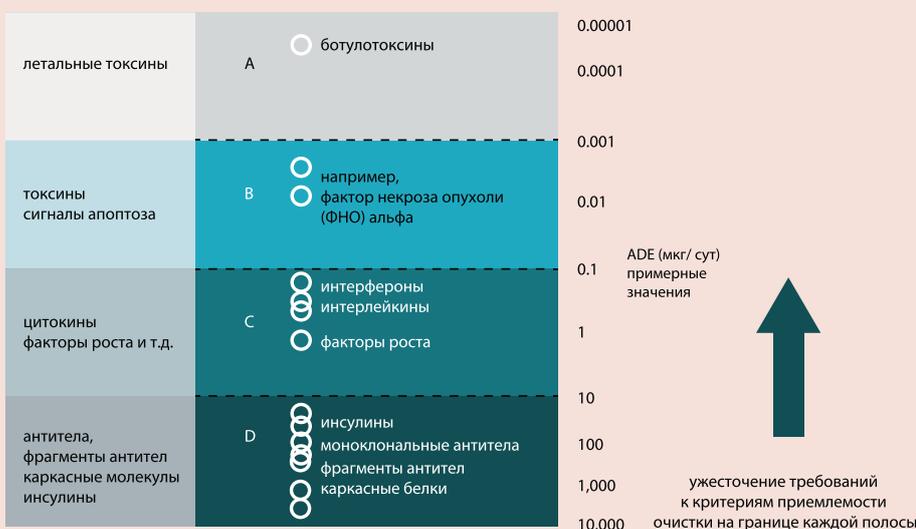
Примерно в тот же период целесообразность деления веществ на диапазоны обсуждали в США, а Британская ассоциация фармацевтической промышленности (АВPI) опубликовала похожую классификацию соединений в зависимости от степени их вредного воздей-

ствия (АВPI, 1995). В эти же годы Комитет по вопросам здравоохранения и безопасности (HSE) Великобритании разрабатывал простую в использовании классификационную схему «Основы контроля веществ, опасных для здоровья» (COSHH Essentials) (Gardener and Oldershaw, 1991; Brooke, 1998; Maidman, 1998; HSE, 1999). Международная организация труда также поддерживает использование во всем мире метода бэндинг-контроля, особенно в менее развитых странах.

Компания Fujifilm Diosynth Biotechnologies рекомендует применение этой методики в том числе для токсикологической оценки активных фармацевтических ингредиентов, находящихся на ранней стадии клинических испытаний. В случаях, когда данные, необходимые для анализа методом, изложенным в руководстве EMA, невозможно получить в полном объеме, мы рекомендуем привлечь квалифицированного / сертифицированного токсиколога для определения с помощью бэндинг-метода уровня безопасности продукта и/или продуктов с аналогичным механизмом действия. При этом в ходе распределения веществ по полосам должен быть учтен уровень неопределенности; те вещества, в оценке которых прослеживается высокий уровень неопределенности, по умолчанию располагают в области самого высокого риска.

Рекомендован спектр из 4 – 5 полос, каждая из которых будет находиться в рассчитанном ADE-или PDE-диапазоне. Нижнюю границу каждой полосы (т.е. худший случай) используют для расчета допустимых пределов переноса остаточных веществ посредством оборудования. В зависимости от размещения внутри определенной полосы также будут планироваться мероприятия для профилактики риска. Например, будет изучена необходимость использования выделенных мощностей, применения оборудования одноразового использования вместо повторно используемого и/или проведения всего технологического процесса в условиях закрытой технологической линии. Размещение в определенной полосе может автоматиче-

Схема 3. Активность биопрепаратов – примерная бэндинг-схема



NB: на рисунке приведены примерные значения ADE и границы полос исключительно в иллюстративных целях.

ски означать необходимость использования полностью выделенных мощностей в производстве препарата. На схеме 3 в качестве иллюстрации описанного метода представлена примерная бэндинг-схема.

Fujifilm Diosynth Biotechnologies рекомендует каждой компании разрабатывать собственную бэндинг-схему и в соответствии с ней выбирать необходимые средства и системы контроля на основании оценки технических средств и рисков по аналогии со схемой, принятой в системе гигиены труда и техники безопасности. Риск, обусловленный невозможностью оценить допустимый уровень переноса во время производства препарата из-за отсутствия информации о свойствах, размерах серии и/или дозах препарата, производство которого будет впоследствии начато на этих же мощностях, можно снизить. Для этого при внедрении каждого нового препарата следует проводить расчеты МАСО для подтверждения того, что установленный после очистки уровень переноса остаточных веществ не превышает допустимый уровень переноса.

В тех случаях, когда уровень переноса остаточных веществ не превышает допустимые пределы, на тех же мощностях можно производить другой препарат. Эти рекомендации были внедрены в производство молекул синтетического происхождения, обладающих высокой активностью (директива ЕС 89/931 ЕЭС).

Резюме

Исследуемые препараты (за исключением некоторых, точно определенных биологических IMP, которые необходимо производить с использованием выделенных или изолированных мощностей) можно выпускать на совмещенных производствах при условии проведения валидированных процедур очистки для сведения к минимуму рисков, связанных с переносом, как для пациентов, так и для персонала. Дебаты и дискуссии, которые ведут сотрудники регуляторных органов и производители, в ближайшие 5 лет повлекут за собой изменения в области проведения анализа и оценки рисков. На данном этапе прослеживается

тенденция к использованию основанных на санитарных нормах научно обоснованных подходов для оценки рисков, связанных с производством отдельных IMP на совмещенных производствах.

В то же время в случае, если недавно предложенный проект руководства ЕМА будет принят в его нынешнем виде, то его внедрение может тормозить или препятствовать производству некоторых биопрепаратов для использования в ранних клинических испытаниях. Причиной этого может стать принуждение производителей выпускать такие биопрепараты на выделенных мощностях на основании отсутствия достаточного количества данных токсикологических исследований.

Даже при наличии только части данных об экспериментальных препаратах в предполагаемых для их применения дозах, предназначенных для проведения ранних клинических испытаний, которых

будет недостаточно для выполнения полных расчетов PDE, МАСО и др., в большинстве случаев будет использована информация для осуществления полноценной, основанной на санитарных нормах научно обоснованной оценки рисков. Это возможно при условии, что будут утверждены рамочные программы, подобные предлагаемому нами бэндинг-подходу. В настоящее время всем заинтересованным сторонам необходимо тщательно рассмотреть и изучить данный вопрос.

Хочу выразить благодарность своим коллегам, особенно Ann Alves, Colin Gall и Kit Erlebach за их вклад в исследования, результаты которых стали основой этой статьи. ■

По материалам
«Годового отраслевого отчета»
(Annual Industry Report), подготовленного CPhI Pharma Evolution,
www.pharmaevolution.com

Ссылки:

1. ABPI. Association of the British Pharmaceutical Industry: Guidance on setting in-house occupational exposure limits for airborne therapeutic substances and their intermediates. London. England (1995).
2. Abromovitz WM, et al: ISPE Baseline® Guide: Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (RiskMaPP) (2010).
3. Brooke IM: A UK scheme to help small firms. Control risks to health from exposure to chemicals: toxicological considerations. Ann. Occup. Hyg. 42: 377–390 (1998).
4. DiMasi JA, Feldman L, Seckler A and Wilson A: Trends in Risks Associated with New Drug Development: Success Rates for Investigational Drugs. Clinical Pharmacology and Therapeutics 87: 272-277 (2010).
5. EMA. European Medicines Agency: Update on Revision of Chapters 3 and A 5 of the GMP Guide: Dedicated Facilities (2009).
6. EMA. European Medicines Agency: Draft Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (2012).
7. Gardener RJ and Oldershaw PJ: Development of pragmatic exposure control concentrations based on packaging regulation risk phrases. Ann. Occup. Hyg. 35: 51-59 (1991).
8. HSE. Health and Safety Executive: COSHH Essentials: Easy steps to control chemicals. London: UK Health and Safety Executive: (1999). 200.
9. LeBlank DA, et al: PDA Task Force on Technical Report no. 29. Points to Consider for Cleaning Validation (2012).
10. Maidment, SK: Occupational hygiene considerations in the development of a structured approach to select chemical control strategies. Ann. Occup. Hyg. 42: 391-400 (1998).
11. Naumann BD, Sargent EV, Starkman BS, Fraser WJ, Becker JT and Kirk DL: Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients. Am. Ind. Hyg Assoc. J. 57: 33-42 (1996).