

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич

**ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СТАНДАРТ GMP)**

Пособие для провизоров

Издание 2-е,
переработанное и дополненное

Иркутск
ИГМАПО
2015

УДК 615.1(470+571)
ББК 52.82
К56

*Утверждено методическим советом ГБОУ ДПО ИГМАПО
9.04.2015 г.*

Рецензент

Н.В. Верлан – д-р мед. наук, профессор зав. кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ДПО ИГМАПО

Ковальская, Г.Н.

К 56 Правила производства и контроля качества лекарственных средств в Российской Федерации (стандарт GMP): пособие для провизоров / Г.Н. Ковальская, Е.М. Михалевич. – 2-е изд., перераб. и доп. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 112 с.

В пособии представлены современные сведения о национальном стандарте надлежащего производства и контроля качества лекарственных средств, о проблемах его внедрения в Российской Федерации и перспективах перехода к правилам Таможенного союза.

Предназначено для провизоров.

**УДК 615.1(470+571)
ББК 52.82**

© Ковальская Г.Н., Михалевич Е.Н., 2015
© ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
1. Надлежащее производство и контроль качества лекарственных средств	5
2. Национальный стандарт Российской Федерации «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (стандарт GMP)	17
2.1. Основные требования	19
2.2. Основные требования к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходных материалов ...	68
2.3. Приложения. Производство стерильных лекарственных средств	876
Заключение	100
Рекомендуемая литература	101
Тестовый контроль	103

Список сокращений

<i>ДЛС</i>	дженерическое лекарственное средство
<i>ЕС</i>	Европейский союз
<i>ЛС</i>	лекарственное средство
<i>НД</i>	нормативный документ
<i>НЛС</i>	недоброкачественное лекарственное средство
<i>НПР</i>	неблагоприятная побочная реакция
<i>ОЛС</i>	оригинальное лекарственное средство
<i>ФС</i>	фармацевтическая субстанция
<i>API</i>	активный фармацевтический ингредиент
<i>EMA</i>	Европейское медицинское агентство
<i>FDA</i>	Администрация по пищевым и лекарственным продуктам
<i>FIP</i>	Международная фармацевтическая федерация
<i>GCP</i>	надлежащая клиническая практика
<i>GLP</i>	надлежащая лабораторная практика
<i>GMP</i>	надлежащая производственная практика

Введение

В соответствии с указом Президента РФ от 12.05.2009 г. «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года» совершенствование контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС) является стратегической целью национальной безопасности в сфере здравоохранения и здоровья.

Сфера обращения ЛС, согласно законодательству, включает процессы разработки, доклинических и клинических исследований, экспертизу, государственную регистрацию, стандартизацию и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозку, ввоз и вывоз ЛС с территории страны, рекламу, отпуск, реализацию, применение и уничтожение.

В современных условиях перехода российской фармацевтической промышленности на инновационную модель развития, высокой активности российского фармацевтического рынка при низком уровне развития отрасли, несовершенстве действующего законодательства, наличии большого количества производителей и поставщиков ЛС, постоянном увеличении ассортимента препаратов, выявлении недоброкачественных лекарственных средств (НЛС) и фальсифицированных лекарственных средств (ФЛС) внедрение национального стандарта надлежащего производства и контроля качества ЛС (стандарта GMP) является приоритетной задачей для Российской Федерации.

1. НАДЛЕЖАЩЕЕ ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В мировой практике понятие «качество ЛС» подразумевает его соответствие предполагаемому использованию.

Критерии качества ЛС установлены Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization, ВОЗ). Они включают такие обязательные элементы, как эффективность и безопасность применения, соответствие требованиям спецификаций качества, содержащих установленные нормы, методы испытаний и др.

Учитывая, что контроль каждой единицы ЛС невозможен, Международная федерация ассоциаций производителей фармацевтической продукции (IFPMA) проводит политику всеобщего управления качеством (Total quality management, TQM).

На рис. 1 представлена схема системы качества фармацевтических продуктов, основой которой является всеобъемлющий контроль ЛС от этапа разработки и исследования, через производство, хранение, распространение до предоставления информации врачу и пациенту.

Все элементы обеспечения качества равным образом значимы (критичны) для всей системы в целом. Нарушения в какой-либо из частей системы или в отдельной процедуре резко повышают вероятность выпуска дефектной продукции, что может привести к негативным последствиям для здоровья. В связи с этим естественным является перенос акцента с контроля готовой продукции на процесс ее производства.



Рис. 1. Система обеспечения качества на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства

В развитии нормативно-правовой базы функционирования систем обеспечения и контроля качества ЛС определяющими вехами стали Федеральный закон от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах», Федеральный закон от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», административная реформа, Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», стратегия развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2020 г. «ФАРМА2020» (утверждена приказом Минпромторга РФ № 965 от 23 октября 2009 г.) и Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на период с 2011 до 2020 гг. и дальнейшую перспективу» (утверждена Постановлением Правительства РФ № 91 от 17 февраля 2011 г.).

Современное состояние системы государственного контроля качества ЛС отражено на рис. 2.

- Система включает:
- оценку эффективности, безопасности и качества ЛС на этапе регистрации;
 - экспертизу качества ЛС, находящихся в гражданском обороте, которая проводится выборочно;
 - мониторинг эффективности и безопасности ЛС, находящихся в обращении (фармаконадзор);
 - инспекционный контроль субъектов обращения ЛС.

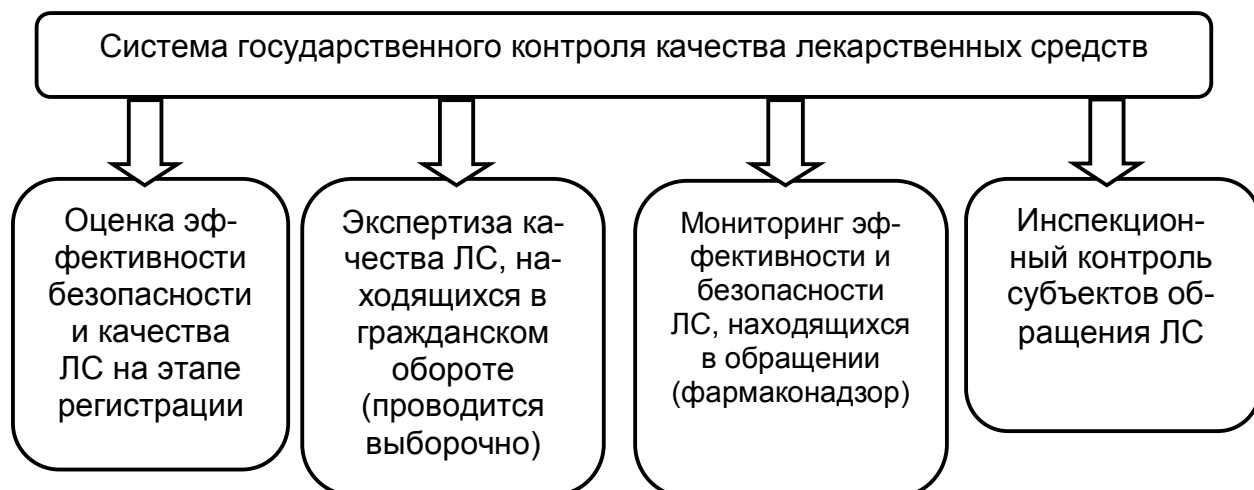


Рис. 2. Современное состояние системы государственного контроля качества лекарственных средств

Одним из наиболее значимых элементов системы государственного контроля качества лекарственных средств является стандарт GMP.

Good Manufacturing Practice (GMP) – это правила надлежащего (правильного) производства. GMP является единой системой требований по организации производства и контролю качества ЛС от начала переработки сырья до производства готовой продукции, включая общие требования к помещениям, оборудованию и персоналу. Впервые стандарт GMP был разработан в США в 1963 г., в котором были установлены специальные правила, регламентирующие условия качественного и безопасного производства ЛС, в которые впоследствии вносились дополнения.

Первый международный документ по GMP, разработанный специалистами ВОЗ, появился в 1968 г., а в 1969 г. была принята резолюция ВОЗ, которая предписывала применять правила GMP всем странам.

Начиная с 70-х годов прошлого столетия, концепция GMP получает широкое распространение во всем мире, за исключением ряда стран, в том числе и Советского Союза. В то время Министерство здравоохранения СССР заявил о своей незаинтересованности

во внедрении подобных правил, и в последствии вопрос перехода к GMP предприятий советской медицинской и микробиологической промышленности был отложен вплоть до 1991 года. Вместо этого, в 1974 году в СССР были введены рекомендательные правила производства лекарств РТМ 64-7-81-74. Пересмотренные в 1981 году правила ОМУ 64-33-81 также значительно отличались от правил GMP.

В 1991 году появились новые правила GMP стран Европейского союза (ЕС), утвержденные Директивой 356/91, в которую в 2003 году были внесены изменения Директивой 2003/94. В СССР в этом же году была сделана попытка гармонизации российских правил с международной практикой, введен стандарт РД 64-125-91, который имел некоторые принципиальные отличия от GMP ЕС и GMP ВОЗ. И только после распада Советского Союза страны СНГ самостоятельно приступили к созданию нормативной базы к правилам GMP.

Идеологической основой концепции GMP является общепризнанное на мировом уровне представление о том, что качество ЛС не может быть обеспечено только путем испытаний готовой продукции – оно должно создаваться в процессе производства. Часть существующих факторов риска выпуска НЛС – неоднородность внутри серии, проблемы стабильности и биологической доступности, непредвиденные примеси и т.п. – невозможно оценить фармакопейными методами, что также обуславливает необходимость внедрения GMP.

Суть GMP состоит в том, что на предприятии создаются условия и постоянно выполняются требования, зафиксированные в регистрационном досье, и ежедневно производятся препараты, по качеству, безопасности и эффективности соответствующие сериям, прошедшим доклинические и клинические испытания. Таким образом, характеристики последующих серий произведенных ЛС не должны отличаться от предыдущих.

В основу стандарта GMP заложены следующие положения:

- Четкое описание всех производственных этапов и их систематическая проверка.
- Обоснование всех критических производственных этапов и существенных изменений процессов.
- Соблюдение требований к персоналу, условиям производства и помещениям, оборудованию, материалам, емкостям и этикеткам.
- Составление протоколов с указанием всех производственных ступеней, записью и проверкой любых отклонений.
- Наличие системы отзыв продукции.
- Проверка претензий и причин нарушения качества для принятия соответствующих мер.

Согласно требованиям Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: «Производство ЛС на территории РФ должно соответствовать правилам организации производства и контроля качества ЛС (GMP) и осуществляется при наличии соответствующей лицензии».

Документом, определяющим правила GMP в РФ, является национальный стандарт ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». К сожалению, необходимость и темпы перехода российской фармацевтической промышленности на работу по правилам GMP, их несовершенство и проблемы практического внедрения давно (более 20 лет) и с достаточно малой результативностью обсуждаются специалистами и руководством отрасли на различных уровнях.

По разным оценкам, в РФ осуществляют деятельность по производству лекарственных препаратов от 500 до 600 предприятий и 1264 иностранные компании, имеющие свои производственные площадки в России. На международный стандарт GMP перешло около 10% отечественных предприятий, 40% из них имеют отдельные цеха, работающие по этим правилам, 50% предприятий пока не начинали перехода на международные стандарт производства.

Таким образом, можно констатировать выраженную неоднородность предприятий отрасли в части готовности осуществления деятельности по правилам GMP. Этому способствует и слабая законодательная база. Так, например, при вводе ЛС в гражданский оборот уполномоченное лицо производителя осуществляет подтверждение соответствия требованиям, установленным при их государственной регистрации, и гарантирует, что они произведены в соответствии с правилами производства и контроля качества ЛС. Но периодичность и механизм их аттестации пока не установлены.

Для оценки качества ЛС существуют государственные стандарты в виде Государственной Фармакопеи РФ XII издания и Государственной фармакопеи СССР XI издания, включающие фармакопейные статьи (ФС), общие ФС, содержащие минимальные требования к качеству субстанций, к дозированным ЛС и методам их испытаний.

Стандартом качества выпускаемых ЛС служат утверждённые ФС предприятий, которые могут содержать более жёсткие, чем ФС требования к качеству.

При осуществлении инспекционных проверок предприятий - производителей ЛС, выявляются нарушения организации производства и контроля качества ЛС:

- отсутствие эффективной системы управления качеством на предприятии;
- низкий уровень подготовки специалистов, ответственных за качество и производство;

- несоответствие производственных площадей и оборудования виду проводимых технологических операций и недостаточный уровень оснащения производства и отделов контроля качества ЛС;
- нарушения условий хранения сырья и готовой продукции;
- неполный объём контроля сырья, материалов и отсутствие аудита поставщиков/производителей фармацевтических субстанций;
- отсутствие должного объема работ по валидации методик, вводимых в ФСП на выпускаемые ЛС, и как следствие, их невоспроизводимость при осуществлении контроля качества.

Данные нарушения оказывают выраженное негативное влияние на качество выпускаемой продукции: только на этапе предварительного контроля за период с 2008 г. выявлялось до 3,5% серий НЛС. По результатам выборочного контроля ЛС Росздравнадзором выявлялись факты использования отечественными производителями фармацевтических субстанций, не предусмотренных НД, недоброкачественных и фальсифицированных субстанций.

Отсутствие собственного производства фармацевтических субстанций является одной из актуальных проблем фармацевтической промышленности. По данным Минэкономки и Минздрава РФ, к 2002 г. только 10% ЛС выпускались из отечественных субстанций. Практически прекращено производство субстанций антибиотиков, большинство отечественных препаратов представляют собой дженерики, а нарастающая зависимость от импорта превосходит все допустимые пределы, угрожая национальной безопасности страны.

Одним из основных производителей фармацевтических субстанций для мировой фармацевтической индустрии является Китайская народная республика. При этом деятельность только 5% из более чем 4 тыс. производителей ЛС в КНР соответствует стандартам GMP.

По мнению экспертов, порядка 80% импортируемых в РФ субстанций из Китая и Индии поставляется не по прямым контрактам, что не позволяет установить их происхождение и гарантировать качество. Имеет место поступление незарегистрированных субстанций, с истекшим или ограниченным сроком годности, подмена регистрационных удостоверений, организация для этих целей фиктивных фирм. На сегодняшний день вопрос качества фармацевтических субстанций в значительной степени является сферой ответственности дистрибьюторов и производителя.

Сырьевая зависимость фармацевтической промышленности РФ при отсутствии должного контроля как со стороны государственных органов, так производителей по установлению происхождения фармацевтических субстанций, приводит к формированию «серого» рынка и контрабандного импорта.

Ежегодно в обращении выявляется порядка 1100 серий ЛС около четырехсот торговых наименований (т.н.), 70% которых отечественного производства. Большинство отклонений от установленных стандартов качества регистрируется по показателям «Описание», «Упаковка», «Маркировка». Часть ЛС (62% по данным повторного выборочного контроля в 2008 г.) теряют потребительские свойства в организациях оптовой торговли ЛС, что свидетельствует о наличии серьезных проблем по обеспечению надлежащих условий транспортировки и хранения.

Принимая во внимание, что на этапе декларирования соответствия значительная часть ЛС проверяется лишь по отдельным показателям качества (по решению органа по сертификации) и, учитывая добровольный характер проводимого в регионах мониторинга качества ЛС, данные о количестве НЛС могут не отражать реальной ситуации.

Современная регистрационная система тесно связана с правилами GMP. Надлежащая производственная практика является фундаментальным элементом обеспечения качества, имеющим международное признание. основополагающее Руководство по GMP было опубликовано ВОЗ в 1992 г. и устанавливало минимальные нормы для производителей фармацевтической продукции. Существуют различные руководства по GMP: GMP ВОЗ, ЕС, PIC - PIC/S, FDA США и др. Несмотря на отличия по структуре и правилам, они преследуют одну цель - обеспечение качества продукции.

Правила GMP ЕС («Guideline to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products and Active Pharmaceutical Ingredients») являются Руководством рекомендательного характера, направленным на обеспечение обязательных требований Директивы ЕС. Они регулярно пересматриваются и актуализируются в соответствии с требованиями времени.

Национальные законодательства содержат требование к производству ЛС в соответствии национальными правилами GMP, однако в порядке самопринуждения компании вводят более строгие внутренние правила и методики внутреннего аудита.

Контроль качества ЛС также является частью GMP, связанной с отбором проб, проведением испытаний, процедурой выдачи разрешения для реализации. Контроль качества не ограничивается лабораторными испытаниями, он должен быть включен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. С учётом риска выпуска и реализации ЛП несоответствующего качества, в руководствах по GMP большое внимание уделяется контролю в процессе производства. Ответственность за производство и проверку ЛС в полном соответствии с требованиями торговой лицензии несут уполномоченные лица (Qualified person, Authorized Person). В соответствии со ст. 48 Директивы 2001/83/ЕС на предприятии должно

быть назначено как минимум одно уполномоченное лицо с соответствующим уровнем квалификации. Замена специалистов, сведения о которых вносятся в лицензию, требует её обновления, что сопряжено со значительными расходами. Это позволяет уполномоченным лицам осуществлять независимую политику в области качества ЛС.

В странах ЕС установлены требования не только к качеству ЛС, но и активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Понятия фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ объединены определением «исходные материалы», «активные фармацевтические ингредиенты» (API). Действующее VII издание Европейской фармакопеи, имеющей законодательный приоритет перед национальными фармакопеями стран ЕС, содержит 2200 статей на API, количество которых планируется довести до 3000. Субстанции широко контролируются на содержание различных примесей с использованием химических и биологических стандартных образцов.

Ответственность за качество API возлагается на производителей ЛС. Внутренние спецификации качества оформляются по результатам детализированных исследований физико-химических свойств и технологических параметров: профиля примесей, полиморфизма, гранулометрического состава, характера кристаллов, сыпучести и др.

API не подлежат регистрации, так как не используются вне определённой лекарственной формы конкретного производителя. В отличие от российской практики, спецификации качества к регистрационным материалам на препараты включают информацию о происхождении, технологии производства и мерах входного контроля в отношении API.

В связи с тем, что производители ЛС, как правило, не производят субстанции самостоятельно, недостающую часть регистрационных материалов в регуляторные органы представляет их постоянный поставщик. Эта документация составляет базовое досье на ЛС («drug masterfile»), которое выступает в качестве элемента надзорных мероприятий за качеством API, в сочетании с инспектированием производителей.

Учитывая современную тенденцию смещения производства субстанций в Бразилию, Мексику и страны Азиатско-Тихоокеанского региона, не подвергающихся инспектированию, а также осуществление поставок через цепочки посредников, при которых возможна переупаковка или замена оригинальной маркировки, не вызывает сомнений целесообразность мер по установлению происхождения и контролю качества фармацевтических субстанций.

Страны, законодательно утвердившие правила GMP, располагают государственной национальной инспекционной службой по надзору за производством и оптовой реализацией ЛС. Она является

частью органа лицензирования или взаимодействует с ним. Отчёт об инспектировании является основанием для выдачи торговой лицензии на ЛС, лицензии на производство и/или оптовую реализацию, сертификата ЛС, представляемого в импортирующую страну и др. Инспектирование осуществляется не только на этапе лицензирования производителей и дистрибьюторов, но и с установленной периодичностью - не реже, чем один раз в два года.

Стандартных требований к органу по инспектированию и инспекторам не установлено, что не обеспечивает единообразия при проведении инспекций, и трактовки их результатов. Это обуславливает необходимость взаимодействия стран ЕС в рамках PIC–PIC/S: обмен информацией об эффективности систем инспектирования, испытаний фармацевтических препаратов и применения единых стандартов для их оценки.

Координирование проверок соблюдения производителями и разработчиками ЛС требований GMP, GLP и GCP осуществляется Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency - ЕМА, ранее известный акроним ЕМЕА).

Ответственность за мониторинг качества ЛС, зарегистрированных в рамках централизованной процедуры, разделяют национальные регуляторные органы и ЕМА, координирующее проведение лабораторных испытаний ЛС.

Каждую серию ЛС, импортированную из третьих стран, подвергают полному качественному и количественному контролю. ЛС, качество которых проверено и удостоверено соответствующим документом в одном из государств – членов Сообщества не подвергается повторному контролю в любом другом государстве ЕС.

Наиболее серьезные проблемы качества, эффективности и безопасности ЛС возникают при их воспроизводстве на фармацевтических предприятиях слабо развитых или развивающихся стран, в связи с отсутствием надлежащих правил производства и контроля качества ЛС.

При недостатке финансовых ресурсов в системах государственного и страхового финансирования медицинской помощи и дороговизне оригинальных лекарственных средств (ОЛС) все чаще используются более дешевые воспроизведенные ЛС. Отличительной чертой современного фармацевтического рынка РФ является преобладание дженерических лекарственных средств (ДЛС) как импортного, так и отечественного производства. По оценке международных аналитиков количество ДЛС в России достигло рекордного уровня (78–95% от общего объема продаж ЛС), тогда как в развитых странах объем продаж ДЛС ограничивается законодательно, например, в США не более 27%, в ФРГ не более 35%.

Эффективность политики дженерических замен зависит от качества дженериков и их терапевтической эквивалентности ориги-

нальному препарату. В последние годы в различных странах мира все чаще поднимается вопрос о «скрытой стоимости дженериков». В 2000 г. в официальных материалах ВОЗ подчеркивалась необходимость доказывать качество дженериков при их регистрации, представляя документы, подтверждающие, что препарат был произведен с соблюдением принципов надлежащей производственной практики (стандарта GMP), что он соответствует критериям качества, снабжен адекватной инструкцией по медицинскому применению и является терапевтически эквивалентным (и, следовательно, взаимозаменяемым) аналогичным ЛС, уже находящимся на фармацевтическом рынке.

При назначении ДЛС врач *a priori* рассчитывает на его терапевтическую эквивалентность ОЛС, эффективность и безопасность которого были доказаны в ходе доклинических и клинических предрегистрационных исследований, а также в пострегистрационных исследованиях и при постмаркетинговом мониторинге безопасности. Но, как показывает клиническая практика, ОЛС и ДЛС существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций.

Отличительной характеристикой оригинальных препаратов является производство только по правилам GMP, что и гарантирует высокие показатели качества, эффективности и безопасности.

Разрабатываются и производятся ОЛС ведущими фармацевтическими компаниями стран Западной Европы, США и Японии, иногда Восточной Европы, такими как, GlaxoSmithKline (Великобритания), Sanofi-Aventis (разные страны), Pfizer (США), Novartis (Швейцария), Eli Lilly (Швейцария), Bristol-Myers Squibb (США), Bayer (Германия), MSD (разные страны), Gedeon Richter (Венгрия), KRKA (Словения) и др.

В мире зарегистрировано около 500 производителей инновационных ЛС, они располагаются в странах высокого уровня промышленного и социального развития, четко взаимодействуют между собой и придерживаются единых правил в своей деятельности. Затраты на исследования по разработке и производство одного ОЛС составляют в среднем 3–4 млрд долл. США.

По истечении срока патентной защиты любая фармацевтическая компания может приобрести право на производство собственной версии оригинального препарата, т.е. создать дженерик.

Отличительные характеристики ДЛС являются копирование оригинального препарата, так как фирма-патентообладатель передает неполное досье на оригинал; невысокие показатели качества, эффективности и безопасности; отсутствие доклинических и клинических исследований и то, что производство не всегда осуществляется по правилам GMP.

Формальные требования для производства ОЛС и ДЛС должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам надлежащей производственной практики – GMP, которые в международном масштабе регламентируют жесткие стандарты организации производства и контроля качества ЛС, включая производственные помещения, оборудование, сырье, персонал, методы контроля и т.д.

Дженерические препараты производятся фармацевтическими предприятиями стран Восточной Европы, Азии, Латинской Америки, СНГ, включая РФ. Производителей дженериков во всем мире насчитывается несколько десятков тысяч, они функционируют в совершенно различных экономических и регуляторных условиях от США до стран, не имеющих контрольно-разрешительной системы, и действуют чаще всего разрозненно.

Регуляторные органы экономически развитых стран уделяют большое внимание соблюдению правил GMP. Их сотрудники выезжают с инспекциями на фармацевтические предприятия, в том числе расположенные на территории других стран. Например, в 2009 г. в связи с потенциальными проблемами качества был запрещен ввоз на территорию США 30 дженерических препаратов компании Ranbaxy Laboratories (Индия), являющейся крупнейшим поставщиком дженериков в Северную Америку. Причиной послужили выявленные при инспекции FDA нарушения GMP и контроля качества препаратов на двух заводах Ranbaxy.

Качество дженериков в значительной степени определяется качеством субстанции действующего вещества. Поскольку до 50% стоимости производства препарата составляет стоимость субстанции действующего вещества, производители воспроизведенных препаратов стараются использовать недорогие субстанции, производимые в Индии, Китае, Вьетнаме и Украине. Первые две страны из перечисленных являются также основными производителями фальсифицированных ЛС в мире.

Количество препаратов, произведенных на основе китайских и индийских субстанций, растет во всем мире. В частности, в США в 2007 г. было зарегистрировано 350 препаратов и лекарственных форм, произведенных на основе индийских субстанций, в то время как в конце 1990-х на рынке США было лишь восемь дженериков из Индии. На сегодняшний день примерно 20% готовых лекарственных форм дженериков и более 40% субстанций на рынке США произведены в Индии или Китае. По прогнозам, в течение ближайших пяти лет их доля увеличится до 80%. Качество этих субстанций вызывает еще большую озабоченность, так как FDA проводит крайне мало инспекций в Китае и Индии из-за недостаточности финансовых средств и сложностей с организацией визитов на заводы этих стран.

Низкое качество субстанций ассоциируется с наличием токсичных примесей и продуктов деградации. Последние, в свою оче-

редь, могут оказывать негативное влияние как на эффективность, так и на безопасность и переносимость ЛС.

В РФ объем импорта китайских лекарственных субстанций в 2005 г. удвоился по сравнению с 2004 г. и составил 24,5 млн долл. США, а в 2012 г., по данным Минздравсоцразвития России, на Китай и Индию приходилось 80% от всего объема импорта субстанций. В последние годы участились случаи выявления фальсифицированных субстанций.

Разница во вспомогательных веществах, материалах упаковки, технологических процессах при производстве оригинальных препаратов и дженериков может приводить к изменению не только частоты, но и профиля НПР. Например, анализ спонтанных сообщений об НПР, развившихся при переключении с оригинальных препаратов на дженерики, который был проведен регуляторными органами Норвегии, выявил 423 таких сообщения, среди которых 79 (19%) были связаны с переключением с норваска на дженерики амлодипина. Помимо повышения частоты НПР при применении дженериков был выявлен сигнал о новых (не характерных для оригинального препарата) НПР, развившихся у пациентов, перешедших с приема норваска на амлодипин производства компании Ratiopharm (Индия).

Вспомогательные вещества не являются индифферентными и в отношении эффективности ЛС. При несовместимости действующего и вспомогательного веществ возможно развитие неожиданного ответа на прием препарата. Неправильно выбранное вспомогательное вещество может приводить к снижению стабильности препарата при хранении. Усиление разрушения препарата в процессе хранения является причиной как снижения его безопасности вследствие развития НПР, вызванных продуктами деградации, так и существенного снижения эффективности в результате уменьшения количества действующего вещества и/или его растворимости/биодоступности.

В производстве и контроле качества дженериков важное место занимают также упаковочные материалы (контейнеры), непосредственно контактирующие с ЛС и их последующее хранение в этих упаковках. Упаковочные материалы для ДЛС выбираются дешевые и без предварительных исследований на стабильность ЛС при транспортировке и хранении, что может стать в дальнейшем причиной изменений качества, эффективности и безопасности дженерика.

В связи с вышеуказанными проблемами в ЕС и странах Северной Америки ужесточаются требования к регулированию вспомогательных веществ, для них разрабатываются отдельные правила GMP.

Количество различных проблем качества, эффективности и безопасности ЛС на мировом и отечественном фармацевтических рынках с каждым годом лишь только увеличивается. Кроме того, российская фармацевтическая отрасль практически не представле-

на на международных рынках. Экспорт лекарственных препаратов составляет менее 0,04% общемирового продаж фармацевтической продукции. Одной из основных причин сложившейся ситуации является отсутствие в РФ стандартов, полностью гармонизированных с международными правилами GMP. В связи с этим, разработка и внедрение стандарта надлежащего производства и контроля качества ЛС на отечественных фармацевтических предприятиях требует профессионально грамотного и оперативного решения.

2. НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ «ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» (СТАНДАРТ GMP)

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации – ГОСТ Р 1.0-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения».

В соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (глава 8. Производство и маркировка лекарственных средств статья 45. Производство лекарственных средств): «Производство лекарственных средств должно соответствовать правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств, утвержденным Правительством Российской Федерации (стандарт GMP)».

Национальный стандарт РФ «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» ГОСТ Р 52249 – 2009 был введен в действие 1 января 2010 г. взамен Национального стандарта РФ «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» ГОСТ Р 52249- 2004, введенного 1 января 2005 г. Переход к работе по этим правилам должен быть завершен 31 декабря 2013 г. Начиная с 1999 г. в РФ предпринята третья попытка внедрения стандарта GMP в производство ЛС. На основании совместного приказа Минздрава и Минэкономики о введении в действие стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» с 1 июля 2000 года приемка в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий-производителей лекарственных средств и фармацевтических субстанций, выдача этим предприятиям лицензий на производство, хранение и распространение продукции должно было осуществляться лишь в случае соответствия стандарту GMP в его российском варианте.

Основным достоинством действовавшего стандарта 2009 г. стало введение второй части «Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям (АФС), используемым в качестве

исходных материалов», в которой прописаны базовые принципы надлежащего производства и контроля качества АФС.

При этом отсутствовал важный раздел основных требований к вспомогательным веществам, как исходным материалам, перевод правил GMP EC «Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use» по состоянию на 31 января 2009 г. не является идентичным, допущена некорректная трактовка многих терминов и понятий, что не только многими экспертами воспринимается как нарушение принципа гармонизации, но и меняет акценты отдельных положений GMP.

Данным стандартом был определен крайний срок перехода предприятий отрасли на работу по стандартам GMP – 1 января 2014 г. Но отсутствие последовательности у профильных ведомств страны в отношении правил GMP и участия в механизмах международного сотрудничества ситуацию на предприятиях и в отрасли в целом не изменили.

Документом, определяющим правила GMP в РФ с 2013 г., является приказ Минпромторга РФ от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».

Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (далее – Правила) устанавливают требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарного применения.

Правила распространяются на все виды лекарственных средств и устанавливают общие требования к организации их производства и контроля качества, а также специальные требования к организации производства отдельных видов лекарственных средств.

Настоящие Правила не распространяются на вопросы охраны труда персонала, занятого в производстве, на обеспечение промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности, санитарно-гигиенической безопасности и иной безопасности при производстве лекарственных средств, а также не затрагивают вопросы охраны окружающей среды. Принятие необходимых мер в указанных случаях является непосредственной обязанностью производителя в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации.

Кроме современных терминов и определений Правила содержат «Основные требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств», «Основные требования к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья» и восемнадцать приложений.

2.1. ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Первая часть Правил «Основные требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств» включает следующие главы.

1. Фармацевтическая система качества.
2. Персонал.
3. Помещения и оборудование.
4. Документация.
5. Производство.
6. Контроль качества.
7. Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг).
8. Работа по контрактам на производство продукции и проведение анализов.
9. Претензии и отзыв продукции.
10. Самоинспекция.

Фармацевтическая система качества (глава 1)

Принцип

5. Производитель должен производить лекарственные средства так, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье или протоколу клинического исследования и исключить риск, связанный с неудовлетворительными безопасностью, качеством, эффективностью. Ответственность за выполнение этих требований несет руководство производителя. Их выполнение требует надлежащего исполнения своих обязанностей персоналом различных подразделений производителя на всех уровнях, а также поставщиками и организациями оптовой торговли лекарственными средствами. Для достижения этих целей производитель должен разработать и обеспечить правильное функционирование фармацевтической системы качества, которая включает выполнение требований настоящих Правил и осуществление управления рисками для качества. Производитель должен документально оформить фармацевтическую систему качества и контролировать ее эффективность. Для функционирования всех элементов фармацевтической системы качества производитель должен обеспечить наличие квалифицированного персонала, надлежащих помещений, оборудования и технических средств. Основные принципы управления качеством организации производства и контроля качества и управления рисками для качества являются взаимосвязанными.

Фармацевтическая система качества

6. (1.1) Управление качеством как всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые по отдельности или в целом влия-

ют на качество продукции, представляет собой совокупность организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества лекарственных средств их назначению.

7. (1.2) Настоящие Правила применяются ко всем стадиям жизненного цикла лекарственных средств: производство лекарственных препаратов для клинических исследований, перенос технологии, промышленное производство, прекращение производства лекарственных средств. Производитель вправе распространить фармацевтическую систему качества на такую стадию жизненного цикла лекарственных средств как фармацевтическая разработка, что способствует инновациям и постоянному улучшению, а также упрочнению связи между фармацевтической разработкой и производством.

8. (1.3) При разработке новой фармацевтической системы качества или при изменении существующей системы необходимо учитывать объем и сложность деятельности производителя. Некоторые аспекты фармацевтической системы качества могут применяться к деятельности производителя в целом, а иные - только к определенным производственным площадкам. При этом эффективность внедрения фармацевтической системы качества обычно доказывается на уровне производственной площадки.

9. (1.4) Фармацевтическая система качества, предназначенная для производства лекарственных средств, должна гарантировать, что:

а) (i) выпуск лекарственного средства с соответствующими показателями качества достигается посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного совершенствования системы;

б) (ii) знания о лекарственном средстве и процессе его производства применяются на протяжении всех стадий жизненного цикла;

в) (iii) лекарственные средства разработаны и исследованы с учетом требований настоящих Правил;

г) (iv) операции по производству и контролю определены и соответствуют требованиям настоящих Правил;

д) (v) ответственность и обязанности персонала четко определены;

е) (vi) приняты меры, обеспечивающие производство, поставку и использование надлежащих исходного сырья и упаковочных материалов, а также приняты меры по выбору и контролю поставщиков и для проверки того, что каждая поставка осуществлена через утвержденную цепь поставок;

ж) (vii) внедрены процессы, обеспечивающие управление деятельностью, передаваемой для выполнения другой организации (управление аутсорсингом);

з) (viii) установлено и поддерживается постоянное контролируемое состояние путем разработки и использования эффективного мониторинга и контрольных систем в отношении эффективности процесса и качества лекарственного средства;

- и) (ix) результаты мониторинга лекарственного средства и процессов принимаются во внимание при выпуске серии, при расследовании отклонений и для принятия предупреждающих мер во избежание потенциальных отклонений;
- к) (x) проводится необходимый контроль промежуточной продукции, контроль в процессе производства и осуществляется валидация;
- л) (xi) осуществляется постоянное улучшение посредством внедрения усовершенствований, основанных на актуальных знаниях процесса и продукции;
- м) (xii) принимаются меры для перспективной оценки запланированных изменений и их утверждения до внедрения с учетом уведомления и согласования с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, если это требуется;
- н) (xiii) проводится оценка проведенных изменений после их внедрения для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось негативно на качестве продукции;
- о) (xiv) во время расследования отклонений, в том числе предположений о наличии дефекта продукции и других проблем применяется соответствующий уровень анализа основных причин данных несоответствий. Причины могут быть определены с использованием принципов управления рисками для качества. В случае если истинная причина несоответствия не может быть определена должна быть установлена наиболее вероятная причина. В случае если в качестве причины подозревается или установлена человеческая ошибка, наличие такой причины должно быть доказано, чтобы гарантировать отсутствие существующих процессных, процедурных или системных ошибок или проблем. По результатам расследования определяются и предпринимаются соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие действия. Эффективность таких действий должна проверяться и оцениваться производителем в соответствии с принципами управления рисками для качества;
- п) (xv) ввод лекарственных средств в гражданский оборот до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное лицо удостоверяет, что каждая серия лекарственного средства была произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и настоящих Правил;
- р) (xvi) предпринятые меры обеспечивают качество лекарственных средств в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении;
- с) (xvii) имеется процедура проведения самоинспекции и (или) аудита качества, в соответствии с которой регулярно оцениваются эффективность и пригодность фармацевтической системы качества.
10. (1.5) Руководство несет ответственность за наличие эффективной фармацевтической системы качества, необходимых ресурсов, а также за то, что обязанности, ответственность и полномочия опре-

делены, доведены до сведения каждого работника и выполняются во всех подразделениях производителя. Руководство активно участвует в фармацевтической системе качества, что гарантирует поддержку и заинтересованность персонала на всех уровнях и во всех подразделениях производителя в функционировании фармацевтической системы качества.

11. (1.6) Необходимо проводить периодические обзоры функционирования фармацевтической системы качества с вовлечением в этот процесс руководства для постоянного улучшения продукции, процессов и самой системы.

12. (1.7) Фармацевтическая система качества должна быть документально оформлена. Производитель должен утвердить руководство по качеству или аналогичный документ, содержащий описание системы управления качеством, включая ответственность руководства. Организация производства и контроля качества лекарственных средств

13. (1.8) Организация производства и контроля качества лекарственных средств является частью управления качеством, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее предназначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье, протокола клинических исследований и спецификации на эту продукцию.

14. Основные требования настоящих Правил:

а) (i) все производственные процессы должны быть регламентированы, должны систематически пересматриваться с учетом накопленного опыта, а также должна подтверждаться их способность обеспечивать постоянное производство лекарственных средств требуемого качества в соответствии со спецификациями;

б) (ii) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию;

в) (iii) должны быть обеспечены необходимые условия для выполнения требований настоящих Правил, включая наличие: надлежащим образом обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию; соответствующих помещений и площадей; соответствующих оборудования и обслуживания; соответствующих исходного сырья и упаковочных материалов; утвержденных процедур и инструкций в соответствии с фармацевтической системой качества; соответствующих условий хранения и транспортировки;

г) (iv) инструкции и процедуры должны быть конкретными, изложены в письменной форме ясно и однозначно;

д) (v) персонал должен быть обучен надлежащему выполнению процедур;

е) (vi) в процессе производства должны составляться записи (рукописным способом и (или) с применением технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение этапов,

требуемых установленными методиками и инструкциями, а также то, что количество и качество продукции соответствуют установленным нормам;

ж) (vii) отклонения должны быть оформлены документально и расследованы с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий;

з) (viii) досье на серию, включая документацию по реализации, должно позволять отслеживать полную историю производства серии, составляться в понятной форме и храниться в доступной форме;

и) (ix) при реализации лекарственных средств необходимо свести к минимуму все риски для их качества и учитывать правила оптовой торговли лекарственными средствами для медицинского применения*(8);

к) (x) должна быть организована система отзыва любой серии лекарственных средств из обращения;

л) (xi) должны рассматриваться претензии в отношении качества реализованных лекарственных средств, расследоваться причины дефектов и приниматься соответствующие меры как в отношении лекарственных средств ненадлежащего качества, так и для предотвращения подобных случаев.

Контроль качества

15. (1.9) Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний, проверки на соответствие требованиям спецификаций, а также процедуры организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск. Цель контроля качества заключается в недопущении к использованию или реализации материалов или продукции, не удовлетворяющих установленным требованиям.

16. Основные требования к контролю качества:

а) (i) наличие соответствующих помещений и оборудования, обученного персонала и утвержденных методик для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также при необходимости для мониторинга условий производственной среды в целях выполнения настоящих Правил;

б) (ii) проведение отбора проб исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции аттестованным персоналом в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества;

в) (iii) методики испытаний должны быть валидированы;

г) (iv) составление записей (рукописным способом и (или) с помощью технических средств), документально подтверждающих, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методи-

кам испытаний действительно проведены. Все отклонения оформляются документально и расследуются;

д) (v) готовая продукция должна содержать фармацевтические субстанции, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, а также иметь требуемую чистоту, надлежащую упаковку и правильную маркировку;

е) (vi) записи, оформленные по результатам контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции должна включать обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных процедур;

ж) (vii) ни одна серия продукции не может быть введена в гражданский оборот до того, как уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие установленным требованиям согласно Приложению N 16 к настоящим Правилам;

з) (viii) сохранение достаточного количества контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит при необходимости проводить испытания в будущем в соответствии с Приложением N 18 к настоящим Правилам. Образцы готовой продукции должны храниться в окончательной упаковке за исключением образцов больших объема, массы или габаритов.

Обзор качества продукции

17. (1.10) Производитель должен регулярно проводить обзоры качества всех произведенных лекарственных препаратов, в том числе лекарственных препаратов, изготавливаемых только на экспорт, с целью подтверждения постоянства имеющегося процесса, соответствия действующим спецификациям как на исходные сырье, так и на готовую продукцию, для выявления тенденции и установления возможности улучшения продукции и процесса. Такие обзоры должны быть оформлены документально и проводиться, как правило, ежегодно с учетом предыдущих обзоров.

18. Обзоры качества должны включать, по крайней мере, следующее: а) (i) обзор исходного сырья и упаковочных материалов, используемых при производстве, особенно тех, которые получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставок фармацевтических субстанций;

б) (ii) обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции;

в) (iii) обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;

г) (iv) обзор всех существенных отклонений или несоответствий, обзор связанных с ними расследований, эффективности и результативности предпринятых корректирующих и предупреждающих действий;

- д) (v) обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;
- е) (vi) обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, а также обзор изменений в досье на лекарственные препараты, предназначенные только для экспорта;
- ж) (vii) обзор результатов программы мониторинга стабильности и неблагоприятных тенденций;
- з) (viii) обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований;
- и) (ix) обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования;
- к) (x) обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесении изменений в регистрационное досье;
- л) (xi) состояние квалификации соответствующих оборудования и технических средств, например, системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами;
- м) (xii) обзор любых договоров, указанных в пунктах 237-255 настоящих Правил, с целью подтверждения их соответствия действующим требованиям.

19. (1.11) В рамках фармацевтической системы качества производитель и юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (если они являются разными организациями), должны оценивать результаты обзора качества продукции и делать вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих действий или проведения повторной валидации. Должны быть разработаны процедуры управления и анализа таких действий; эффективность этих процедур должна быть проверена при проведении самоинспекций.

20. Обзоры качества можно группировать по видам продукции (например, твердые лекарственные формы, жидкие лекарственные формы, стерильные лекарственные препараты), если это научно обосновано.

21. Если юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, не является производителем, между указанным лицом и производителем должно быть заключено соглашение, определяющее соответствующие обязанности сторон в отношении составления обзора качества.

Управление рисками для качества

22. (1.12) Управление рисками для качества является систематизированным процессом оценки рисков для качества лекарственного средства, их контроля, передачи информации, а также обзора в отношении указанных рисков. Этот процесс может проводиться как перспективно, так и ретроспективно.

23. (1.13) Принципы управления рисками для качества:

а) (i) оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, опыте работы в отношении процесса и, в конечном счете, направлена на защиту пациента;

б) (ii) уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соответствует уровню риска.

Персонал (глава 2)

Принцип

24. Организация и функционирование надлежащей системы обеспечения качества и надлежащего производства лекарственных препаратов зависят от человеческого фактора. По этой причине производитель для решения всех задач, за которые он отвечает, имеет достаточное количество квалифицированного персонала. Каждый работник знает и понимает свои должностные обязанности, которые необходимо документально оформить. Весь персонал знает положения настоящих Правил, относящиеся к его деятельности, а также проходит первичное и последующее непрерывное обучение, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований.

Общие требования

25. (2.1) Производитель должен иметь достаточное количество персонала, имеющего необходимую квалификацию и опыт работы. Круг должностных обязанностей каждого работника не должен быть слишком обширным, чтобы исключить возможность возникновения рисков для качества продукции.

26. (2.2) Производитель должен иметь четкую организационную структуру. Должностные обязанности работников, занимающих ответственные должности, должны быть изложены в должностных инструкциях. Указанные работники должны обладать полномочиями, необходимыми для выполнения возложенных на них функций. Их должностные обязанности могут быть переданы другим назначенным замещающим работникам, обладающим достаточным уровнем квалификации. При определении должностных обязанностей персонала производитель не должен допускать случаев необоснованного дублирования обязанностей и функций работников, а также случаев, когда какие-либо обязанности, связанные с выполнением требований настоящих Правил, оказываются не закрепленными ни за одним из работников.

27. (2.3) К ответственному персоналу относятся руководитель производства и руководитель подразделения контроля качества, а также уполномоченное(ые) лицо(а), если полномочия уполномоченного(ых) лица(лиц) не возложены на руководителя производства и (или) руководителя подразделения контроля качества. Ответственный персонал должен работать, как правило, на условиях полного рабочего времени. Руководители производства и подразделения контроля качества

должны быть независимы друг от друга. Для производителей, являющихся крупными организациями, часть обязанностей, предусмотренных пунктами 30-32 настоящих Правил, допускается передавать другим работникам.

28. (2.4) Обязанности уполномоченного лица:

а) (a) уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия лекарственных средств, произведенная в Российской Федерации, произведена и испытана в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и требованиями регистрационного досье;

б) (b) в отношении лекарственных средств, выпущенных за пределами Российской Федерации, уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая импортируемая серия продукции прошла проверку в порядке, установленном в Российской Федерации;

в) (c) уполномоченное лицо должно документально подтвердить, что процесс производства осуществлен в соответствии с настоящими Правилами, а также удостоверить перед выдачей каждого разрешения на выпуск, что каждая серия продукции произведена и (или) испытана в соответствии с требованиями регистрационного досье.

29. Квалификация уполномоченного лица должна соответствовать требованиям, установленным законодательством Российской Федерации. Уполномоченное лицо должно состоять в штате производителя. Его обязанности могут быть переданы только другому уполномоченному(ым) лицу(ам).

30. (2.5) Основные обязанности руководителя производства:

а) (i) обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения необходимого качества;

б) (ii) утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их точное выполнение;

в) (iii) обеспечивать оценку и подписание производственных записей уполномоченным на это персоналом перед их передачей в подразделение контроля качества;

г) (iv) контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;

д) (v) обеспечивать проведение соответствующей валидации;

е) (vi) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

31. (2.6) Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества:

а) (i) одобрять или отклонять исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

- б) (ii) оценивать досье на серию;
- в) (iii) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;
- г) (iv) утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие процедуры по контролю качества;
- д) (v) утверждение и мониторинг исполнителей по договорам, указанным в пунктах 237-255 настоящих Правил (испытания по контракту);
- е) (vi) контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;
- ж) (vii) обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- з) (viii) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

32. (2.7) Руководители производства и подразделения контроля качества имеют общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству, которые включают в себя, в частности, следующее:

- утверждение процедур и других документов, включая внесение изменений в них;
- мониторинг и контроль производственной среды;
- контроль производственной гигиены;
- валидацию процессов;
- обучение персонала;
- утверждение и мониторинг поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов;
- утверждение и мониторинг исполнителей по договорам, указанным в пунктах 237-255 настоящих Правил (контрактный производитель);
- определение и мониторинг условий хранения исходного сырья и продукции;
- хранение записей;
- мониторинг соответствия требованиям настоящих Правил;
- проверку, исследование и взятие проб в целях мониторинга факторов, способных влиять на качество продукции.

Обучение

33. (2.8) Производитель должен обеспечить обучение персонала, должностные обязанности которого предполагают пребывание в производственных зонах или контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал, а также работников, проводящих уборку), а также другого персонала, деятельность которого может оказать влияние на качество продукции.

34. (2.9) Кроме основного обучения, включающего теорию и практику применения настоящих Правил, вновь принятые на работу работ-

ники должны пройти первичное обучение в соответствии с закрепленными за ними обязанностями. Производитель должен также проводить последующее непрерывное обучение персонала, периодически оценивая его практическую эффективность. Обучение персонала должно проводиться по учебным программам, утвержденным соответственно руководителем производства либо руководителем подразделения контроля качества. Производитель обязан хранить документацию о проведении обучения.

35. (2.10) Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах работы с высоко активными, токсичными, инфицирующими или сенсибилизирующими веществами, должен пройти специальное обучение.

36. (2.11) Посетители или не прошедшие обучение работники не должны допускаться в производственные зоны и зоны контроля качества. При необходимости посещения данных зон указанные лица должны предварительно пройти инструктаж, в частности, по правилам личной гигиены и использованию защитной одежды. За этими лицами должно осуществляться тщательное наблюдение.

37. (2.12) При обучении должны подробно разъясняться и обсуждаться как принципы обеспечения качества, так и все меры, улучшающие их понимание и осуществление.

Гигиена персонала

38. (2.13) Производитель должен разработать и внедрить комплекс мероприятий по производственной гигиене с учетом особенностей конкретного производства. Указанный комплекс мероприятий должен содержать процедуры, касающиеся соблюдения требований к состоянию здоровья, санитарных правил и требований к одежде персонала. Каждый работник, должностные обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и зонах контроля качества, должен понимать и строго соблюдать эти процедуры. Руководящий персонал несет ответственность за выполнение персоналом правил личной гигиены и организацию необходимого обучения.

39. (2.14) Лица, принимаемые на работу, должны пройти медицинский осмотр. Производитель обязан утвердить инструкции, обеспечивающие его осведомленность о состоянии здоровья персонала, которое может повлиять на качество продукции. После первичного медицинского осмотра должны проводиться регулярные последующие медицинские осмотры персонала.

40. (2.15) Производитель должен предпринять меры, обеспечивающие недопущение лиц с инфекционными заболеваниями или открытыми повреждениями на открытых участках тела к производству лекарственных средств.

41. (2.16) Лица, входящие в производственные зоны, должны носить защитную одежду, соответствующую выполняемым в этих зонах операциям.

42. (2.17) В производственных зонах и зонах хранения запрещаются прием пищи, питье, жевание или курение, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных препаратов. Не допускается любая деятельность, нарушающая установленные гигиенические требования в производственных и других помещениях, которая может оказать отрицательное влияние на качество продукции.

43. (2.18) Необходимо избегать непосредственного контакта рук персонала с открытой продукцией, а также с любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

44. (2.19) Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук.

45. (2.20) Специальные требования к гигиене персонала, занятого на производстве особых групп продукции (например, стерильных лекарственных препаратов), отражены в Приложении N 1 и Приложении N 5 к настоящим Правилам.

Помещения и оборудование (глава 3)

Принцип

46. Помещения и оборудование необходимо располагать, проектировать, строить, оснащать и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их планировочное решение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

Помещения

Общие требования

47. (3.1) При условии соблюдения всех мер по защите производства окружающая среда помещений должна представлять минимальный риск контаминации материалов или продукции.

48. (3.2) Эксплуатация, проведение технического обслуживания и ремонта помещений не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны проводиться в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем.

49. (3.3) Освещение, температура, влажность и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на лекарственные средства во время их производства и хранения, а также на надлежащее функционирование оборудования.

50. (3.4) При проектировании и эксплуатации помещений должна быть обеспечена защита от проникновения в них насекомых или животных.

51. (3.5) В помещения не допускаются лица, не имеющие права доступа в них. Производственные зоны, складские зоны и зоны контро-

ля качества не должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.

Производственная зона

52. (3.6) Для минимизации риска для здоровья людей вследствие перекрестной контаминации при производстве некоторых лекарственных препаратов, таких как сенсibiliзирующие вещества (например, пенициллины) или биологические лекарственные препараты (например, из живых микроорганизмов), необходимо предусмотреть специально предназначенные и обособленные помещения, оборудование и средства их обслуживания. В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, определенных гормонов, цитотоксинов, высоко активных лекарственных средств и продукции, не являющейся лекарственными средствами. В исключительных случаях производство таких лекарственных средств допускается в одних помещениях при разделении циклов производства по времени с соблюдением специальных мер предосторожности и проведением необходимой валидации.

53. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства лекарственных средств.

54. (3.7) Планировочные решения помещений должны обеспечивать выполнение требований к уровню чистоты и, при наличии возможности, должны соответствовать логической последовательности производственных операций.

55. (3.8) Планировочные решения производственных зон и внутри-производственных зон хранения должны обеспечивать последовательное и логичное размещение оборудования и материалов, сводящее к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов, обеспечивающее отсутствие перекрестной контаминации и сводящее к минимуму риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле.

56. (3.9) В помещениях, в которых исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию производственной среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках, не должны выделять частиц, а также должны легко и эффективно очищаться и, при необходимости, дезинфицироваться.

57. (3.10) Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих их очистку. При наличии возможности доступ к ним для обслуживания должен быть извне производственных зон.

58. (3.11) Точки подключения к канализационным стокам должны быть соответствующих размеров и оборудованы устройствами для предотвращения обратного потока. При наличии возможности следует избегать открытых сливных желобов. Но если существует необходимость их использования, они должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

59. (3.12) В производственных зонах должна использоваться эффективная система вентиляции, имеющая средства для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию) в зависимости от выпускаемой продукции, выполняемых операций и окружающей среды.

60. (3.13) Взвешивание исходного сырья, как правило, осуществляется в отдельном, предназначенном для этого помещении.

61. (3.14) В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания, производственных операций, упаковки сухой продукции), должны быть приняты специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

62. (3.15) Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации.

63. (3.16) Производственные зоны должны быть хорошо освещены, особенно в местах, где проводится постоянный визуальный контроль.

64. (3.17) Контроль в процессе производства можно проводить в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса.

Складские зоны

65. (3.18) Складские зоны должны иметь вместимость, достаточную для упорядоченного хранения различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.

66. (3.19) При проектировании и оснащении складских зон необходимо предусматривать надлежащие условия хранения. Складские зоны должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то необходимо обеспечивать и проверять такие условия, а также осуществлять их мониторинг.

67. (3.20) В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита исходного сырья, упаковочных материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы тару с поступающими исходным сырьем и упаковочными материалами можно было очищать перед складированием.

68. (3.21) Если режим карантина обеспечивается хранением продукции в отдельных зонах, то эти зоны должны быть четко обозначены, а доступ в них разрешен только персоналу, имеющему соответствующие полномочия. Любая другая система, заменяющая физический карантин, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

69. (3.22) Отбор проб исходного сырья и первичных упаковочных материалов, как правило, следует выполнять в отдельной зоне. Отбор проб, осуществляемый в зоне хранения, должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

70. (3.23) Для хранения забракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, упаковочных материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.

71. (3.24) Высоко активные вещества и лекарственные средства, в отношении которых нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные условия хранения, должны храниться в безопасных и защищенных зонах.

72. (3.25) Должно быть обеспечено безопасное и надежное хранение печатных упаковочных материалов, так как они считаются критическими для обеспечения соответствия лекарственного средства установленным требованиям.

Зоны контроля качества

73. (3.26) Лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и микробиологических лекарственных средств и радиоизотопов, которые также должны быть отделены друг от друга.

74. (3.27) Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы они соответствовали требованиям к выполняемым в них работам. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестной контаминации, а также для хранения образцов и записей.

75. (3.28) Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от вибрации, электромагнитных полей, влажности воздуха и других условий, должны быть предусмотрены отдельные комнаты.

76. (3.29) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования к лабораториям, в которых проводятся работы со специфическими веществами, например, биологическими или радиоактивными материалами, такие требования должны соблюдаться.

Вспомогательные зоны

77. (3.30) Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от других зон.

78. (3.31) Помещения для переодевания, туалеты и душевые кабины должны иметь удобный доступ; их планировка и размеры должны соответствовать численности персонала. Не допускается, чтобы

туалеты непосредственно сообщались с производственными или складскими зонами.

79. (3.32) Мастерские при наличии возможности должны быть отделены от производственных зон. В случае если хранение запасных частей и инструментов осуществляется в производственной зоне, они должны содержаться в предусмотренных для этого комнатах или запирающихся ящиках.

80. (3.33) Виварии должны быть изолированы от других зон, иметь отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы воздухоподготовки.

Оборудование

81. (3.34) Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания производственного оборудования должны соответствовать его назначению.

82. (3.35) Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции.

83. (3.36) Конструкция производственного оборудования должна быть такой, чтобы его можно было легко и тщательно очищать. Очистку необходимо проводить в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем. Оборудование должно содержаться только в чистом и сухом состоянии.

84. (3.37) Инвентарь и средства для уборки и очистки не должны быть источниками контаминации.

85. (3.38) Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допускать возникновения какого-либо риска ошибок или контаминацию.

86. (3.39) Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять опасность для продукции. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, не должны вступать с ней в химическую реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции.

87. (3.40) Точность и рабочий диапазон весов и других средств измерений должны соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.

88. (3.41) Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов должны проводиться с определенной периодичностью соответствующими методами. Результаты калибровки и поверки должны быть документально оформлены и подлежат хранению.

89. (3.42) Стационарные трубопроводы должны иметь маркировку с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направления потока.

90. (3.43) Трубопроводы для воды очищенной, воды для инъекций (дистиллированной, деионизированной) и при необходимости тру-

бопроводы для другой воды должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с инструкциями, утвержденными производителем, в которых указаны пределы микробной контаминации и меры, принимаемые в случае их превышения.

91. (3.44) Неисправное оборудование должно быть удалено из производственной зоны и зоны контроля качества или, по крайней мере, четко маркировано как неисправное.

Помещения и оборудование (глава 3)

Принцип

46. Помещения и оборудование необходимо располагать, проектировать, строить, оснащать и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их планировочное решение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

Помещения

Общие требования

47. (3.1) При условии соблюдения всех мер по защите производства окружающая среда помещений должна представлять минимальный риск контаминации материалов или продукции.

48. (3.2) Эксплуатация, проведение технического обслуживания и ремонта помещений не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны проводиться в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем.

49. (3.3) Освещение, температура, влажность и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на лекарственные средства во время их производства и хранения, а также на надлежащее функционирование оборудования.

50. (3.4) При проектировании и эксплуатации помещений должна быть обеспечена защита от проникновения в них насекомых или животных.

51. (3.5) В помещения не допускаются лица, не имеющие права доступа в них. Производственные зоны, складские зоны и зоны контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.

Производственная зона

52. (3.6) Для минимизации риска для здоровья людей вследствие перекрестной контаминации при производстве некоторых лекарственных препаратов, таких как сенсibiliзирующие вещества (например, пенициллины) или биологические лекарственные препараты (например, из живых микроорганизмов), необходимо предусмотреть

реть специально предназначенные и обособленные помещения, оборудование и средства их обслуживания. В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, определенных гормонов, цитотоксинов, высоко активных лекарственных средств и продукции, не являющейся лекарственными средствами. В исключительных случаях производство таких лекарственных средств допускается в одних помещениях при разделении циклов производства по времени с соблюдением специальных мер предосторожности и проведением необходимой валидации.

53. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства лекарственных средств.

54. (3.7) Планировочные решения помещений должны обеспечивать выполнение требований к уровню чистоты и, при наличии возможности, должны соответствовать логической последовательности производственных операций.

55. (3.8) Планировочные решения производственных зон и внутрипроизводственных зон хранения должны обеспечивать последовательное и логичное размещение оборудования и материалов, сводящее к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов, обеспечивающее отсутствие перекрестной контаминации и сводящее к минимуму риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле.

56. (3.9) В помещениях, в которых исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию производственной среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках, не должны выделять частиц, а также должны легко и эффективно очищаться и, при необходимости, дезинфицироваться.

57. (3.10) Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих их очистку. При наличии возможности доступ к ним для обслуживания должен быть извне производственных зон.

58. (3.11) Точки подключения к канализационным стокам должны быть соответствующих размеров и оборудованы устройствами для предотвращения обратного потока. При наличии возможности следует избегать открытых сливных желобов. Но если существует необходимость их использования, они должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

59. (3.12) В производственных зонах должна использоваться эффективная система вентиляции, имеющая средства для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо,

влажность и фильтрацию) в зависимости от выпускаемой продукции, выполняемых операций и окружающей среды.

60. (3.13) Взвешивание исходного сырья, как правило, осуществляется в отдельном, предназначенном для этого помещении.

61. (3.14) В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания, производственных операций, упаковки сухой продукции), должны быть приняты специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

62. (3.15) Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации.

63. (3.16) Производственные зоны должны быть хорошо освещены, особенно в местах, где проводится постоянный визуальный контроль.

64. (3.17) Контроль в процессе производства можно проводить в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса.

Складские зоны

65. (3.18) Складские зоны должны иметь вместимость, достаточную для упорядоченного хранения различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.

66. (3.19) При проектировании и оснащении складских зон необходимо предусматривать надлежащие условия хранения. Складские зоны должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то необходимо обеспечивать и проверять такие условия, а также осуществлять их мониторинг.

67. (3.20) В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита исходного сырья, упаковочных материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы тару с поступающими исходным сырьем и упаковочными материалами можно было очищать перед складированием.

68. (3.21) Если режим карантина обеспечивается хранением продукции в отдельных зонах, то эти зоны должны быть четко обозначены, а доступ в них разрешен только персоналу, имеющему соответствующие полномочия. Любая другая система, заменяющая физический карантин, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

69. (3.22) Отбор проб исходного сырья и первичных упаковочных материалов, как правило, следует выполнять в отдельной зоне. Отбор проб, осуществляемый в зоне хранения, должен проводиться

таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

70. (3.23) Для хранения забракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, упаковочных материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.

71. (3.24) Высоко активные вещества и лекарственные средства, в отношении которых нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные условия хранения, должны храниться в безопасных и защищенных зонах.

72. (3.25) Должно быть обеспечено безопасное и надежное хранение печатных упаковочных материалов, так как они считаются критическими для обеспечения соответствия лекарственного средства установленным требованиям.

Зоны контроля качества

73. (3.26) Лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и микробиологических лекарственных средств и радиоизотопов, которые также должны быть отделены друг от друга.

74. (3.27) Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы они соответствовали требованиям к выполняемым в них работам. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестной контаминации, а также для хранения образцов и записей.

75. (3.28) Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от вибрации, электромагнитных полей, влажности воздуха и других условий, должны быть предусмотрены отдельные комнаты.

76. (3.29) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования к лабораториям, в которых проводятся работы со специфическими веществами, например, биологическими или радиоактивными материалами, такие требования должны соблюдаться.

Вспомогательные зоны

77. (3.30) Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от других зон.

78. (3.31) Помещения для переодевания, туалеты и душевые кабины должны иметь удобный доступ; их планировка и размеры должны соответствовать численности персонала. Не допускается, чтобы туалеты непосредственно сообщались с производственными или складскими зонами.

79. (3.32) Мастерские при наличии возможности должны быть отделены от производственных зон. В случае если хранение запасных частей и инструментов осуществляется производственной зоне, они должны содержаться в предусмотренных для этого комнатах или запирающихся ящиках.

80. (3.33) Виварии должны быть изолированы от других зон, иметь отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы воздухоподготовки.

Оборудование

81. (3.34) Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания производственного оборудования должны соответствовать его назначению.

82. (3.35) Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции.

83. (3.36) Конструкция производственного оборудования должна быть такой, чтобы его можно было легко и тщательно очищать. Очистку необходимо проводить в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем. Оборудование должно содержаться только в чистом и сухом состоянии.

84. (3.37) Инвентарь и средства для уборки и очистки не должны быть источниками контаминации.

85. (3.38) Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допускать возникновения какого-либо риска ошибок или контаминацию.

86. (3.39) Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять опасность для продукции. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, не должны вступать с ней в химическую реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции.

87. (3.40) Точность и рабочий диапазон весов и других средств измерений должны соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.

88. (3.41) Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов должны проводиться с определенной периодичностью соответствующими методами. Результаты калибровки и поверки должны быть документально оформлены и подлежат хранению.

89. (3.42) Стационарные трубопроводы должны иметь маркировку с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направления потока.

90. (3.43) Трубопроводы для воды очищенной, воды для инъекций (дистиллированной, деионизированной) и при необходимости трубопроводы для другой воды должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с инструкциями, утвержденными производителем, в которых указаны пределы микробной контаминации и меры, принимаемые в случае их превышения.

91. (3.44) Неисправное оборудование должно быть удалено из производственной зоны и зоны контроля качества или, по крайней мере, четко маркировано как неисправное.

Документация (глава 4)

Принцип

92. Документация составляет неотъемлемую часть фармацевтической системы качества и является ключевым элементом организации производства и контроля качества продукции в соответствии с настоящими Правилами. В системе управления качеством производителя четко устанавливаются различные виды используемой документации и носителей информации. Документация может существовать в различных формах, в том числе на бумажном, электронном или ином носителе. Главной целью применяемой системы документации является создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, которая может непосредственно или опосредованно влиять на все аспекты качества лекарственных средств. Система управления качеством содержит достаточно подробные указания для обеспечения надлежащего документального оформления различных процессов и оценки каких-либо наблюдений. Эти указания направлены на общее понимание требований с целью демонстрации их соблюдения.

93. Существуют два основных вида документации: для выполнения требований настоящих Правил, то есть регламентирующая документация, и для регистрации их соблюдения, то есть регистрирующая документация. Производитель обеспечивает надлежащее составление указанной документации в зависимости от ее вида.

94. Производитель осуществляет контроль для обеспечения точности, целостности, доступности и однозначности документов. Регламентирующие документы должны быть доступны, то есть записаны или зафиксированы иным способом на таких носителях информации, данные с которых могут быть получены в читаемой форме, и не должны содержать ошибок.

Виды документов

95. Основное досье производственной площадки представляет собой документ, в котором описана организация производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с требованиями настоящих Правил.

96. Досье на серию представляет собой документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, в том числе выдачу разрешения на ее выпуск, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

97. Регламентирующая документация включает в себя следующие виды документов:

- спецификации - документы, содержащие подробные требования, которым должны соответствовать исходное сырье, упаковочные материалы и продукция, использующиеся или получаемые при производстве. Они являются основой для оценки качества лекарственных средств;

- промышленный регламент, технологические инструкции, включая инструкции по упаковке, методики испытаний - документы, содержащие подробную информацию обо всем используемом исходном сырье, оборудовании и компьютеризированных системах (при их наличии), а также все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний. Где применимо, должны быть указаны все точки контроля в процессе производства, а также используемые процессно-аналитические технологии вместе с критериями приемлемости;

- процедуры (также могут называться инструкциями или стандартными операционными процедурами (далее - СОП)) - документы, содержащие указания по выполнению определенных операций;
- протоколы (планы) - документы, содержащие указания по проведению и регистрации отдельных операций (например, протокол валидации, основной план валидации);

- договоры - соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг).

98. Регистрирующая документация (записи и (или) отчеты) включает в себя следующие виды документов:

- записи - документы, фиксирующие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям, например, мероприятий, происшествий, расследований. В отношении серии записи должны содержать историю каждой серии продукции, включая ее реализацию. Записи содержат исходные данные, используемые для формирования других записей. В случае если записи ведутся в электронной форме, пользователи программного обеспечения, на которых возложена ответственность за ведение таких записей, должны определять, какие данные необходимо использовать в качестве исходных. В качестве исходных должны быть отражены, по крайней мере, все данные, на которых основываются решения по качеству;

- документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки, и иные аналогичные документы)

- документы, содержащие резюме результатов испытаний образцов продукции или исходного сырья и упаковочных материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации. В случае если при производстве серии используется процессно-аналитическая технология (ПАТ), то оценка соответствия серии требованиям регистрационного досье может быть основана (целиком или частично) на анализе данных, параметров и результатов, полученных в реальном времени (резюме и отчеты об отклонениях);

- отчеты - документы, сопровождающие выполнение конкретных заданий, проектов или расследований и отражающие результаты, выводы и рекомендации.

Подготовка и контроль документации

99. (4.1) Производитель должен разработать все виды документов и обеспечить их соблюдение. Требования применяются в равной мере ко всем типам носителей информации. Комплексная система должна быть понятной, надлежащим образом документально оформленной и валидированной, и в отношении нее должен быть установлен достаточный контроль. Некоторые документы (инструкции и (или) записи) могут быть смешанными по форме, то есть часть документа может существовать в электронном виде, а другая часть - на бумажном носителе. Взаимосвязи и меры по контролю в отношении оригиналов документов, учетных копий, обработки данных и записей должны быть четко изложены как для смешанных по форме, так и для однородных по форме систем документации. Учет копий осуществляется в порядке, определяемом производителем. Должны быть внедрены соответствующие контрольные мероприятия в отношении электронных документов, таких как шаблоны, формы и первичные документы. Должны проводиться соответствующие контрольные мероприятия для обеспечения целостности записей в течение срока хранения.

100. (4.2) Должен быть установлен порядок разработки, оформления, выдачи, изъятия документов и внесения в них изменений. Документы должны соответствовать требованиям регистрационного досье, а также документам, подаваемым для получения лицензии на производство лекарственных средств. Воспроизведение оригинальных документов с целью получения учетных копий не должно приводить к возникновению каких-либо ошибок при копировании.

101. (4.3) Регламентирующие документы утверждаются и подписываются лицами, имеющими право подписи, с указанием даты. Содержание документов должно быть однозначным. Документы должны иметь уникальную идентификацию. Необходимо устанавливать срок действия документов.

102. (4.4) Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки. Стиль изложения документов должен соответствовать их предполагаемому использованию.

103. (4.5) Документы должны регулярно пересматриваться и актуализироваться, необходимо исключить использование устаревших версий.

104. (4.6) Документы не рекомендуется оформлять в рукописном виде. Если в документе предусмотрено рукописное внесение данных, то для этого должно быть достаточно места. Правила надлежащего документального оформления

105. (4.7) Внесение рукописных данных должно выполняться четко, разборчиво и таким образом, чтобы внесенные данные нельзя было удалить.

106. (4.8) Записи следует вести при выполнении каждого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных средств.

107. (4.9) Любое изменение, вносимое в документ, подписывается и датируется. Изменение должно давать возможность прочтения первоначальной информации. Где применимо, должна быть указана причина изменения.

Хранение документов

108. (4.10) Необходимо четко определить, какие записи относятся к конкретному виду производственной деятельности и где они находятся. Необходимо предусмотреть меры контроля, которые обеспечивают целостность записей на протяжении всего срока их хранения. При необходимости эти меры должны быть валидированы.

109. (4.11) Особые требования выдвигаются к документации на серию, которую следует хранить в течение одного года после окончания срока годности этой серии или не менее пяти лет после оценки соответствия серии уполномоченным лицом (в зависимости от того, какой срок дольше). Для лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, документацию на серию следует хранить не менее пяти лет после завершения или прекращения клинических исследований, в которых использовали эту серию.

110. (4.12) Для других видов документации срок хранения зависит от видов деятельности, которую эта документация сопровождает. Критическую документацию, включая исходные данные (например, касающиеся валидации или стабильности), подтверждающие информацию регистрационного досье, необходимо хранить на протяжении срока действия регистрационного удостоверения. Допускается уничтожать определенную документацию (например, исходные данные, сопровождающие отчеты по валидации или стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных. Обоснование таких действий должно быть оформлено документально. При этом необходимо учитывать требования к хранению документации на серию, например, в случае данных по валидации процесса сопровождающие исходные данные следует хранить, по крайней мере, такое же время, как и документацию на все серии, для которых разрешение на выпуск подтверждено данными этих валидационных исследований.

Спецификации

111. (4.13) Производитель должен иметь соответствующим образом утвержденные спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию с указанием даты утверждения. Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы

112. (4.14) Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы должны содержать (или должны приводиться соответствующие ссылки, где применимо) следующее:

- а) (а) описание исходного сырья или упаковочных материалов, включающее: · наименование и внутренний код (при необходимости); · ссылку на фармакопейную статью, нормативную документацию или нормативный документ; наименование утвержденных поставщиков и производителя исходного сырья или упаковочных материалов; образец печатных материалов;
- б) (б) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;
- в) (с) качественные и количественные характеристики с указанием предельных значений;
- г) (д) условия хранения и меры предосторожности;
- д) (е) срок годности.

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию
113. (4.15) Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию должны быть в наличии при ее приобретении или отгрузке и при использовании данных о промежуточной продукции при оценке качества готовой продукции. Эти спецификации должны быть аналогичны спецификациям, соответственно либо на исходное сырье, либо на готовую продукцию.

Спецификации на готовую продукцию

114. (4.16) Спецификации на готовую продукцию должны содержать следующие данные:

- а) (а) наименование лекарственного средства и код (при необходимости);
- б) (б) состав лекарственного средства или ссылку на соответствующую фармакопейную статью, нормативную документацию или нормативный документ;
- в) (с) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;
- г) (д) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;
- д) (е) качественные и количественные характеристики с указанием допустимых предельных значений;
- е) (ф) условия хранения и меры предосторожности при использовании (где применимо);
- ж) (г) срок годности.

Промышленный регламент и технологические инструкции

115. На каждое производимое лекарственное средство и каждый объем серии необходимо иметь промышленный регламент, утвержденный руководителем производителя лекарственных средств, и технологические инструкции.

116. (4.17) Промышленный регламент включает в себя перечень используемых фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ с указанием количества каждого из них, данные об используемом оборудовании, описание технологического процесса и методов контроля на всех этапах производства лекарственных средств. Общие требования к структуре и иные требования к содержанию

промышленных регламентов установлены соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации.

117. (4.18) Технологические инструкции включают в себя:

- а) (а) данные о месте осуществления процесса и об основном оборудовании, которое должно при этом использоваться;
- б) (б) методы или ссылки на методы, которые используются для подготовки производственного оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);
- в) (с) инструкции по проверке того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущей продукции, ненужных для запланированного процесса документов и материалов, а также по проверке чистоты оборудования и его готовности к следующему процессу;
- г) (д) подробное описание каждого действия (например, проверки материалов, предварительной обработки, порядка загрузки сырья, критических параметров процесса (время, температура);
- д) (е) инструкции по видам контроля в процессе производства с указанием допустимых пределов контролируемых параметров;
- е) (ф) требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;
- ж) (г) специальные меры предосторожности.

Инструкции по упаковке

118. (4.19) Для каждого лекарственного средства, размера и типа упаковки должны быть утверждены инструкции по упаковке, включающие следующие сведения или ссылки на них:

- а) (а) наименование лекарственного препарата, включая номер серии нерасфасованной продукции и готовой продукции;
- б) (б) описание его лекарственной формы и дозировки (где применимо);
- в) (с) количество лекарственного средства в окончательной упаковке, выраженное в штуках, единицах массы или объема;
- г) (д) полный перечень всех необходимых упаковочных материалов, включая их количество, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;
- д) (е) где применимо, образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, указывающие на место нанесения номера серии и срока годности продукции;
- е) (ф) указания по проверке очистки используемого оборудования и рабочего места от предыдущей продукции, документов или материалов, которые не требуются для проведения запланированных операций по упаковке (чистота линии), а также чистоты и готовности данного оборудования к использованию;
- ж) (г) меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны упаковки и оборудования, гарантирующие очистку упаковочной линии перед началом работы;
- з) (h) описание процесса упаковки, включая все важные вспомогательные операции и используемое оборудование;

и) (i) описание контроля в процессе производства с указаниями по отбору проб и допустимых пределов.

Досье на серию

119. Досье на серию содержит записи по производству серии, записи по упаковке серии и другие документы, подтверждающие производство серии в соответствии с настоящими Правилами, а также документы для реализации серии.

Записи по производству серии

120. (4.20) На каждую произведенную серию должны сохраняться записи по производству серии, которые основываются на промышленных регламентах и технологических инструкциях и содержат следующую информацию:

- а) (a) наименование и номер серии продукции;
- б) (b) даты и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий;
- в) (c) фамилию(и) и инициалы оператора(ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;
- г) (d) номер серии и (или) номер аналитического контроля, а также фактически отвшенное количество исходного сырья каждого вида (включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);
- д) (e) основные технологические операции или действия, а также основное используемое оборудование;
- е) (f) записи по контролю в процессе производства с указанием исполнителей и полученных результатов;
- ж) (g) выход продукции на различных стадиях производства;
- з) (h) описание отклонений от промышленного регламента и технологических инструкций, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты;
- и) (i) подпись лица, ответственного за технологический процесс, с указанием даты.

121. Записи по производству серии продукции оформляются документально одновременно с выполнением соответствующей операции.

122. В случае если валидированный процесс подвергается постоянному мониторингу и контролю, то автоматически создаваемые отчеты могут ограничиваться общим заключением о соответствии и отчетами об отклонениях и (или) отступлениях от спецификации. *Записи по упаковке серии*

123. (4.21) На каждую произведенную серию или часть серии должны сохраняться записи по упаковке серии. Они должны основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке.

124. Записи по упаковке серии должны включать в себя следующие данные:

- а) (a) наименование и номер серии лекарственного средства;
- б) (b) дату (даты) и время проведения операций по упаковке;
- в) (c) фамилию(и) и инициалы оператора(ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;
- г) (d) записи проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты контроля в процессе производства;
- д) (e) сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;
- е) (f) образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы с нанесенными номером серии, сроком годности и прочими дополнительными маркировочными данными;
- ж) (g) описание отклонений от инструкций по упаковке, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты;
- з) (h) количество и ссылку на номер или наименование всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество готового продукта для составления материального баланса. Электронный контроль в процессе упаковки является основанием для невключения такой информации;
- и) (i) подпись лица, ответственного за процесс упаковки, с указанием даты.

Процедуры и записи

Приемка

125. (4.22) На приемку каждой поставки каждого вида исходного сырья (в том числе нерасфасованной, промежуточной или готовой продукции), а также первичных, вторичных и печатных упаковочных материалов должны быть в наличии утвержденные производителем процедуры и подтверждающие записи.

126. (4.23) Записи по приемке должны содержать:

- а) (a) наименование материала в накладной и на таре;
- б) (b) внутризаводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте "а" настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);
- в) (c) дату приемки;
- г) (d) наименование поставщика и наименование производителя;
- д) (e) номер серии производителя;
- е) (f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;
- ж) (g) номер серии, присвоенный после приемки, где применимо;
- з) (h) любые существенные замечания.

127. (4.24) Производитель должен утвердить процедуры по внутризаводской маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных и, если необходимо, других материалов.

Отбор проб

128. (4.25) Производитель должен утвердить процедуры по отбору проб, содержащие сведения об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любых подлежащих соблюдению мерах предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества.

Проведение испытаний

129. (4.26) Производитель должен утвердить методики испытания исходного сырья, упаковочных материалов и продукции на различных стадиях производства с указанием используемых методов и оборудования. Проведенные испытания оформляются документально.

Иные действия

130. (4.27) Производитель должен утвердить процедуры, устанавливающие порядок выпуска и забраковки сырья и продукции, в частности, выдачи уполномоченным(и) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции. Все записи должны быть доступны уполномоченному лицу. Должна быть внедрена система для обозначения специальных наблюдений и любых изменений в отношении критических данных.

131. (4.28) Производитель должен вести и сохранять записи по реализации каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии в случае необходимости.

132. (4.29) Необходимо иметь письменно изложенные принципы, процедуры, планы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении:

- валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;
- монтажа и калибровки оборудования;
- переноса технологий;
- технического обслуживания, очистки и дезинфекции;
- персонала, включая идентификацию подписей, обучение настоящим Правилам и техническим вопросам, переодевание и гигиенические требования, а также проверку эффективности обучения;
- мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредителей;
- претензий;
- отзывов продукции;
- возвратов продукции;
- контроля изменений;
- расследования отклонений и несоответствий;
- внутреннего аудита качества и (или) соответствия требованиям
- настоящих Правил;

- обобщения записей (например, обзора качества продукции) при необходимости;
 - оценки, проведенной в том числе в месте осуществления деятельности поставщика (далее - оценка поставщика).
133. (4.30) Производитель должен утвердить однозначные инструкции по эксплуатации основных единиц производственного и контрольно-аналитического оборудования.
134. (4.31) Производитель должен вести регистрационные журналы для наиболее важного или критического технологического и контрольно-аналитического оборудования, а также для помещений, где производилась продукция. В этих журналах должны регистрироваться в хронологическом порядке любое использование этих помещений, оборудования и методов, проведение калибровки, технического обслуживания, очистки или ремонта с указанием дат и лиц, выполнивших эти работы. (4.32) Производитель должен вести учет документов в рамках системы управления качеством.

Производство (глава 5)

Принцип

135. Технологические операции осуществляются по четко установленным процедурам, отвечают настоящим Правилам для получения продукции требуемого качества и соответствуют лицензии на производство лекарственных средств и регистрационному досье. Общие требования
136. (5.1) Производственный процесс должен осуществляться и контролироваться квалифицированным персоналом.
137. (5.2) Все действия, проводимые с исходными сырьем, упаковочными материалами и продукцией, такие как приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, выдача в производство, технологический процесс, упаковка и реализация, должны осуществляться согласно процедурам или инструкциям, утвержденным производителем, и оформляться документально.
138. (5.3) Все поступающие исходное сырье и упаковочные материалы должны быть проверены, чтобы гарантировать, что поставка соответствует заказу. Тарные места должны быть очищены (при необходимости) и маркированы с указанием требуемой информации.
139. (5.4) Факты повреждения тары и упаковки и любые другие проблемы, которые могут неблагоприятно повлиять на качество исходного сырья и упаковочных материалов, должны быть расследованы, оформлены документально, а информация о них должна быть доложена в подразделение контроля качества.
140. (5.5) Поступающие исходное сырье и упаковочные материалы и произведенная готовая продукция должны немедленно помещаться в карантин, действующий по принципу раздельного хранения или за счет организационных мер, и содержаться в нем до получения раз-

решения на использование исходного сырья или разрешения на выпуск готовой продукции.

141. (5.6) Приемка закупаемой промежуточной и нерасфасованной продукции проводится в соответствии с правилами, действующими для исходного сырья.

142. (5.7) Все исходное сырье, упаковочные материалы и продукцию следует хранить в соответствующих условиях, установленных производителем, в определенном порядке, обеспечивающем разделение по сериям и установленную очередность использования складских запасов.

143. (5.8) Производитель должен проводить проверки выходов и материального баланса, чтобы убедиться в отсутствии отклонений, превышающих допустимые предельные значения.

144. (5.9) Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.

145. (5.10) Продукция, исходное сырье и упаковочные материалы должны быть защищены от микробной и другой контаминации на всех стадиях производства.

146. (5.11) При работе с сухими материалами и продукцией необходимо принимать особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли. Это особенно важно при работе с высоко активными и сенсibiliзирующими веществами.

147. (5.12) В течение всего времени процесса производства все используемые исходное сырье, упаковочные материалы, тара для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и, при необходимости, помещения должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием производимой продукции или обрабатываемого исходного сырья и упаковочных материалов, а также дозировки (где применимо) и номера серии производимой продукции. Такая маркировка должна также указывать стадию технологического процесса (где применимо).

148. (5.13) Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или помещениям, должны быть четкими, однозначными, установленной производителем формы. Рекомендуется в дополнение к информации на этикетках для указания статуса использовать цветовую маркировку.

149. (5.14) Производитель должен контролировать правильность соединения трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортировки продукции из одной зоны в другую.

150. (5.15) Не допускаются любые отклонения от инструкций или методик. Если произошло отклонение, то оно должно быть письменно санкционировано лицом, имеющим соответствующие полномочия, с привлечением при необходимости подразделения контроля качества.

151. (5.16) В производственные помещения может входить только персонал, имеющий право доступа в них.

152. (5.17) В помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств, не допускается производство продукции, не являющейся лекарственными средствами.

Предотвращение перекрестной контаминации при производстве

153. (5.18) Должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим исходным сырьем или продукцией. Риск случайной перекрестной контаминации возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей или микроорганизмов, в результате обработки исходного сырья и продукции, вследствие наличия остатков на оборудовании и на одежде персонала. Степень риска зависит от типа контаминанта и контаминируемой продукции. К наиболее опасным контаминантам относятся вещества с высокой сенсibiliзирующей активностью, биологические лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, определенные гормоны, цитотоксические лекарственные препараты и другие высоко активные вещества. Наиболее опасной является контаминация лекарственных препаратов, предназначенных для инъекций, а также лекарственных препаратов, принимаемых в больших дозах и (или) длительное время.

154. (5.19) Для предотвращения перекрестной контаминации должны быть предусмотрены соответствующие технические и (или) организационные меры, в том числе:

а) (а) производство в выделенных зонах (обязательное для таких продуктов, как пенициллины, живые вакцины, лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, и некоторые другие биологические лекарственные препараты) или производство по принципу производственных циклов (кампаний с разделением во времени) с последующей соответствующей очисткой;

б) (б) обеспечение воздушными шлюзами и вытяжными устройствами;

в) (в) сведение к минимуму риска контаминации, вызываемого рециркуляцией или повторным поступлением необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

г) (г) хранение защитной одежды внутри помещений, в которых обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;

д) (д) применение методов очистки и деконтаминации с известной эффективностью, так как неэффективно очищенное оборудование обычно является источником перекрестной контаминации;

е) (е) использование "закрытых систем" производства;

ж) (ж) контроль наличия остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования.

155. (5.20) Производитель должен периодически проверять проведение мероприятий по предотвращению перекрестной контамина-

ции и их эффективность в соответствии с утвержденными процедурами.

Валидация

156. (5.21) Мероприятия по валидации должны быть основой для надлежащей организации производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с настоящими Правилами. Они должны проводиться в соответствии с установленными процедурами. Полученные результаты и выводы должны быть оформлены документально.

157. (5.22) При введении нового промышленного регламента или нового метода производства необходимо доказать их пригодность для серийного производства. Должно быть доказано, что данный процесс производства при использовании предусмотренных исходного сырья, упаковочных материалов и оборудования позволяет постоянно производить продукцию требуемого качества.

158. (5.23) Существенные изменения процесса производства, включая любое изменение оборудования или исходного сырья и упаковочных материалов, которые могут повлиять на качество продукции и (или) воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию.

159. (5.24) Процессы и процедуры следует подвергать периодической ревалидации (повторной валидации) для гарантии того, что они остаются пригодными для достижения требуемых результатов.

Исходное сырье

160. (5.25) Закупка исходного сырья является важной операцией, в которую должен быть вовлечен персонал, располагающий подробными и полными сведениями о поставщиках.

161. (5.26) Исходное сырье должно закупаться только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и при наличии возможности непосредственно у производителей исходного сырья, которые будут являться поставщиками исходного сырья. Рекомендуются, чтобы спецификации, установленные производителем лекарственных средств на исходное сырье, были согласованы с поставщиками. Все аспекты производства и контроля исходного сырья в отношении требований к обращению, маркировке, упаковке, процедурам отбраковки, а также рассмотрению претензий должны быть согласованы между производителем лекарственных средств и поставщиком.

162. (5.27) В каждой поставке должны проверяться целостность упаковки и пломб, соответствие указанных в накладной сведений этикеткам поставщика.

163. (5.28) Если одна поставка исходного сырья состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытаний и выдачи разрешения на использование.

164. (5.29) Находящееся в складской зоне исходное сырье должно быть соответствующим образом маркировано (пункт 148 настоящих Правил). Этикетки должны содержать в том числе следующую информацию:

- наименование продукции и при необходимости внутривароводской код;
- номер серии производителя и (или) номер серии, присвоенный при приемке;
- где применимо, статус содержимого (например, "в карантине", "на испытании", "разрешено", "забраковано");
- срок годности или, где применимо, дату, после которой требуется проведение повторного контроля.

Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то указывать всю эту информацию на этикетке не обязательно.

165. (5.30) Производитель должен утвердить процедуры или меры, гарантирующие подлинность содержимого каждого контейнера исходного сырья. Контейнеры, из которых были отобраны пробы, должны быть промаркированы (пункт 216 настоящих Правил).

166. (5.31) Производитель должен использовать только то исходное сырье, которое разрешено подразделением контроля качества и имеет не истекший срок годности.

167. (5.32) Исходное сырье должно выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной процедурой, чтобы гарантировать, что нужное исходное сырье точно отвешено или отмерено в чистую и надлежащим образом маркированную тару.

168. (5.33) Должна проводиться независимая проверка каждого выданного исходного сырья, а также его массы или объема. Результаты проверки должны быть оформлены документально.

169. (5.34) Исходное сырье, выданное для каждой серии, должно храниться вместе и четко маркироваться.

Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция

170. (5.35) Перед началом любой технологической операции должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование очищены и освобождены от любого исходного сырья, продукции, остатков продукции или документации, не имеющих отношения к запланированной операции.

171. (5.36) Промежуточная и нерасфасованная продукция должна храниться в надлежащих условиях.

172. (5.37) Критические процессы должны пройти валидацию (пункты 156-159 настоящих Правил). 1

73. (5.38) Должны быть проведены и документально оформлены все необходимые мероприятия по контролю в процессе производства и контролю производственной среды.

174. (5.39) Любое существенное отклонение от ожидаемого выхода продукции должно быть оформлено документально и расследовано.

Упаковочные материалы

175. (5.40) Закупке и контролю первичных и печатных упаковочных материалов, а также обращению с ними необходимо уделять такое же внимание, как и исходному сырью.

176. (5.41) Особое внимание необходимо уделять печатным материалам. Они должны храниться в безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы должны храниться и транспортироваться отдельно в закрытой таре, исключающей их перепутывание. Разрешение на использование упаковочных материалов должно выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной процедурой.

177. (5.42) Каждой поставке или серии первичных или печатных упаковочных материалов должен быть присвоен идентификационный номер или идентификационный знак.

178. (5.43) Просроченные или непригодные к использованию печатные или первичные упаковочные материалы должны быть уничтожены с документальным оформлением.

Операции по упаковке

179. (5.44) При составлении планов операций по упаковке особое внимание должно быть уделено сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, перепутывания или подмены. Не допускается упаковывать продукцию различных видов в непосредственной близости друг от друга за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.

180. (5.45) Перед началом операций по упаковке должны быть предприняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и не содержат любые использовавшиеся ранее лекарственные средства, упаковочные материалы или документы, если они не требуются для запланированной операции. Очистка линии должна проводиться согласно утвержденной процедуре.

181. (5.46) Наименование и номер серии упаковываемой продукции должны быть указаны на каждом упаковочном месте или линии.

182. (5.47) При поступлении продукции и упаковочных материалов на участок упаковки должно быть проверено их количество, идентичность и соответствие инструкциям по упаковке.

183. (5.48) Материалы первичной упаковки перед началом операции наполнения должны быть чистыми. Необходимо обеспечить пре-

дотвращение и устранение любой контаминации, такой как осколки стекла и металлические частицы.

184. (5.49) Рекомендуется осуществлять маркировку как можно быстрее после фасовки и укупорки. Должны быть приняты необходимые меры, гарантирующие, что не произойдет перепутывания или ошибочной маркировки.

185. (5.50) Правильность выполнения любых печатных операций (например, нанесения номеров серий, срока годности), осуществляемых либо как отдельная технологическая операция, либо в процессе упаковки, необходимо тщательно контролировать и оформлять документально. Особое внимание должно быть уделено ручной маркировке, которую необходимо регулярно перепроверять.

186. (5.51) Особые меры предосторожности должны соблюдаться при использовании разрезанных этикеток и нанесении маркировки вне линии упаковки. Для предотвращения перепутывания печатного материала рекомендуется использовать этикетки в рулоне вместо разрезанных этикеток.

187. (5.52) Производитель должен проводить проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно.

188. (5.53) Маркировка упаковочных материалов, нанесенная с помощью печати или методом тиснения, должна быть отчетливой и устойчивой к выцветанию или стиранию.

189. (5.54) При контроле процесса упаковки продукции на линии должно проверяться, в частности, следующее:

а) (a) общий внешний вид упаковок;

б) (b) комплектность упаковок;

в) (c) использование надлежащих видов продукции и упаковочных материалов;

г) (d) правильность нанесения любой маркировки;

д) (e) правильность работы контрольных устройств на линии.

190. Образцы, взятые с упаковочной линии, не следует возвращать повторно на линию.

191. (5.55) Если при упаковке продукции возникли непредвиденные обстоятельства, она может быть возвращена в производство только после специальной проверки, проведения расследования и с разрешения лица, имеющего соответствующие полномочия. Указанные действия должны быть оформлены в виде протокола, который необходимо хранить в установленном порядке.

192. (5.56) При существенном или необычном расхождении, установленном во время составления материального баланса, между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом произведенных единиц готовой продукции, необходимо провести расследование и установить причину этого расхождения до выдачи разрешения на выпуск.

193. (5.57) После завершения операций по упаковке любые оставшиеся упаковочные материалы с нанесенным на них номером серии должны быть уничтожены с последующим документальным оформлением. Возврат на склад немаркированных упаковочных материалов производят в соответствии с утвержденной процедурой.

Готовая продукция

194. (5.58) До выдачи разрешения на выпуск готовая продукция должна содержаться в карантине в условиях, установленных производителем. 195. (5.59) До момента получения разрешения на выпуск должна быть проведена оценка качества готовой продукции и необходимой документации в порядке, установленном пунктами 202-236 настоящих Правил.

196. (5.60) После выдачи разрешения на выпуск готовая продукция должна храниться как пригодная для реализации в условиях, установленных производителем.

Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция

197. (5.61) Отклоненные материалы и продукция должны иметь четкую маркировку и храниться отдельно в зонах с ограниченным доступом. Они подлежат возврату поставщику, переработке (если это допустимо) или уничтожению. Любые выполненные действия должны быть оформлены документально и санкционированы лицами, имеющими соответствующие полномочия.

198. (5.62) Переработка отклоненной продукции допускается в исключительных случаях при условии отсутствия ухудшения качества готовой продукции и выполнения всех требований спецификаций. Переработка должна осуществляться в соответствии с утвержденным промышленным регламентом после оценки возможного риска с последующим документальным оформлением.

199. (5.63) Повторное использование всей серии или части ранее произведенных серий соответствующего качества путем объединения с серией такой же продукции на определенной стадии производства, предусмотренной промышленным регламентом, должно быть санкционировано заранее с учетом оценки возникающих рисков, включая любое возможное влияние на срок годности. Деятельность по повторному использованию должна быть оформлена документально.

200. (5.64) Необходимость дополнительного контроля любой готовой продукции, прошедшей переработку, или продукции, в которую была включена повторно использованная продукция, определяет подразделение контроля качества.

201. (5.65) Возвращенная с рынка продукция, над которой был утрачен контроль со стороны производителя, должна быть уничтожена, если не подтверждено соответствие ее качества установленным требованиям. Решение о повторной продаже, перемаркировке или

повторном использовании может быть принято только после специального анализа, проведенного подразделением контроля качества в соответствии с утвержденной процедурой. При этом необходимо учитывать характер продукции, ее предысторию и состояние, соблюдение специальных условий хранения и время, прошедшее с даты выпуска. При любых сомнениях в отношении качества продукции не допускается ее повторное использование или повторный выпуск, но допускается ее химическая переработка с целью регенерации активных ингредиентов. Все выполняемые действия должны быть оформлены документально.

Контроль качества (глава 6)

Принцип

202. Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, инструкций и других документов, организацию работы, документальное оформление и выдачу разрешений на выпуск. Цель контроля качества - не допустить к использованию или реализации материалы или продукцию, не удовлетворяющие установленным требованиям. Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен сопровождать принятие всех решений, касающихся качества продукции. Основопологающим принципом для удовлетворительной работы подразделения контроля качества считается его независимость от производственных подразделений (пункты 5-23 настоящих Правил).

Общие требования

203. (6.1) В структуре каждого производителя должно быть подразделение контроля качества, независимое от других подразделений. Руководитель этого подразделения должен иметь соответствующую квалификацию и опыт работы, в его подчинении должны находиться одна или несколько контрольных лабораторий. Подразделение должно быть обеспечено достаточными ресурсами, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

204. (6.2) Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества изложены в пунктах 24-45 настоящих Правил. На подразделение контроля качества могут быть возложены иные обязанности, в том числе разработка, валидация и внедрение всех процедур по контролю качества, хранение контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и продукции, обеспечение правильной маркировки упаковок с исходным сырьем и продукцией, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании претензий в отношении качества продукции. Указанные обязанности должны выполняться в соответствии с утвержденными процедурами и при необходимости оформляться документально.

205. (6.3) При оценке качества готовой продукции должны рассматриваться все соответствующие факторы, включая условия производства, результаты контроля в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки готовой продукции.

206. (6.4) Персонал подразделения контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения необходимых исследований.

Правила надлежащего лабораторного контроля качества

207. (6.5) Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны соответствовать общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества, установленным пунктами 46-91 настоящих Правил.

208. (6.6) Персонал, помещения и оборудование лабораторий должны соответствовать виду и объему производства. В отдельных случаях допускается использование сторонних лабораторий при условии выполнения ими требований, изложенных в пунктах 237-255 настоящих Правил, и внесения соответствующих записей в документы по контролю качества.

Документация

209. (6.7) Документация контрольных лабораторий должна соответствовать требованиям, изложенным в пунктах 92-134 настоящих Правил. Важная часть этой документации относится к контролю качества.

210. В подразделении контроля качества должна быть легко доступна следующая документация:

- спецификации; процедуры отбора проб;
- методики и документы по проведенным испытаниям (в том числе аналитические операционные листы и (или) лабораторные журналы);
- аналитические отчеты и (или) документы, подтверждающие качество;
- результаты мониторинга производственной среды, где требуется;
- протоколы валидации методик испытаний, где применимо;
- процедуры и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования.

211. (6.8) Любая документация по контролю качества, относящаяся к записям по производству серий продукции, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности серии и в течение не менее пяти лет после оценки соответствия серии уполномоченным лицом в установленном порядке (подпункт "в" пункта 28 настоящих Правил). 212. (6.9) Для некоторых видов данных (например, результатов аналитических испытаний, выхода готовой продукции,

параметров производственной среды) рекомендуется хранить записи в виде, позволяющем оценивать тенденции изменения параметров.

213. (6.10) В дополнение к информации, являющейся частью досье на серию, должны сохраняться и быть легкодоступными другие исходные данные, такие как лабораторные журналы и (или) записи.

Отбор проб

214. (6.11) Производитель должен осуществлять отбор проб в соответствии с утвержденными процедурами, которые определяют:

- способ отбора пробы;
- используемое оборудование;
- количество образца, которое должно быть отобрано;
- процедуры по разделению отобранного образца на части (при необходимости);
- тип и состояние тары, используемой для отбора пробы;
- идентификацию тары с отобранными пробами и тары, из которой были отобраны пробы;
- любые особые меры предосторожности, которые необходимо соблюдать, особенно при отборе образцов стерильных и вредных веществ;
- условия хранения;
- процедуры по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

215. (6.12) Отобранные контрольные образцы должны представлять собой представительную выборку серии исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции. Могут быть также отобраны дополнительные образцы для мониторинга наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания).

216. (6.13) На этикетке тары с отобранными образцами должны быть указаны ее содержимое, номер серии, дата отбора проб, а также обозначение упаковки, из которой эти пробы были отобраны.

217. (6.14) Дополнительные требования в отношении контрольных и архивных образцов приведены в Приложении N 18 к настоящим Правилам.

Проведение испытаний

218. (6.15) Методики контроля качества должны быть валидированы. Все испытания, приведенные в регистрационном досье, должны быть проведены в соответствии с утвержденными методиками.

219. (6.16) Полученные результаты испытаний должны быть документально оформлены и проверены для гарантии их соответствия друг другу. Все расчеты должны тщательно проверяться.

220. (6.17) Проводимые испытания должны регистрироваться с указанием в документах, в том числе следующих данных:

- а) (а) наименование исходного сырья, упаковочных материалов или продукции и при необходимости лекарственной формы;

- б) (b) номер серии, присвоенный при приемке, и, где применимо, номер серии производителя, а также наименование производителя и (или) поставщика;
- в) (c) ссылка на соответствующие спецификации и процедуры испытаний;
- г) (d) результаты испытаний, в том числе наблюдения, вычисления, и ссылки на все документы, содержащие результаты проведенных анализов;
- д) (e) даты проведения испытаний;
- е) (f) фамилии и инициалы лиц, проводивших испытание;
- ж) (g) фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и результаты вычислений, где применимо;
- з) (h) однозначное заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другое решение о статусе продукции), дата и подпись ответственного лица.

221. (6.18) Все операции по контролю в процессе производства, включая те, которые выполняются в производственной зоне производственным персоналом, необходимо осуществлять в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества, а их результаты должны быть оформлены документально.

222. (6.19) Особое внимание необходимо уделять качеству лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их приготовление и подготовка должны соответствовать требованиям утвержденных инструкций.

223. (6.20) Лабораторные растворы реактивов должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На этикетке должен быть указан срок годности нестабильных реактивов и питательных сред и специфические условия их хранения. Для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент.

224. (6.21) При необходимости на таре следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов), с соответствующими инструкциями по его использованию и хранению. В некоторых случаях после получения или перед использованием реактива может возникнуть необходимость проведения его испытания на идентичность и (или) другого испытания.

225. (6.22) Животные, используемые для контроля компонентов, исходного сырья или продукции, должны при необходимости помещаться в карантин перед началом работы с ними. Уход за животными и их контроль должны быть организованы таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для использования по назначению. Животные должны быть маркированы, а данные о предшествующей работе с ними должны быть оформлены документально.

Программа последующего изучения стабильности

226. (6.23) После выпуска в обращение необходимо проводить мониторинг стабильности лекарственного препарата в соответствии с программой, которая позволит выявить какие-либо проблемы со стабильностью лекарственного препарата данного состава в потребительской упаковке (например, изменения содержания примесей или профиля растворения).

227. (6.24) Целью программы последующего изучения стабильности является мониторинг лекарственного препарата в течение всего срока годности и определение того, что он соответствует своей спецификации при соблюдении условий хранения, указанных в маркировке.

228. (6.25) Вышеуказанные требования относятся, главным образом, к готовым лекарственным препаратам в потребительской упаковке, но необходимо также включить в программу последующего изучения стабильности нерасфасованную продукцию. В частности, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время до упаковки и (или) передачи с производственного участка на участок упаковки, необходимо изучить и оценить влияние этого фактора на стабильность готовой продукции при соответствующих параметрах окружающей среды. Указанное требование применяется также к промежуточной продукции, которая хранится и используется в течение длительного периода. Исследование стабильности лекарственного препарата, который готовится непосредственно перед применением, проводят при разработке лекарственного препарата. Включение таких лекарственных препаратов в программу последующего изучения стабильности не требуется. Однако, если применимо, может проводиться последующее изучение стабильности такого препарата.

229. (6.26) Программа последующего изучения стабильности должна быть оформлена документально в соответствии с требованиями, установленными пунктами 92–134 настоящих Правил, а результаты работы оформлены в виде отчета. Оборудование, используемое для изучения стабильности (в частности, климатические камеры), должно быть квалифицировано и должно обслуживаться в соответствии с требованиями, установленными пунктами 46–91 настоящих Правил и Приложением N 15 к настоящим Правилам.

230. (6.27) Отчет о работе по программе последующего изучения стабильности должен включать в себя весь период до истечения срока годности продукции и содержать, в частности, следующие данные:

- номер(а) серии(й) для различных дозировок и разных размеров серий, где применимо;
- данные о физических, химических, микробиологических и биологических методах испытаний;
- критерии приемлемости;
- ссылки на методы испытаний;

- описание вида упаковки;
- периодичность испытаний (точки контроля во времени);
- описание условий хранения (необходимо использовать стандартизированные в нормативных правовых актах Российской Федерации условия для длительного испытания стабильности, соответствующие данным регистрационного досье);
- другие необходимые показатели, специфические для данного лекарственного препарата.

231. (6.28) Отчет о работе по программе последующего изучения стабильности может отличаться от отчета о первоначальном длительном испытании стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии обоснования и документального оформления в отчете (в том числе отличия в периодичности испытаний).

232. (6.29) Число серий и периодичность испытаний должны обеспечивать достаточный объем данных для проведения анализа тенденций изменения. В программу последующего изучения ежегодно должна включаться, как минимум, одна серия произведенного лекарственного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки. Исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии данного лекарственного препарата, если иное не будет обосновано производителем. Для лекарственных препаратов, последующее изучение стабильности которых требует использования животных и не существует альтернативных валидированных методик, периодичность контроля может быть установлена на основании оценки рисков. Могут использоваться рамочные или матричные структуры при документальном оформлении, если их пригодность соответствующим образом научно обоснована.

233. (6.30) В некоторых случаях в последующее изучение стабильности должны включаться дополнительные серии. В частности, последующее изучение стабильности необходимо проводить после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковки. Это же относится и к любым операциям по повторной обработке, переработке или регенерации.

234. (6.31) Результаты последующего изучения стабильности должны быть доступны ответственному персоналу и особенно уполномоченному(ым) лицу (лицам). Если последующее изучение стабильности осуществляется не на месте производства нерасфасованной или готовой продукции, то между участвующими сторонами должно быть оформлено соответствующее соглашение. Результаты последующего изучения стабильности должны находиться на месте производства для представления уполномоченному федеральному органу исполнительной власти.

235. (6.32) Производитель должен анализировать случаи выхода за пределы спецификации и существенные нетипичные тенденции.

Любой подтвержденный выход за пределы спецификации или существенные негативные тенденции должны доводиться до сведения уполномоченного федерального органа исполнительной власти. В соответствии с требованиями, установленными пунктами 256-272 настоящих Правил, а также при консультации с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти следует рассмотреть возможные действия в отношении серий, находящихся на рынке.

236. (6.33) Заключение по изучению стабильности, в том числе промежуточные выводы, должны оформляться документально. Данные по стабильности следует подвергать периодическому обзору.

Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг) (глава 7)

Принцип

237. Любая деятельность, на которую распространяются настоящие Правила и которая передана другой (сторонней) организации (передана на аутсорсинг), надлежащим образом определяется, согласовывается и контролируется во избежание разночтений, способных привести к неудовлетворительному качеству продукции или выполняемых работ. Договор между заказчиком и исполнителем заключается с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон и предусматривает порядок действий и ответственность уполномоченного лица за выдачу разрешения на выпуск каждой серии продукции.

238. Требования, установленные пунктами 237-255 настоящих Правил, не отменяют соответствующих обязанностей производителей по формированию регистрационного досье и необходимости наличия лицензии на производство лекарственных средств. Они не устанавливают ответственность исполнителя и заказчика перед потребителем, которая определена иными нормативными правовыми актами Российской Федерации.

Общие требования и рекомендации

239. (7.1) В договор, по которому осуществляется передача деятельности на аутсорсинг, рекомендуется включать указания на продукцию, работы или услуги, осуществление которых передается на аутсорсинг, а также все связанные с такой деятельностью технические и иные соглашения к договору.

240. (7.2) Договор, по которому осуществляется передача деятельности на аутсорсинг, а также все предложенные изменения технических или иных соглашений должны соответствовать законодательству Российской Федерации и регистрационному досье на соответствующую продукцию.

241. (7.3) Если юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, и производитель не являются одной организацией, то между ними должны быть заключены соответствующие

щие соглашения с учетом положений, установленных пунктами 237–255 настоящих Правил.

Заказчик

242. (7.4) Фармацевтическая система качества заказчика должна включать в себя контроль и проверку любой деятельности, переданной на аутсорсинг. Заказчик гарантирует проведение контроля деятельности, переданной на аутсорсинг. Этот контроль должен включать принципы управления рисками для качества и учитывать нижеприведенные положения.

243. (7.5) До передачи деятельности на аутсорсинг заказчик должен убедиться в правоспособности исполнителя (в том числе в наличии у него необходимой в соответствии с законодательством Российской Федерации лицензии), в его компетентности и наличии у него возможности выполнить обязательства по договору надлежащим образом в соответствии с требованиями настоящих Правил. Рекомендуется также включать в договор положения, обеспечивающие выполнение требований настоящих Правил.

244. (7.6) Заказчик должен предоставить исполнителю всю информацию и сведения, необходимые для надлежащего исполнения предусмотренных договором обязательств в соответствии с законодательством Российской Федерации и регистрационным досье. Заказчик должен гарантировать, что исполнитель полностью осведомлен обо всех факторах, связанных с продукцией или деятельностью, передаваемой на аутсорсинг, которые могут представлять опасность для его помещений, оборудования, персонала, исходного сырья или другой продукции.

245. (7.7) Заказчик должен контролировать и проверять действия исполнителя, а также внедрение исполнителем любого необходимого улучшения.

246. (7.8) Заказчик является ответственным за проверку и оценку записей и результатов, связанных с деятельностью, переданной на аутсорсинг. Заказчик должен убедиться самостоятельно или на основании подтверждения уполномоченного лица исполнителя, что вся продукция и материалы, поставленные ему исполнителем, были произведены в соответствии с настоящими Правилами и регистрационным досье.

Исполнитель

247. (7.9) Исполнитель должен иметь необходимые знания, опыт и компетентный персонал, а также располагать соответствующими помещениями, оборудованием для надлежащего исполнения обязательств по договору.

248. (7.10) Исполнитель должен удостовериться, что вся предоставленная ему продукция, исходное сырье, упаковочные материалы и сведения пригодны для использования по назначению. 249. (7.11) Исполнитель не должен передавать третьей стороне работы или

услуги, порученные ему по договору, без предварительного рассмотрения и согласования с заказчиком. При заключении соглашения между исполнителем и третьей стороной должна быть обеспечена гарантия того, что информация, включая сведения об оценке соответствия третьей стороны, предоставляется таким же образом, как между первоначальными заказчиком и исполнителем.

250. (7.12) Исполнитель не должен производить несанкционированные изменения, выходящие за рамки договора, поскольку это может неблагоприятно повлиять на качество работ, проводимых для заказчика.

251. (7.13) Исполнитель должен понимать, что работы, передаваемые на аутсорсинг, включая проведение анализа по договору, проверяются уполномоченными федеральными органами исполнительной власти.

Договор

252. (7.14) Между заказчиком и исполнителем должен быть заключен договор, в котором рекомендуется определить их взаимные обязательства и процедуры передачи информации, связанные с деятельностью, передаваемой на аутсорсинг. Технические аспекты договора должны составляться лицами, имеющими соответствующие знания, связанные с деятельностью, передаваемой на аутсорсинг, и настоящими Правилами. Согласованные сторонами условия договора и все связанные с договором технические и иные соглашения, должны соответствовать законодательству Российской Федерации и регистрационному досье.

253. (7.15) В договоре рекомендуется указывать, какая из сторон отвечает за каждый этап деятельности, передаваемой на аутсорсинг (например, управление знаниями, перенос технологии, обеспечение цепи поставок, заключение договора с третьей стороной, закупку исходного сырья, материалов и их качество, проведение испытаний и выдачу разрешения на использование исходного сырья и упаковочных материалов, проведение производства и контроля качества (включая контроль в процессе производства, отбор образцов и их анализ).

254. (7.16) Все записи, связанные с деятельностью, передаваемой на аутсорсинг, например, записи производства, анализа и реализации продукции, а также соответствующие контрольные образцы должны храниться у заказчика, или заказчик должен иметь к ним доступ. Любые записи, относящиеся к оценке качества продукции, в случае предъявления претензий, предполагаемого несоответствия требованиям или при расследовании в случае предположения о фальсификации продукции должны быть доступны заказчику и точно определены в его соответствующих процедурах.

255. (7.17) В договоре рекомендуется предусматривать право заказчика на аудит передаваемой на аутсорсинг деятельности, которая

выполняется исполнителем или взаимно согласованной третьей стороной.

Претензии и отзыв продукции (глава 8)

Принцип

256. Все претензии и информация, касающиеся потенциально недоброкачественных лекарственных средств, тщательно расследуются в соответствии с утвержденными процедурами. Производитель имеет систему быстрого и эффективного отзыва с рынка продукции с выявленными или предполагаемыми нарушениями качества.

Претензии

257. (8.1) Производитель должен назначить работника, ответственного за рассмотрение претензий и принятие решений, имеющего право привлекать необходимый персонал. Если этот работник не является уполномоченным лицом, то уполномоченное лицо должно быть поставлено в известность обо всех фактах предъявления претензий, расследований и отзывов продукции.

258. (8.2) Действия по рассмотрению претензий на потенциально недоброкачественные лекарственные средства и по принятию решения об отзыве продукции должны быть изложены в соответствующих утвержденных процедурах.

259. (8.3) Любая претензия по качеству продукции должна быть зарегистрирована с указанием исходных данных и тщательно расследована. К этой работе, как правило, следует привлекать лицо, ответственное за контроль качества продукции.

260. (8.4) Если обнаружено или подозревается несоответствие качества какой-либо серии продукции установленным требованиям, необходимо принять решение о проверке аналогичных серий, а также тех серий, которые могут включать продукты, полученные при переработке недоброкачественной серии.

261. (8.5) Решения и меры, принятые по результатам рассмотрения любой претензии, должны быть зарегистрированы и включены в соответствующее досье на серию.

262. (8.6) Записи рассмотрения претензий должны регулярно анализироваться с целью выявления специфических и повторяющихся факторов, которые требуют особого внимания и могут привести к отзыву продукции.

263. (8.7) Особое внимание необходимо уделять оценке того, является ли причиной претензии фальсификация продукции.

264. (8.8) В случае если производитель предпринимает действия, являющиеся следствием возможных ошибок в производстве, ухудшения качества продукции, выявления фальсифицированной продукции или других серьезных проблем, связанных с качеством продукции, должен быть проинформирован соответствующий уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.

Отзыв продукции

265. (8.9) Производитель должен назначить работника, ответственного за своевременный отзыв продукции с рынка, имеющего право привлекать необходимый персонал. Как правило, этот работник должен быть независимым от подразделений реализации и маркетинга. Если этот работник не является уполномоченным лицом, то уполномоченное лицо должно быть осведомлено обо всех фактах отзыва продукции.

266. (8.10) Порядок отзыва продукции должен быть регламентирован утвержденной процедурой, которую следует регулярно проверять и при необходимости пересматривать.

267. (8.11) Отзыв продукции должен осуществляться оперативно и в любое время.

268. (8.12) Компетентные органы всех стран, куда была направлена продукция, должны быть немедленно информированы о принятии решения об отзыве продукции в связи с подозрением или обнаружением несоответствия ее качества.

269. (8.13) Записи по отгрузке должны быть доступны лицу (лицам), ответственному(ым) за отзыв продукции, и содержать достаточную информацию об организациях оптовой торговли лекарственными средствами и прямых заказчиках (адреса, номера телефонов и (или) факсов в рабочее и в нерабочее время, номера серий и объемы поставок), включая экспортные поставки и поставки образцов лекарственных средств.

270. (8.14) Отозванную продукцию необходимо промаркировать и хранить отдельно в безопасной зоне вплоть до принятия решения о ее дальнейшем использовании или уничтожении.

271. (8.15) Последовательность действий при отзыве продукции должна быть оформлена документально. Окончательный отчет должен содержать материальный баланс между количеством поставленной и возвращенной продукции.

272. (8.16) Эффективность мероприятий по отзыву продукции должна регулярно анализироваться.

Самоинспекция (глава 9)

Принцип

273. Самоинспекция проводится с целью проверки выполнения производителем требований настоящих Правил и предложения необходимых корректирующих действий.

274 (9.1) Вопросы, касающиеся персонала, помещений, оборудования, документации, технологического процесса, контроля качества, реализации лекарственных средств, мероприятий по работе с претензиями, отзывов продукции, а также деятельности по проведению самоинспекций, должны регулярно анализироваться в соответствии с заранее утвержденной программой по определенному графику

для проверки их соответствия принципам фармацевтической системы качества.

275. (9.2) Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенными квалифицированными лицами, состоящими в штате производителя. При необходимости может быть проведен независимый аудит производителя экспертами сторонних организаций.

276. (9.3) Результаты самоинспекций должны быть оформлены документально. Отчеты, составленные по результатам самоинспекций, должны включать в себя всю полученную информацию и необходимые корректирующие действия (где применимо). Действия, предпринимаемые по результатам проведенных самоинспекций, также следует оформлять документально.

2.2. ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ СУБСТАНЦИЯМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМ В КАЧЕСТВЕ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ

Вторая часть Правил регламентирует основные требования к активным фармацевтическим субстанциям (АФС), используемых в качестве исходного сырья и имеет сложную структуру. Разделы 1 и 2 представлены в пособии в полном объеме, с остальными разделами можно работать в Интернете.

Вторая часть Правил «Основные требования к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья» имеет следующую структуру:

1. Введение.
2. Управление качеством.
3. Персонал.
4. Здания и помещения
5. Технологическое оборудование.
6. Документация и записи.
7. Работа с исходным сырьем.
8. Технологический процесс и контроль в процессе производства.
9. Упаковка и идентифицирующая маркировка фармацевтических субстанций и промежуточной продукции.
10. Хранение и реализация.
11. Лабораторный контроль.
12. Валидация.
13. Контроль изменений.
14. Отклонение и повторное использование материалов.
15. Претензии и отзывы.
16. Производство по договору (включая лаборатории).
17. Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку.

18. Специальное руководство по фармацевтическим субстанциям, производимым путем культивирования клеток или ферментации.

19. Фармацевтические субстанции, предназначенные для проведения клинических исследований.

20. Термины и определения.

Введение (1)

277. Юридические лица, на имя которых выданы регистрационные удостоверения, и производители должны использовать в качестве исходного сырья только те фармацевтические субстанции, которые произведены с соблюдением настоящих Правил.

Цель (1.1)

278. Настоящая глава устанавливает требования, касающиеся надлежащего производства фармацевтических субстанций с соответствующей системой управления качеством. Она также предназначена для целей обеспечения качества и чистоты действующих веществ в соответствии с предъявляемыми к ним требованиями.

279. В настоящей главе термин «производство» включает в себя все виды операций с фармацевтическими субстанциями: приемку материалов, производство, упаковку, переупаковку, маркировку, перемаркировку, контроль качества, выдачу разрешения на выпуск, хранение и реализацию, а также соответствующие меры контроля. Требования, установленные настоящей главой, являются обязательными, если Приложениями к настоящим Правилам не установлены иные требования, подлежащие применению в соответствующих случаях, а также если соблюдение указанных требований не может быть заменено альтернативными действиями, обеспечивающими по крайней мере, эквивалентный уровень качества продукции.

280. Настоящие Правила не устанавливают требования, предъявляемые при регистрации фармацевтических субстанций. Производитель обязан выполнять все требования, установленные при включении фармацевтических субстанций в государственный реестр лекарственных средств.

Область применения (1.2)

281. Настоящая глава устанавливает требования к производству фармацевтических субстанций, используемых в производстве лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения, в том числе к производству фармацевтических субстанций, получаемых с использованием донорской крови или плазмы в качестве исходного сырья. Она применяется ко всем исходным действующим веществам совместно с Приложениями NN 2-7 к настоящим Правилам, где содержатся дополнительные требования для определенных видов действующих веществ.

282. Пункты 622-644 настоящих Правил содержат требования, которые распространяются только на производство фармацевтических

субстанций, используемых для получения лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований.

283. К производству стерильных фармацевтических субстанций требования настоящей главы применимы только до стадии стерилизации.

284. Настоящая глава не распространяется на процессы стерилизации и производства стерильных фармацевтических субстанций в асептических условиях. Такие процессы должны проводиться в соответствии с принципами настоящих Правил, требованиями, изложенными в Приложении N 1 к настоящим Правилам, а также в иных нормативных правовых актах Российской Федерации.

285. Настоящая глава не распространяется на цельную донорскую кровь и плазму, поскольку требования по взятию и испытанию крови определяются соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации, а также на нерасфасованные лекарственные препараты («ангро», «ин балк»). Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования для обеспечения качества при производстве лекарственных средств для ветеринарного применения против эктопаразитов, такие требования должны соблюдаться.

286. Исходное сырье для производства фармацевтических субстанций – это исходное сырье, промежуточные продукты или другие фармацевтические субстанции, которые используют в производстве фармацевтических субстанций и которые как важный структурный фрагмент вводят в структуру фармацевтической субстанции. Исходное сырье для производства фармацевтических субстанций может приобретаться по договору у одного или нескольких поставщиков либо производиться самостоятельно. Исходное сырье для производства фармацевтических субстанций, как правило, имеет установленные химические свойства и структуру.

287. Производитель должен определить и документально обосновать стадию, с которой должно начинаться производство фармацевтической субстанции. Для процессов синтеза эта стадия определяется как стадия ввода в технологический процесс исходного сырья для производства фармацевтических субстанций. Для других процессов (например, для ферментации, экстракции, очистки) данную стадию определяют с учетом конкретных особенностей производства. В таблице 4 приведены требования относительно момента, когда обычно вводят в процесс исходное сырье для производства фармацевтических субстанций. Начиная с этой стадии, на данные промежуточные продукты и (или) стадии производства фармацевтических субстанций распространяются требования настоящей главы. Они включают в себя валидацию критических стадий производственного процесса, оказывающих влияние на качество фармацевтических субстанций. В то же время выбор производителем стадии технологического процесса для прове-

дения валидации не обязательно означает, что эта стадия является критической. Требования настоящей главы распространяются, как правило, на стадии, выделенные в таблице 4. Это не означает, что в процессе производства должны выполняться все стадии, указанные в данной таблице. Строгость следования требованиям настоящей главы должна возрастать от ранних стадий производства фармацевтических субстанций к завершающим стадиям технологического процесса, очистки и упаковки. Обработку физическими методами фармацевтических субстанций, такую как грануляция, покрытие оболочкой или физическое изменение размера частиц (например, грубый и тонкий помол), следует проводить, по крайней мере, в соответствии с требованиями настоящих Правил. Настоящая глава не применяется к стадиям, которые предшествуют введению в процесс веществ, определенных как исходное сырье для производства фармацевтических субстанций.

Таблица 4

Применение Правил к производству фармацевтических субстанций

Тип производства	Стадии производства ФС, на которые распространяется данный стандарт				
1	2				
Химический производство	Производство исходного сырья для ФС	Введение в процесс исходного сырья для производства ФС	Производство промежуточного продукта (ов)	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
ФС, получаемые из сырья животного происхождения	Сбор органов, жидкости или тканей	Резка, смешивание и/или первоначальная обработка	Введение в процесс исходного сырья для производства ФС	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
ФС, получаемые из сырья растительного происхождения	Сбор растений	Резка и первичная экстракция	Введение в процесс исходного сырья для производства ФС	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
Растительные экстракты, используемые в качестве ФС	Сбор растений	Резка и первичная экстракция	-	Дальнейшая экстракция	Обработка физическими методами и упаковка

1	2				
ФС, состоящие из размельченных или растертых в порошок растений	Сбор растений и/или культивирование и сбор	Резка и/или измельчение	-	-	Обработка физическими методами и упаковка
Биотехнология: ферментация и/или культивирование клеток	Создание главного и рабочего банков клеток	Поддержание рабочего банка клеток	Культура клеток и/или ферментация	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
"Классическая" ферментация для производства ФС	Создание банка клеток	Поддержание банка клеток	Ввод клеток в процесс ферментации	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
УСИЛЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ →					

288. В настоящей главе используется термин «фармацевтическая субстанция» (ФС), который следует рассматривать как взаимозаменяемый с термином «активный фармацевтический ингредиент» (АФИ). Термины, употребляемые в настоящей главе, и определения обозначенных ими понятий (которые приведены в пункте 645 настоящих Правил) используются только для целей настоящей главы.

Управление качеством (2)

Принципы (2.1)

289. (2.10) Ответственность за качество должен нести весь персонал, занятый в производстве.

290. (2.11) Каждый производитель должен разработать, документально оформить и внедрить эффективную систему управления качеством при участии руководящего и производственного персонала.

291. (2.12) Система управления качеством должна охватывать организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также деятельность, необходимую для обеспечения гарантии соответствия ФС всем требованиям соответствующих спецификаций в отношении качества и чистоты. Производитель должен определить и документально оформить все виды деятельности, имеющие отношение к качеству.

292. (2.13) У производителя должны быть созданы подразделения, выполняющие функции обеспечения и контроля качества, которые должны быть независимыми от производственного подразделения. Указанные функции могут выполняться либо отдельными подразделениями обеспечения и контроля качества, либо могут быть возложены на одно лицо или группу лиц в зависимости от размеров и структуры организации.

293. (2.14) Необходимо точно определить лиц, уполномоченных выдавать разрешение на выпуск промежуточной продукции и ФС.

294. (2.15) Все действия, имеющие отношение к качеству, должны оформляться документально непосредственно при их выполнении.

295. (2.16) Любое отклонение от установленных процедур должно оформляться документально и обосновываться. Необходимо проводить расследование критических отклонений, а также оформлять документально такое расследование и сделанные выводы.

296. (2.17) Исходное сырье для производства фармацевтических субстанций и материалы не могут быть разрешены к выпуску или использованы до получения удовлетворительного заключения по результатам оценки, проведенной подразделением (подразделениями) качества, если у производителя отсутствуют соответствующие системы, разрешающие такое использование (например, выпуск в статусе карантина, как описано в пункте 472 настоящих Правил, либо использование исходного сырья или промежуточной продукции, оценка качества которых еще не завершена).

297. (2.18) Производитель должен разработать процедуры своевременного оповещения руководящего персонала об инспекциях уполномоченного федерального органа исполнительной власти, недостатках в отношении соблюдения требований настоящих Правил, дефектах продукции и о принятии соответствующих мер (например, о рассмотрении претензий в отношении качества, об отзывах продукции, о действиях уполномоченного федерального органа исполнительной власти).

298. (2.19) Для достижения цели управления качеством должна быть внедрена всесторонне разработанная и правильно функционирующая система качества, включающая в себя организацию работы по настоящим Правилам, в том числе контроль качества и систему управления рисками для качества.

Система управления рисками для качества (2.2)

299. (2.20) Управление рисками для качества является систематическим процессом оценки, контроля, передачи информации и обзора рисков для качества ФС. Этот процесс можно осуществлять как перспективно, так и ретроспективно.

300. (2.21) Система управления рисками для качества должна гарантировать, что:

- оценка рисков базируется на научных знаниях, опыте производства и, в конечном счете, связана с защитой пациента путем обмена информацией с приобретателем ФС;
- уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соизмерим с уровнем рисков.

Обязанности подразделения (подразделений) качества (2.3)

301. (2.30) Подразделение (подразделения) качества должно (должны) быть вовлечено(ы) в решение всех вопросов, относящихся к качеству. 302. (2.31) Подразделение (подразделения) качества должно (должны) рассматривать и согласовывать все документы, имеющие отношение к качеству продукции.

303. (2.32) Основные обязанности независимого(ых) подразделения (подразделений) качества не подлежат передаче другим подразделениям. Эти обязанности должны быть документально оформлены и включать в себя, в частности, следующее:

а) (1) выдачу разрешения на выпуск или отклонение всех ФС, а также выдачу разрешения на выпуск или отклонение промежуточной продукции, предназначенной для использования вне сферы контроля производителя;

б) (2) создание системы выдачи разрешения на выпуск или отклонения исходного сырья, промежуточной продукции, упаковочных материалов и материалов для маркировки;

в) (3) проверку составленных записей по производству серии и документов лабораторного контроля в отношении критических стадий процесса перед выдачей разрешения на выпуск ФС;

г) (4) обеспечение расследования причин критических отклонений и их устранение;

д) (5) согласование или утверждение всех спецификаций и основных производственных инструкций;

е) (6) согласование или утверждение всех процедур, которые могут оказывать влияние на качество промежуточной продукции или ФС;

ж) (7) обеспечение проведения внутренних аудитов (самоинспекций);

з) (8) одобрение производителей промежуточной продукции и ФС, работающих по договору;

и) (9) утверждение изменений, которые потенциально могут повлиять на качество промежуточной продукции или ФС;

к) (10) проверку и утверждение протоколов и отчетов по валидации;

л) (11) обеспечение проведения расследования и принятия решений по претензиям, связанным с качеством;

м) (12) контроль своевременного выполнения технического обслуживания, калибровки и поверки критического оборудования;

н) (13) обеспечение соответствующих испытаний исходного сырья и материалов и документального оформления результатов;

- о) (14) обеспечение наличия данных о стабильности для подтверждения устанавливаемых дат проведения повторных испытаний или истечения сроков годности, а также условий хранения ФС и (или) промежуточной продукции в тех случаях, когда это целесообразно;
- п) (15) проведение обзоров качества продукции (пункты 307-308 настоящих Правил).

Обязанности по производственной деятельности (2.4)

304. Обязанности по производственной деятельности должны быть документально оформлены и включать в себя, в частности, следующее:

- а) (1) разработку, пересмотр, утверждение и распределение инструкций по производству промежуточной продукции или ФС в соответствии с утвержденной процедурой;
- б) (2) производство ФС и при необходимости промежуточной продукции в соответствии с заранее утвержденными инструкциями;
- в) (3) рассмотрение всех записей по производству серии продукции и подтверждение полноты их заполнения и подписания;
- г) (4) обеспечение обязательного документирования всех отклонений от процесса производства и проведения их оценки, а также расследования всех критических отклонений и документального оформления полученных выводов;
- д) (5) обеспечение чистоты производственных помещений и при необходимости их дезинфекции;
- е) (6) обеспечение выполнения необходимых калибровок, а также ведения и хранения записей;
- ж) (7) обеспечение обслуживания помещений и оборудования, а также ведения и хранения записей;
- з) (8) обеспечение проверки и согласования протоколов валидации и отчетов;
- и) (9) оценку предлагаемых изменений в отношении продукции, процесса или оборудования;
- к) (10) обеспечение квалификации новых и при необходимости модернизированных помещений и оборудования.

Внутренние аудиты (самоинспекция) (2.5)

305. (2.50) Для подтверждения соответствия производства ФС требованиям настоящих Правил производитель должен регулярно проводить внутренние аудиты согласно утвержденному графику.

306. (2.51) Результаты внутреннего аудита и последующие корректирующие действия необходимо документально оформлять и доводить до сведения руководящего персонала производителя. Согласованные корректирующие действия должны осуществляться своевременно и эффективно.

Обзор качества продукции (2.6)

307. (2.60) Для подтверждения постоянства процесса производства необходимо регулярно проводить обзор качества ФС. Такие обзоры

качества должны проводиться, как правило, ежегодно с последующим документальным оформлением. Они должны включать в себя, по крайней мере, следующее:

- обзор результатов контроля в процессе производства по критическим точкам и испытаний ФС по критическим параметрам;
- обзор всех серий, не соответствующих утвержденным спецификациям;
- обзор всех критических отклонений или несоответствий и связанных с ними расследований;
- обзор любых изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;
- обзор результатов программы изучения стабильности;
- обзор всех возвратов, претензий и отзывов, связанных с качеством;
- обзор достаточности корректирующих действий.

308. (2.61) Необходимо анализировать результаты указанного обзора и оценивать, следует ли предпринимать корректирующее действие или проводить повторную валидацию. Обоснование необходимости такого корректирующего действия должно быть оформлено документально. Согласованные корректирующие действия должны осуществляться своевременно и эффективно.

2.3. ПРИЛОЖЕНИЯ. ПРОИЗВОДСТВО СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Приложения Правил включают:

1. Производство стерильных лекарственных средств
2. Производство биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.
3. Производство радиофармацевтических лекарственных средств.
4. Особенности производства лекарственных средств для ветеринарного применения (кроме иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения).
5. Особенности производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения.
6. Производство медицинских газов.
7. Производство лекарственных растительных препаратов.
8. Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов.
9. Производство жидкостей, кремов и мазей.
10. Производство дозированных аэрозольных лекарственных препаратов под давлением для ингаляций.
11. Компьютеризированные системы.

12. Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов.
13. Лекарственные препараты для клинических исследований.
14. Производство лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы.
15. Квалификация и валидация.
16. Подтверждение уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска.
17. Выпуск по параметрам.
18. Контрольные и архивные образцы.

Одним из наиболее значимых для фармацевтического производства приложений считается приложение 1. Производство стерильных лекарственных средств.

Производство стерильных лекарственных средств

I. Принцип

1. К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. Указанные положения зависят от квалификации производственного персонала, его обучения и отношения к работе. Для обеспечения качества при производстве стерильных препаратов необходимо придерживаться тщательно разработанных и валидированных способов производства и процедур. Конечная стадия производства или контроль готовой продукции не являются единственным средством обеспечения стерильности или других показателей качества продукции.

2. Детальные методы определения чистоты воздуха, поверхностей и других объектов мониторинга по микроорганизмам и частицам определены нормативными правовыми актами Российской Федерации.

II. Общие требования

3. (1) Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и (или) поступление оборудования, исходного сырья и упаковочных материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. В чистых помещениях (зонах) должен поддерживаться уровень чистоты, отвечающий соответствующему уровню чистоты, в них необходимо подавать воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

4. (2) Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению должны осуществляться в отдельных зонах (помещениях) внутри чистой зоны (помещения). Технологические операции делятся на две категории: первая, когда продукцию подвергают финишной стерилизации (в первичной упаковке), и вторая, когда операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях.

5. (3) Чистые зоны (помещения) для производства стерильной продукции классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками производственной среды. Каждая производственная операция требует определенного уровня чистоты производственной среды в эксплуатируемом состоянии с целью сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукта или обрабатываемого исходного сырья и материалов.

6. Для обеспечения соответствия требованиям в «эксплуатируемом» состоянии, чистые зоны (помещения) должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в «оснащенном» состоянии.

7. «Оснащенное» состояние - состояние, в котором чистое помещение построено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует.

8. «Эксплуатируемое» состояние - это состояние, при котором чистое помещение и технологическое оборудование функционируют в требуемом режиме с заданным количеством работающего персонала.

9. Требования к «оснащенному» и «эксплуатируемому» состояниям должны быть установлены для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

10. Чистые зоны (помещения) при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре класса: класс А - локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, в частности, зоны наполнения, укупорки, зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха должны обеспечивать равномерную скорость воздуха в диапазоне 0,36-0,54 м/с (нормативное значение) на рабочей поверхности, находящейся в открытой чистой зоне. Поддержание ламинарности должно быть доказано и провалидировано. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями; класс В - зона, непосредственно окружающая зону класса А, предназначенную для асептического приготовления и наполнения; классы С и D - чистые зоны для выполнения менее критичных стадий производства стерильной продукции.

III. Классификация чистых помещений и чистых зон

11. (4) Чистые помещения и чистые зоны классифицируются*. Подтверждение класса чистоты необходимо четко отделять от мониторинга производственной среды при проведении процесса. Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц для каждого класса приведена в таблице № 1.

Таблица №1

Зона	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц, равном или большем			
	В оснащённом состоянии		В эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Не регламентируется	Не регламентируется

12. (5) Для целей классификации в зонах класса А минимальный объем отбираемой пробы воздуха должен быть не менее 1 * для каждой точки отбора проб. Класс А соответствует классу ИСО 4.8 по показателю предельного количества частиц в воздухе размером * мкм. Класс В (в оснащённом состоянии) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 5 по количеству частиц обоих указанных размеров. Класс С (в оснащённом и эксплуатируемом состояниях) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 7 и ИСО 8 соответственно. Класс D (в оснащённом состоянии) по количеству аэрозольных частиц соответствует классу ИСО 8. Для подтверждения класса чистоты применяется методика*, в которой регламентированы как минимальное количество точек для отбора проб, так и объем пробы с учетом пределов данного класса для количества частиц наибольшего из указанных размеров, а также метод оценки полученных данных.

13. (6) Для подтверждения класса необходимо использовать портативные счетчики частиц с короткими трубками для отбора проб из-за относительно высокого уровня осаждения частиц размером * мкм в дистанционных системах для отбора проб с длинными трубками. В случае систем однонаправленного потока воздуха должны использоваться изокINETические насадки для отбора проб.

14. (7) Подтверждение класса в эксплуатируемом состоянии допустимо проводить во время работы или при моделировании рабочих операций, или при наполнении питательными средами, как того требует моделирование ситуации, при которой имитируются предельно допустимые параметры ведения технологического процесса при самых неблагоприятных факторах и условиях (далее - наихудший случай)**.

IV. Мониторинг чистых помещений и чистых зон

15. (8) Необходимо проводить текущий мониторинг чистых помещений и чистых зон в период их эксплуатации. Точки отбора проб для текущего мониторинга выбирают на основе анализа рисков и ре-

зультатов, полученных при классификации чистых помещений и (или) чистых зон.

16. (9) Для зон класса А мониторинг частиц должен проводиться непрерывно на всем протяжении критического процесса, включая сборку оборудования. При надлежащем обосновании исключение составляют процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность, в частности, живые организмы или радиологическая опасность. В таких случаях мониторинг следует осуществлять во время обычных операций по настройке оборудования до момента появления риска. Также необходимо проводить мониторинг во время моделирования операций. В зонах класса А мониторинг должен проводиться с такой частотой и при таком объеме отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать все вмешательства, случайные события и любые повреждения системы, а в случае выхода за предел предупреждения - поднять тревогу. Непосредственно в месте наполнения не всегда возможно продемонстрировать низкие уровни частиц размером * 5,0 мкм в процессе наполнения из-за образования частиц или капель из самого продукта.

17. (10) Рекомендуется, чтобы такая же система применялась для зон класса В, хотя частота отбора проб может быть меньшей. Важность системы мониторинга частиц должна быть определена эффективностью разделения между расположенными рядом зонами классов А и В. В зонах класса В мониторинг должен проводиться с такой частотой и соответствующим объемом отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать изменения уровня контаминации и любые ухудшения работы системы, а в случае выхода за уровень тревоги можно было бы принять экстренные меры.

18. (11) Системы мониторинга аэрозольных частиц могут состоять из независимых счетчиков частиц, из системы последовательно расположенных точек отбора проб, присоединенных трубопроводом к одному счетчику частиц, или объединять эти два подхода. При выборе систем контроля должны учитываться требования к размерам частиц. При использовании удаленных систем отбора проб необходимо учитывать длину трубок и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц в трубках. При выборе системы мониторинга необходимо также учитывать любой риск, исходящий от материалов, используемых в технологическом процессе, например, наличие живых микроорганизмов или радиоактивных лекарственных препаратов.

19. (12) При использовании автоматизированной системы текущего мониторинга объем проб зависит, как правило, от скорости отбора проб используемой системы. Объем проб при текущем мониторинге может отличаться от объема проб при проведении квалификации чистых помещений и чистых зон.

20. (13) В зонах класса А и В мониторинг концентрации частиц размером * мкм имеет особое значение, поскольку это является важным инструментом диагностики для раннего выявления несоответствия. Иногда показатели количества частиц размером * 5,0 мкм могут быть ошибочными из-за электронного шума, постороннего света, случайного стечения обстоятельств и прочих факторов. Однако если счетчик последовательно и систематически регистрирует малое число частиц, то это указывает на возможность контаминации, что требует расследования. Такие случаи могут заблаговременно указывать на неисправность системы вентиляции и кондиционирования, установки наполнения или свидетельствовать о нарушении правил во время наладки оборудования или его эксплуатации.

21. (14) Допустимое количество частиц для оснащенного состояния, указанное в таблице, должно достигаться после короткого периода очистки продолжительностью 15- 20 минут (нормативное значение) при отсутствии персонала после завершения работы.

22. (15) Мониторинг зон класса С и D в эксплуатируемом состоянии должен осуществляться в соответствии с принципами управления рисками для качества. Требования к уровню тревоги и уровню действия будут зависеть от характера выполняемых операций, однако в любом случае должно быть достигнуто рекомендованное значение "периода очистки".

23. (16) Другие показатели, такие как температура и относительная влажность, зависят от продукции и характера выполняемых операций. Эти параметры не должны влиять на установленные нормы чистоты.

24. (17) Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены в таблице № 2, а также в пунктах 35-42 настоящего Приложения.

Таблица № 2

Класс	Примеры операций для продукции, подлежащей финишной стерилизации (пункты 35-37 настоящего Приложения)
А	Наполнение продукции, которую нельзя подвергать риску контаминации
С	Приготовление растворов, которые нельзя подвергать риску контаминации. Наполнение продукции
D	Приготовление растворов и подготовка первичной упаковки, материалов для последующего наполнения

Класс	Примеры операций для приготовления в асептических условиях (пункты 38-42 настоящего Приложения)
А	Асептическое приготовление и наполнение
С	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Операции с материалами после мойки

25. (18) При выполнении асептических процессов необходимо постоянно проводить микробиологический мониторинг с использованием седиментационного и аспирационного методов отбора проб воздуха, отбора проб с поверхностей методом смывов тампоном и с использованием контактных пластин. Методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не должны наносить вред защите зоны. Результаты мониторинга должны учитываться при проведении обзора досье на серию для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций необходимо проводить мониторинг поверхностей и персонала. Также должен проводиться дополнительный микробиологический мониторинг вне технологического процесса, в частности, после валидации систем, очистки и дезинфекции.

26. (19) Рекомендуемые пределы при микробиологическом мониторинге чистых зон в эксплуатируемом состоянии приведены в таблице № 3.

Таблица № 3

Класс	Рекомендуемые пределы микробной контаминации (а)			
	В воздухе, КОЕ /м ³	Седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч ^{b)}	Контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	Отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Примечание:

(а) Приведены средние значения

(b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов

27. (20) По результатам мониторинга частиц и микроорганизмов должны быть установлены соответствующие пределы: уровень тревоги и уровень действия. В операционных процедурах должны быть описаны корректирующие

V. Изолирующая технология

28. (21) Использование изолирующей технологии сводит к минимуму вмешательство человека в производственных зонах, в результате чего значительно снижается риск микробной контаминации продукции, произведенной в асептических условиях, из производственной среды. Существует много типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и его комплектующие должны быть сконструированы таким образом, чтобы в соответствующей зоне обеспечива-

лось необходимое качество воздуха. Изоляторы, изготовленные из разных материалов, в большей или меньшей степени подвержены повреждению изоляции и разгерметизации. Передаточные устройства могут быть разными: от конструкций с одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем, включающих устройства для стерилизации.

29. (22) Передача материалов внутрь и наружу изолятора является одним из самых больших потенциальных источников контаминации. Обычно пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для проведения операций, представляющих высокие риски для качества продукции. В то же время допускается, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха.

30. (23) Требования к чистоте воздуха в среде, окружающей изолятор, зависят от конструкции изолятора и его назначения. Чистоту этой среды необходимо контролировать, и для асептического производства она должна соответствовать, по крайней мере, классу чистоты D.

31. (24) Изоляторы могут быть введены в эксплуатацию только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, в частности, качество воздуха внутри и снаружи изолятора, порядок дезинфекции изолятора, процессы передачи и целостность изолятора.

32. (25) Необходимо проводить непрерывный мониторинг, включающий в себя частые испытания герметичности изолятора и узлов "перчатки - рукава".

VI. Технология «выдувание - наполнение – герметизация»

33. (26) Устройство «выдувание – наполнение – герметизация» представляет собой устройство специальной конструкции, где в одном автоматическом комплексе в течение одного непрерывного технологического цикла из термопластичного гранулята формируются упаковки, которые наполняются продуктом и герметизируются. Устройство «выдувание - наполнение – герметизация», используемое в асептическом производстве и имеющее зону класса А с эффективным потоком воздуха, может быть установлено, по крайней мере, в зоне класса С при условии использования одежды, применяемой в зонах для классов А и (или) В. Производственная среда в оснащем состоянии должна соответствовать установленным нормативам по частицам и микроорганизмам, а в эксплуатируемом состоянии – только по микроорганизмам. Устройство «выдувание – наполнение – герметизация», используемое в производстве продукции, подлежащей финишной стерилизации, должно устанавливаться, по крайней мере, в зоне класса D.

34. (27) Учитывая особенности указанной технологии, необходимо обращать особое внимание на:

- конструкцию и квалификацию оборудования;
- валидацию и воспроизводимость процессов «очистка на месте» и «стерилизация на месте»;
- пространство чистого помещения, которое является производственной средой для размещенного там оборудования;
- обучение операторов и их одежду;
- действия в критической зоне оборудования, включая выполнение подсоединений и сборки в асептических условиях до начала наполнения действия в случае превышения этих пределов.

VII. Продукция, подвергаемая финишной стерилизации

35. (28) Подготовка компонентов первичной упаковки и других материалов и производство большинства видов продукции должны проводиться в производственной среде, по крайней мере, класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень рисков контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация представляет высокие или особенные риски для продукции (в частности, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов либо ее стерилизации предшествует длительный период времени, либо технологический процесс ведется по большей части в открытых емкостях), приготовление следует осуществлять в производственной среде класса C.

36. (29) Наполнение продуктами, подлежащими финишной стерилизации, должно проводиться в производственной среде, по крайней мере, класса C.

37. (30) При повышенном риске контаминации продукта от производственной среды, в частности, если операции наполнения проходят медленно или упаковки имеют широкое горло, или их необходимо держать открытыми более нескольких секунд до герметизации, наполнение должно проводиться в зоне класса A с окружающей средой, по крайней мере, класса C. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед финишной стерилизацией необходимо, как правило, осуществлять в производственной среде класса C.

VIII. Асептическое производство

38. (31) Операции с компонентами первичной упаковки и другими материалами после мойки должны проводиться в производственной среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и компонентов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, необходимо осуществлять в рабочей зоне класса A с производственной средой класса B.

39. (32) Приготовление растворов, которые в ходе технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, должно проводиться в производственной среде класса C. Если стерилизующая

фильтрация не проводится, то подготовка материалов и производство продукции должна осуществляться в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В. 40. (33) Обработку и наполнение продукции, приготовленной в асептических условиях, необходимо проводить в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В.

41. (34) Передачу (транспортировку) не окончательно закупоренных первичных упаковок с продукцией, например, лиофилизированной, до завершения процесса закупорки необходимо осуществлять или в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, или в герметичных передаточных контейнерах в производственной среде класса В.

42. (35) Приготовление и наполнение стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий необходимо осуществлять в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации.

IX. Персонал

43. (36) В чистых зонах допускается нахождение только минимально необходимого количества персонала, что особенно важно для асептического производства. Проверки и контрольные операции, при наличии возможности, следует проводить, находясь за пределами чистых зон.

44. (37) Весь персонал (в том числе персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен проходить регулярное обучение по вопросам надлежащего производства стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если существует необходимость того, чтобы посторонние лица, не прошедшие такого обучения (например, работающие по договору строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то указанные лица должны пройти подробный инструктаж и за ними должно быть установлено строгое наблюдение.

45. (38) Вход в зоны стерильного производства персонала, работающего с сырьем из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, допускается только в случае, если персонал соблюдает установленные процедуры в отношении входа.

46. (39) Необходимо выполнять требования к личной гигиене и чистоте. Персонал, занятый в производстве стерильных лекарственных средств, должен быть проинструктирован о том, что он обязан сообщать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения недопустимых количества или видов контаминантов; при возникновении таких обстоятельств необходимы периодические медицинские осмотры сотрудников. Действия, которые необходимо предпринять в отношении персонала, который может стать

источником микробной контаминации, должны определяться специально назначенным лицом, обладающим необходимыми полномочиями.

47. (40) В чистых зонах запрещается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

48. (41) Переодеваться и мыться необходимо в соответствии с утвержденными производителем инструкциями, разработанными таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах или внесения контаминантов в чистые зоны.

49. (42) Одежда и ее качество должны соответствовать технологическому процессу и классу рабочей зоны. Ее нужно носить так, чтобы обеспечить защиту продукции от контаминации.

50. (43) Описание необходимой одежды для каждого класса чистоты помещений приведено ниже: класс D: волосы, а также борода и усы (при наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне; класс C: волосы, а также борода и усы (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно облегающий запястья и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От одежды и обуви практически не должны отделяться волокна или частицы; класс A/B: головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии), и должен быть вставлен в воротник костюма, на лице необходимо носить маску для предотвращения распространения капелек. Также необходимо носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованную или продезинфицированную обувь. Нижние края штанин должны быть заправлены внутрь обуви, а рукава одежды - в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокон или частиц и должна задерживать частицы, отделяющиеся от тела.

51. (44) Уличную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, которые ведут в помещения классов B и C. Каждый работник в зоне класса A/B должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой на каждую рабочую смену. Перчатки во время работы необходимо регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.

52. (45) Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обрабатывать таким образом, чтобы она впоследствии не становилась причиной контаминации. Эти операции должны выполняться в соответствии с утвержденными инструкциями. Для подготовки такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Неправильная

обработка одежды повреждает волокна ткани, что увеличивает риск отделения частиц.

Х. Помещения

53. (46) В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволять многократно применять моющие и, при необходимости, дезинфицирующие средства.

54. (47) Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки в помещениях не должно быть не поддающихся очистке углублений и должно быть как можно меньше выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть сконструированы без углублений, недоступных для очистки, использовать раздвижные двери нежелательно.

55. (48) Подвесные потолки должны быть герметичными с целью предотвращения попадания контаминантов из пространства над ними.

56. (49) Монтаж трубопроводов, воздухопроводов и другого оборудования необходимо выполнять так, чтобы не было углублений и незакрытых отверстий, а также отсутствовали поверхности, не доступные для очистки.

57. (50) Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах класса А и В, используемых для асептического производства. В других зонах необходимо предусматривать разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой (воронкой). Стоки в полу в чистых комнатах с более низким классом чистоты должны быть обеспечены сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока.

58. (51) Комнаты для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и должны использоваться для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и, таким образом, сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно обтекаться отфильтрованным воздухом. Зона перед выходом из комнаты (помещения) для переодевания в оснащенной состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые зоны и выхода из них целесообразно иметь отдельные комнаты (помещения) для переодевания. Как правило, устройства для мытья рук должны быть только в начале комнат для переодевания.

59. (52) Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения одновременного открывания более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и (или) звукового предупреждения.

60. (53) Подача отфильтрованного воздуха должна поддерживать положительный перепад давления относительно производственных

зон с более низким классом при всех рабочих условиях, а воздушный поток должен эффективно обтекать зону. Смежные помещения с разными классами чистоты должны иметь разницу в давлении 10-15 Па (нормативное значение). Особое внимание следует уделять защите зоны наибольших рисков для качества продукции, то есть производственной среде, непосредственному влиянию которой подвергается продукция или очищенные компоненты, контактирующие с продукцией. Допускаются разные варианты в отношении подачи воздуха и перепада давлений, которые могут потребоваться из-за присутствия некоторых материалов, в частности, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных или живых вирусов или бактериальных материалов, или препаратов из них. Для некоторых операций может быть необходима деконтаминация помещений и оборудования и обработка воздуха, удаляемого из чистой зоны.

61. (54) Необходимо подтвердить, что направление воздушных потоков не представляет рисков для контаминации продукта, в том числе, следует удостовериться, что в зону, представляющую наибольшие риски для качества продукта, с воздушным потоком не поступают частицы, источниками выделения которых являются обслуживающий персонал, выполняемая операция или оборудование.

62. (55) Должна быть предусмотрена система аварийного оповещения об отказе системы вентиляции. Если разница в давлении между двумя помещениями является критичной, между ними необходимо установить датчики перепада давления. Значения перепада давления необходимо регулярно записывать или оформлять документально иным способом.

XI. Оборудование

63. (56) Не допускается, чтобы через перегородку, отделяющую зону класса А или В от производственной зоны с более низкой чистотой воздуха, проходила лента конвейера за исключением случаев, когда сама лента подвергается непрерывной стерилизации (например, в стерилизационном туннеле).

64. (57) Оборудование, фитинги (места соединения) и зоны обслуживания рекомендуется проектировать и устанавливать таким образом, чтобы работы с оборудованием, его техническое обслуживание и ремонт можно было проводить снаружи чистой зоны. Если необходима стерилизация, то она должна быть проведена после максимально полной сборки оборудования.

65. (58) Если техническое обслуживание оборудования было проведено внутри чистой зоны и необходимые нормы чистоты и (или) асептики были нарушены во время этой работы, то зона должна быть очищена, продезинфицирована и (или) простерилизована (в зависимости от того, что подходит) до возобновления процесса.

66. (59) Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать так, чтобы

обеспечить надежное обеспечение водой соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Воду для инъекций необходимо производить, хранить и распределять таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет ее постоянной циркуляции при температуре выше 70 С.

67. (60) Все оборудование, такое как стерилизаторы, системы обработки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы обработки, получения, хранения и распределения воды должны подлежать валидации и плановому техническому обслуживанию, а на их повторное введение в эксплуатацию должно быть выдано разрешение лицом, имеющим соответствующие полномочия.

XII. Санитарная обработка

68. (61) Санитарная обработка чистых зон имеет особо важное значение. Зоны необходимо тщательно очищать в соответствии с утвержденной производителем инструкцией. В случае проведения дезинфекции должны применяться несколько типов дезинфицирующих средств. Для выявления развития резистентных штаммов микроорганизмов необходимо проводить регулярный контроль.

69. (62) Моющие и дезинфицирующие средства необходимо контролировать в отношении микробиологической чистоты. Их растворы необходимо держать в предварительно очищенных контейнерах (таре) и хранить лишь на протяжении установленных сроков, за исключением тех растворов, которые простерилизованы. Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в зонах классов А и В, перед использованием должны быть стерильными.

70. (63) Для снижения микробной контаминации в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых зон.

XIII. Технологический процесс

71. (64) На всех стадиях производства, в том числе на стадиях, предшествующих стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

72. (65) Производство лекарственных средств микробиологического происхождения или наполнение ими в зонах, используемых для производства других лекарственных средств, не допускается. Вакцины, содержащие убитые микроорганизмы или бактериальные экстракты, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

73. (66) Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами). Питательную среду необходимо выбирать с учетом лекарственной формы лекарственного препарата, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации.

74. (67) Моделирование процесса должно наиболее точно имитировать серийный процесс асептического производства и включать в себя его последовательные критические стадии. Также необходимо учитывать различные вмешательства, которые могут возникнуть во время обычного производственного процесса, а также ситуации «наихудшего случая».

75. (68) Моделирование процесса при первоначальной валидации должно включать три последовательных удовлетворительных испытания для каждой смены операторов. В дальнейшем их необходимо повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, в оборудовании, процессе или количестве смен. Моделирующие процесс испытания должны повторяться дважды в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

76. (69) Количество контейнеров (первичных упаковок), предназначенных для фасовки питательных сред, должно быть достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку. В случае небольших серий количество контейнеров для фасовки питательных сред должно, как минимум, соответствовать размеру серии продукции. Необходимо стремиться к отсутствию роста микроорганизмов, при этом подлежат применению следующие нормы: а) если наполняли менее 5 000 единиц продукции, не должно быть ни одной контаминированной единицы; б) если наполняли от 5 000 до 10 000 единиц продукции, то: одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования причин и повторной фасовки питательных сред; две (2) контаминированные единицы - проводится расследование причин и повторная валидация; в) если наполняли свыше 10 000 единиц, то: одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования причин; две (2) контаминированные единицы - проводится расследование причин и повторная валидация.

77. (70) При любом количестве первичных упаковок с питательной средой периодические случаи обнаружения микробной контаминации могут указывать на наличие небольших уровней контаминантов, что должно быть расследовано. При обнаружении значительной микробной контаминации необходимо рассмотреть возможное влияние на стерильность серий, выпущенных после проведения последних успешных испытаний с наполнением питательными средами.

78. (71) Необходимо обеспечить условия, при которых любая валидация не создает риск для технологических процессов.

79. (72) Источники водоснабжения, оборудование для подготовки воды и приготовленная вода подлежат регулярному мониторингу на наличие химических и биологических контаминантов и в необходимых случаях на эндотоксины. Результаты мониторинга и любых предпринятых действий необходимо оформлять документально.

80. (73) В чистых зонах, особенно в ходе процесса асептического производства, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижение должно быть размеренным и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного повышенной двигательной активностью. Температура и влажность окружающей среды должны быть не очень высокими, чтобы не создавать дискомфорта с учетом свойств используемой одежды.

81. (74) Микробная контаминация исходного сырья и материалов должна быть минимальной. Спецификации на них должны включать в себя требования к микробиологической чистоте.

82. (75) В чистых зонах необходимо сводить к минимуму наличие контейнеров и материалов, от которых возможно отделение волокон.

83. (76) Необходимо принимать меры по предотвращению контаминации готовой продукции частицами.

84. (77) По окончании процесса очистки компонентов, контейнеров и оборудования с ними необходимо обходиться так, чтобы не происходила их повторная контаминация.

85. (78) Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов, контейнеров и оборудования, а также между их стерилизацией и последующим использованием должны быть минимальными и иметь ограничение по времени, соответствующее условиям хранения.

86. (79) Время между началом приготовления раствора и его стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Для каждого вида продукции необходимо установить максимально допустимое время с учетом ее состава и установленного порядка хранения.

87. (80) Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной контаминации. Должны быть установлены рабочие границы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной контаминации необходимо количественно определять для каждой серии как продукции, наполненной в асептических условиях, так и продукции, подвергаемой финишной стерилизации. Если для лекарственных препаратов, подвергаемых финишной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной контаминации можно контролировать только через соответствующие интервалы времени согласно графику. При использовании систем выпуска по параметрам определение микробной контаминации необходимо проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости должен осуществляться контроль уровня эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, не-

обходимо подвергать стерилизующей фильтрации по возможности непосредственно перед наполнением.

88. (81) Компоненты, контейнеры, оборудование и любые другие предметы, необходимые в чистой зоне, особенно при работе в асептических условиях должны быть простерилизованы и переданы туда через вмонтированный в стену проходной стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Негорючие газы должны проходить через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

89. (82) Эффективность любого нового процесса должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с планом, учитывающим график эксплуатации, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

XIV. Стерилизация

90. (83) Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание необходимо, если применяемый метод стерилизации не описан в Государственной фармакопее Российской Федерации или используется для продукта, не являющегося простым водным или масляным раствором. Предпочтительным является метод термической стерилизации. В любом случае метод стерилизации должен соответствовать лицензии на производство и регистрационному досье.

91. (84) Перед выбором любого процесса стерилизации необходимо продемонстрировать с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через установленные графиком промежутки, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Необходимо хранить записи с результатами.

92. (85) Для эффективной стерилизации весь материал в целом должен быть подвергнут необходимой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что должная эффективность будет достигнута.

93. (86) Для всех процессов стерилизации должны быть разработаны и должны пройти валидацию способы загрузки.

94. (87) Применение биологических индикаторов должно рассматриваться только как дополнительный метод контроля стерилизации. Биологические индикаторы необходимо хранить и использовать в соответствии с инструкциями производителя, а их качество контролировать методами позитивного контроля. В случае использования биологических индикаторов необходимо принять строгие меры, предотвращающие микробную контаминацию от самих индикаторов.

95. (88) Должны быть четко определены меры, обеспечивающие разделение продукции, прошедшей и не прошедшей стерилизацию. На каждой корзине, лотке или другой емкости для продукции или компонентов должна быть четкая этикетка с наименованием материала, номером серии и указанием, прошел он стерилизацию или нет. При необходимости могут быть использованы такие индикаторы, как автоклавная лента, для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного подтверждения того, действительно ли серия стерильна.

96. (89) Для каждого цикла стерилизации необходимо составлять записи, которые должны быть утверждены в рамках процедуры выдачи разрешения на выпуск серии.

XV. Термическая стерилизация

97. (90) Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан в виде диаграммы в координатах время-температура в достаточно большом масштабе или быть зарегистрирован с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую правильность и точность. Место расположения температурных датчиков, используемых для контроля и (или) записи, должно быть определено во время валидации и в случае необходимости также проверено с помощью другого независимого температурного датчика, расположенного в том же месте.

98. (91) Допускается использовать химические и биологические индикаторы, но они не должны заменять проведение физических измерений.

99. (92) Должно быть предусмотрено достаточное время, чтобы весь объем загрузки достиг необходимой температуры до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период должен быть определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

100. (93) После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы, кроме случаев, когда возможность использования негерметичных упаковок исключена и приведены соответствующие доказательства.

XVI. Стерилизация паром

101. (94) При стерилизации паром необходимо контролировать температуру и давление. Рекомендуются, чтобы средства управления были независимы от средств контроля и записывающих устройств. Если для этой цели используются автоматические системы управления и контроля, они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать их соответствие требованиям к критическому процессу. Нарушения в ходе процесса должны регистрироваться системой и находиться под надзором оператора. В ходе процесса стерилизации по-

казания независимого датчика температуры необходимо постоянно сверять с данными диаграммы записывающего устройства. Для стерилизаторов, имеющих сток в дне камеры, может возникнуть необходимость регистрации температуры в этой точке в течение всего цикла стерилизации. Если в цикл стерилизации входит этап вакуумирования, то необходимо регулярно проводить проверки камеры на герметичность.

102. (95) Стерилизуемые предметы, не находящиеся в герметичных упаковках, должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию этих предметов после стерилизации. Необходимо обеспечить контакт всех частей загрузки со стерилизующим агентом при заданных температуре и времени.

103. (96) Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызывать контаминацию продукции или оборудования.

XVII. Сухожаровая стерилизация

104. (97) 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.

XVIII. Радиационная стерилизация

105. (98) Радиационную стерилизацию используют главным образом для стерилизации термочувствительных материалов и продукции. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к ионизирующему излучению, следовательно, этот метод допустим только тогда, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного влияния на продукцию. Как правило, облучение ультрафиолетовым излучением не является приемлемым методом стерилизации.

106. (99) Во время процесса стерилизации должно проводиться измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения. Для этого следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от используемой мощности дозы излучения, но которые обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенную самой продукцией. Дозиметры должны быть размещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком расстоянии друг от друга, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Пластмассовые дозиметры должны применяться лишь в пределах срока действия их калибровки. Показа-

ния дозиметров необходимо снимать в течение короткого отрезка времени после облучения.

107. (100) В качестве средства дополнительного контроля могут использоваться биологические индикаторы.

108. (101) Процедуры валидации должны гарантировать, что учтено влияние разной плотности укладки стерилизуемой продукции.

109. (102) Процедуры обращения с материалами должны предотвращать перепутывание между облученными и необлученными материалами. На каждую упаковку должны быть нанесены чувствительные к излучению цветные индикаторы для того, чтобы различать упаковки, прошедшие и не прошедшие облучение.

110. (103) Суммарная поглощенная доза излучения должна быть набрана в течение времени, отведенного на процесс стерилизации.

XIX. Стерилизация оксидом этилена

111. (104) Этот метод может быть использован только тогда, когда невозможно использование другого способа. Во время валидации процесса должно быть доказано, что отсутствует повреждающее влияние на продукцию, а предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в допустимых пределах, установленных для данного вида продукции или материала.

112. (105) Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микроорганизмами. Необходимо принять меры предосторожности от включения микроорганизмов в материал (например, в кристаллы или высушенный белок). Вид и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

113. (106) Перед обработкой газом должно быть обеспечено соответствие влажности и температуры материалов требованиям процесса. Требуемое для этого время должно быть, по возможности, минимальным.

114. (107) Каждый цикл стерилизации должен контролироваться с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация должна составлять часть досье на серию готовой продукции.

115. (108) Для каждого цикла стерилизации должны быть оформлены записи с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температуру необходимо регистрировать на протяжении всего цикла на диаграмме. Эти записи должны составлять часть досье на серию готовой продукции.

116. (109) Загрузку после стерилизации необходимо хранить под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение содержания остаточного газа и продуктов реакции до установленного

предела. Этот процесс должен пройти валидацию. XX. Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной упаковке

117. (110) Проведение стерилизующей фильтрации не является достаточным условием стерилизации, если возможно проведение стерилизации продукции в окончательной упаковке. Предпочтительным является метод стерилизации паром. Если продукция не может быть простерилизована в окончательной упаковке, то растворы или жидкости могут быть профильтрованы через стерильный фильтр с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтр с аналогичной способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованных контейнерах (упаковки). Такие фильтры могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. Поэтому должна быть рассмотрена возможность дополнения процесса фильтрации термической обработкой определенной степени.

118. (111) В связи с тем, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед фасовкой рекомендуется повторная фильтрация через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту фасовки.

119. (112) Необходимо использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

120. (113) Перед использованием стерилизующего фильтра и сразу после его использования необходимо проверять его целостность таким методом, как "точка пузырька", методом диффузионного потока или испытанием под давлением. При валидации должны определяться время, необходимое для фильтрации раствора заданного объема, и перепад давлений на фильтре. Любые существенные отклонения от указанных параметров во время текущего производства необходимо регистрировать и исследовать. Результаты этих проверок должны быть включены в досье на серию продукции. Сразу после использования необходимо подтверждать целостность критических газовых и воздушных фильтров. Целостность других фильтров должна подтверждаться через соответствующие интервалы времени.

121. (114) Не допускается использовать один и тот же фильтр в течение более одного рабочего дня, за исключением случаев, когда возможность более длительного его использования подтверждена валидацией.

122. (115) Фильтр не должен оказывать влияние на продукцию, задерживая ее ингредиенты или выделяя в нее какие-либо вещества.

XXI. Окончание процесса производства стерильной продукции

123. (116) Частично укупоренные флаконы после завершения лиофильного высушивания должны находиться в зоне класса А до их окончательного укупоривания пробкой.

124. (117) Контейнеры (первичные упаковки) должны быть укупорены соответствующими способами, которые прошли валидацию. При использовании метода запайки, например, стеклянных или пластмассовых ампул, вся продукция подлежит 100%-ному контролю на целостность. В других случаях контроль целостности продукции должен проводиться установленными методами.

125. (118) Система укупоривания флаконов, наполненных в асептических условиях, не является полностью целостной до тех пор, пока на укупоренном пробкой флаконе не будет обжат (закатан) алюминиевый колпачок (крышка). В связи с этим обжим колпачка после укупоривания пробкой необходимо выполнять как можно раньше.

126. (119) Поскольку при обжиге колпачков может выделяться большое количество механических частиц, оборудование для обжига необходимо размещать отдельно и снабжать системой вытяжки воздуха.

127. (120) Обжим колпачков на флаконах может проводиться как часть асептического процесса с использованием простерилизованных колпачков или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. В последнем случае флаконы должны быть защищены зоной класса А, пока не покинут асептическую зону, и в дальнейшем укупоренные пробками флаконы должны быть защищены путем подачи чистого воздуха класса А, пока на них не будут обжаты колпачки.

128. (121) Флаконы без пробки или со смещенной пробкой необходимо удалять до обжига колпачка. В случае если при обжиге колпачков необходимо вмешательство человека, для исключения прямого контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации должна использоваться соответствующая технология.

129. (122) Эффективным средством защиты могут быть барьеры или изоляторы, ограничивающие доступ в рабочую зону, обеспечивающие требуемые условия и сводящие к минимуму прямой доступ человека к операции обжига.

130. (123) Первичные упаковки, герметизированные под вакуумом (вакуумные упаковки), должны проверяться на сохранение вакуума после заранее определенного промежутка времени.

131. (124) Первичные упаковки с продукцией для парентерального введения необходимо проверять индивидуально (поштучно) на наличие посторонних включений или других несоответствий по качеству. Визуальный контроль должен проводиться при установленных уровнях освещенности и фоне рабочего поля. Необходимо регулярно проверять зрение операторов, выполняющих визуальный контроль (если операторы используют очки, то проверка зрения прово-

дится в очках). В ходе визуального контроля продукции рекомендуется достаточно часто организовывать перерывы в работе операторов. При использовании других методов контроля процесс контроля необходимо валидировать, состояние оборудования необходимо периодически проверять. Результаты визуального контроля должны быть оформлены документально.

XXII. Контроль качества

132. (125) Испытание готовых продуктов на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, гарантирующих стерильность. Методика испытания на стерильность должна быть валидирована для каждого продукта.

133. (126) В случаях, когда получено разрешение на выпуск стерильной продукции по параметрам (Приложение № 17 к настоящим Правилам), особое внимание должно уделяться валидации и контролю всего технологического процесса.

134. (127) Выборка образцов продукции, которые были отобраны для проведения испытания на стерильность, должна быть репрезентативной для всей серии, и обязательно включать образцы, отобранные из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, в частности: а) (а) для продуктов, наполненных в асептических условиях, образцы должны включать контейнеры (первичные упаковки), в которые происходило наполнение в начале и в конце производства серии, а также после любого значительного вмешательства; б) (б) для продуктов, прошедших термическую стерилизацию в окончательной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки.

* Справочно: ГОСТ Р ИСО 14644-1 (EN ISO 14644-1).

** Справочно: Указания по проведению испытаний для подтверждения постоянного соответствия заданному классу чистоты приведены в стандарте ГОСТ Р ИСО 14644-2 (EN ISO 14644-2).

На всех фармацевтических предприятиях должны действовать правила производственной гигиены, соответствующие санитарно-гигиеническим требованиям (в том числе по микробиологической чистоте) для воздуха, поверхностей производственных помещений, оборудования, технологической одежды персонала, а также должен выполняться комплекс мероприятий по снижению риска загрязнения продукта на всех этапах производственного процесса.

В соответствии с методическими указаниями МУ 64-02-005-2002 «Классификация и организация помещений для производства нестерильных лекарственных средств» производство нестерильных лекарственных средств должно осуществляться в помещениях класса чистоты С и D.

Класс чистоты С предназначен для получения на автоматических линиях пустых желатиновых капсул. При этом предусматрива-

ется нормирование содержания жизнеспособных микроорганизмов в воздухе. Нормирование содержания механических частиц не предусматривается.

К помещениям класса D относятся помещения для получения кристаллических продуктов (кристаллизация, фильтрация, промывка порошков), сушки и просева, подготовки материалов первичной упаковки (банки, пакеты). В эту же группу входят участок фасовки и первичной упаковки порошков, помещения для приготовления растворов для грануляции, для проведения операций смешения лекарственных и вспомогательных веществ, влажной грануляции и сушки гранулята, таблетирования, наполнения желатиновых капсул, полировки и отбраковки наполненных капсул, покрытия таблеток оболочками, вскрытия упаковок с порошками, приготовления дезинфицирующих растворов.

В международной практике рекомендуется вводить контролируемые зоны К с фиксируемыми и контролируемыми параметрами технических условий: кратность воздухообмена, двухступенчатая очистка воздуха и другие. Согласно МУ к помещениям категории К относятся остальные производственные помещения и участки для растаривания, загрузки на экстракцию сухого лекарственного растительного сырья, фасовки, получения жидких экстрактов, а также антисептических средств.

С 01 января 2016 г. страны Таможенного союза (Россия, Беларусь, Казахстан, Армения) должны производить ЛС в соответствии с требованиями Руководства «Правила надлежащего производства лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарного применения Таможенного союза» (Правила надлежащей производственной практики – стандарт GMP), с проектом которого по состоянию на 01 февраля 2013 г. можно ознакомиться в сети Интернет.

Заключение

В обозримой перспективе **единственная стратегия выживания** для отечественного производителя, который не входит в состав международных корпораций, это выпуск продукции, эффективно представленной на рынке как «качественная отечественная продукция», способная конкурировать по соотношению «цена/качество» с продукцией из Восточной Европы и развивающихся стран. Пока на российском рынке эта позиция никем по-настоящему не освоена и в ближайшие годы РФ должна решить непростой вопрос, связанный с окончательным переходом всей фармацевтической отрасли на стандарт GMP. Для этого потребуются не только гармонизация нормативной базы с мировым сообществом, но и существенные инвестиции как со стороны государства и отечественных производителей, так и со стороны зарубежных инвесторов.

Рекомендуемая литература

ГОСТ ИСО 14644-1-2002 Чистые помещения и связанные с ним контролируемые среды. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2003. – 19 с.

Российская Федерация. Минпромторг. Приказы. Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств: приказ от 14.06.2013 г. N 916.

МУ 64-02-005-2002 Классификация и организация помещений для нестерильных лекарственных средств. – М., 2002. – 9 с.

Об обращении лекарственных средств : федер. закон Рос. Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собр. Рос. Федерации 24 марта 2010 г.: одобр. Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 31 марта 2010 г. // Российская газ. – 2010. – 14 апр.

Болл, С.В. Роль обязательного и добровольного подтверждения качества в борьбе с фальсифицированными и недоброкачественными лекарственными средствами в Российской Федерации / С.В. Болл. – М.: Инновационный фонд «Росиспытания», 2010. – 216 с.

Вьюгова, Е.Л. Развитие фармацевтического производства в условиях вступления России в ВТО / Е.Л. Вьюгова, В.М. Мешков // Фармация. – 2013. – № 7. – С. 42–44.

Государственная Фармакопея Российской Федерации: XII изд., Ч.1. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – 704 с.

Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. В 2 т. / под ред. Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвеса. – М.: БИНОМ, 2012.

Кайшева, Н.Ш. Техническое регулирование в обеспечении качества и безопасности лекарственных средств / Н.Ш. Кайшева, Б.П. Бучнев, М.М. Хачатрян // Фармакоэкономика. – 2009. – № 3. – С. 62.

Комментарий к руководству Европейского Союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии / под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, С.В. Максимова. – М.: Перо, 2014. – 488 с.

Ляпунов, Н.А. Разработка и регистрация препаратов-дженериков в Европейском союзе и государствах СНГ / Н.А. Ляпунов, Л.В. Багирова, В.В. Береговых // Ремедиум. – 2004. – № 7–8. – С. 42–48.

Мешковский, А.П. Какие правила GMP нам нужны? (размышления участника конференции по проблеме внедрения GMP) / А.П. Мешковский // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 4. – С.17–23.

Мешковский, А.П. Переход на GMP: что обсуждается и что остаётся за кадром / А.П. Мешковский // Вестник Росздравнадзора. – 2008. – № 1. – С.20–23.

Особенности обеспечения качества лекарственных средств на этапе создания производства / И.Е. Каухова [и др.] // Фармация. – 2014. – № 6. – С. 49–51.

Особенности подготовки производства нестерильных лекарственных средств / Е.К. Ковалева [и др.] // Фармация. – 2013. – № 7. – С. 29–32.

Правила надлежащего производства лекарственных средств для медицинского применения и для ветеринарного применения Таможенного союза / Проект руководства по состоянию на 01 февраля 2013 г. URL: http://www.aipm.org/upfile/doc/AIPM-GMP_Feb-01-2013.pdf (дата обращения 6.05.2015)

Препьялов, А.В. Внедрение стандарта GMP в Российской Федерации: обратная сторона медали / А.В. Препьялов // Ремедиум. – 2010. – № 5. – С. 34–37.

Списер, Ж.-М. Европейская система допуска активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ к использованию в производстве лекарственных средств / Ж.-М. Списер // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 6. – С. 26-29.

Сударев, И.В. Назад в будущее: прививается ли философия правильного производства в России? Некоторые промежуточные итоги реализации правил GMP в РФ / И. В. Сударев, В. Г. Гандель // Ремедиум. – 2009. – № 2. – С. 8–12.

Тельнова, Е.А. О системе контроля качества лекарственных средств / Е.А. Тельнова // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 4. – С.10–16.

Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / под ред. С.Н. Быковского [и др.] – М.: Перо, 2015. – 472 с.

Федотов, А.Е. Основы GMP / А.Е. Федотов. – М.: АСИНКОМ, 2012. – 583 с.

Тестовый контроль

1. Серия лекарственного средства – это:

- а) определенное количество однородного готового продукта, изготовленного за одну смену;
- б) количество лекарственного средства, произведенное в результате одного технологического цикла его производителем;
- в) определенное количество однородного готового продукта, изготовленного за одни сутки работы;
- г) определенное количество однородного готового продукта, изготовленного из одной партии субстанции;
- д) все количество лекарственного средства, изготовленное данным предприятием.

2. Срок годности лекарственного средства – это:

- а) период времени, в течение которого гарантируется соответствие качества готового лекарственного средства требованиям нормативной документации;
- б) период времени, в течение которого сохраняется 95% количественного содержания действующих веществ;
- в) период времени, в течение которого не изменяется внешний вид лекарственного средства;
- г) период времени, в течение которого сохраняется 99% количественного содержания действующих веществ;
- д) период времени, в течение которого гарантируется отсутствие побочных эффектов.

3. Класс чистоты помещения – это:

- а) статус «чистой» зоны или «чистого» помещения, устанавливающий пределы содержания механических частиц определенного размера и/или жизнеспособных микроорганизмов в 1 м^3 воздуха;
- б) статус «чистой» зоны или «чистого» помещения, устанавливающий кратность воздухообмена в данном помещении в течение единицы времени;
- в) статус «чистой» зоны или «чистого» помещения, устанавливающий пределы содержания механических частиц определенного размера в 1 м^3 воздуха;
- г) статус «чистой» зоны или «чистого» помещения, устанавливающий пределы содержания жизнеспособных микроорганизмов в 1 м^3 воздуха;
- д) статус «чистой» зоны или «чистого» помещения, устанавливающий пределы содержания механических частиц определенного

размера и/или жизнеспособных микроорганизмов в производственном помещении.

4. Асептические условия – это:

- а) условия производства готовых лекарственных средств;
- б) пределы колебаний температурного режима при производстве готовых лекарственных средств;
- в) условия производства стерильных лекарственных средств, исключающие попадание в готовый продукт микроорганизмов и механических частиц;
- г) условия производства стерильных лекарственных средств, исключающий попадания в готовый продукт механических частиц;
- д) условия производства лекарственных средств в условиях аптеки.

5. Система профессиональных стандартов сферы обращения лекарственных средств включает стандарты:

- а) GMP;
- б) GLP;
- в) GDP;
- г) GCP;
- д) GNP;
- е) GSP;
- ж) GPP.

6. Качество лекарственного средства – это:

- а) соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного;
- б) физико-химические свойства лекарственного средства;
- в) соответствие дозировки лекарственного средства стандартам (протоколам) диагностики и лечения;
- г) соответствие лекарственных средств технологическому регламенту;
- д) соответствие количественного содержания лекарственного вещества допустимым нормативам отклонений.

7. Эффективность лекарственного средства – это:

- а) характеристика степени положительного влияния лекарственного средства на течение, продолжительность заболевания или

его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности;

б) достижение необходимого фармакологического эффекта.

8. Безопасность лекарственного средства – это:

а) отсутствие неблагоприятных побочных реакций;

б) характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью.

9. Классов чистоты помещения согласно GMP установлено:

а) 4;

б) 3;

в) 5;

г) 1;

д) 2.

10. Чистые зоны при производстве нестерильных лекарственных средств:

а) класс А;

б) класс В;

в) класс С;

г) класс D.

11. Чистые зоны при производстве стерильных лекарственных средств:

а) класс А;

б) класс В;

в) класс С;

г) класс D.

12. Маркировка готовой продукции должна проводиться в соответствии с требованиями:

а) федерального закона N 38 от 13 марта 2006 г. «О рекламе»;

б) федерального закона N 61 от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств»;

в) формулярной статьи;

г) информационных справочников по лекарственным средствам;

д) фармакопейной статьи предприятия.

13. В соответствии с федеральным законом N 61 от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» к лекарственным средствам относятся:

- а) лекарственные препараты;
- б) лекарственные вещества;
- в) фармацевтические субстанции.

14. Основные источники получения лекарственных средств:

- а) кровь и плазма крови;
- б) органы и ткани организма человека, животных, растений;
- в) химический синтез;
- г) микроорганизмы;
- д) минералы;
- е) биологические технологии.

15. Основными элементами национальной системы обеспечения качества лекарственных средств являются:

- а) регистрация ЛС;
- б) лицензирование производителей и импортеров;
- в) фармакопейная программа;
- г) государственная инспекция;
- д) государственный контроль качества ЛС;
- е) мониторинг побочных действий ЛС (фармаконадзор).

16. Государственной регистрации подлежат:

- а) оригинальные лекарственные препараты;
- б) воспроизведенные лекарственные препараты;
- в) новые комбинации зарегистрированных ранее лекарственных препаратов;
- г) лекарственные препараты, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах, в новой дозировке;
- д) лекарственные препараты, изготовленные аптечными организациями;
- е) лекарственные препараты, предназначенные для экспорта;
- ж) импортированные лекарственные средства.

17. Предрегистрационная экспертиза лекарственных средств включает:

- а) проверку полноты и достоверности сведений, представленных заявителем в материалах документов;

- б) экспертизу предложенных методов контроля качества лекарственного средства;
- в) экспертизу качества образцов лекарственного средства;
- г) экспертизу отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата;
- д) экспертизу безопасности лекарственного препарата.

18. Регистрация лекарственного средства предполагает:

- а) подписание регистрационного удостоверения;
- б) внесение лекарственного средства в Государственный реестр;
- в) выдачу лицензии на производство лекарственного средства;
- г) утверждение НД на лекарственное средство;
- д) утверждение инструкции по медицинскому применению.

19. Клинические исследования лекарственных препаратов проводятся в целях:

- а) установления эффективности и безопасности;
- б) установления оптимальных дозировок и курса лечения;
- в) изучения возможности расширения показаний для медицинского применения;
- г) выявления ранее неизвестных побочных действий;
- д) изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов.

20. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов осуществляется с целью выявления:

- а) всех случаев побочных действий;
- б) побочных действий, не указанных в инструкции по применению;
- в) серьезных нежелательных реакций при применении;
- г) непредвиденных нежелательных реакций при применении;
- д) всех случаев фальсификации лекарственного препарата;
- е) взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

21. Установите соответствие:

Понятие:

- 1) фальсифицированное лекарственное средство;
- 2) недоброкачественное лекарственное средство;
- 3) контрафактное лекарственное средство.

Его определение:

- а) 2 лекарственное средство, не соответствующее требованиям нормативного документа;
- б) 3 лекарственное средство, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства;
- в) 1 лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе.

22. Государственному контролю при обращении лекарственных средств подлежат:

- а) доклинические исследования;
- б) клинические исследования;
- в) качество лекарственных средств;
- г) производство лекарственных средств;
- д) изготовление лекарственных препаратов;
- е) хранение;
- ж) перевозка;
- з) реализация;
- и) применение лекарственных препаратов.

23. В ходе внутризаводского операционного контроля осуществляется:

- а) проверка выполнения технологического регламента;
- б) контроль упаковки и маркировки;
- в) контроль качества промежуточных продуктов;
- г) проверка санитарного состояния производственных помещений;
- д) контроль качества исходного сырья и материалов.

24. В ходе внутризаводского приемо–сдаточного контроля осуществляется:

- а) проверка выполнения технологического регламента;
- б) контроль упаковки и маркировки;
- в) проведение химического контроля лекарственного препарата;
- г) контроль качества исходного сырья и материалов;
- д) анализ готового лекарственного препарата на соответствие всем требованиям нормативной документации.

25. Государственному предварительному контролю подлежат лекарственные средства:

- а) впервые выпускаемые серийно на данном предприятии;

- б) серийно выпускаемые по измененной технологии;
- в) в связи с ухудшением их качества;
- г) в случае сомнения в их качестве;
- д) все серийно изготавливаемые лекарственные средства.

26. Государственному выборочному контролю подлежат лекарственные средства:

- а) все серийно изготавливаемые лекарственные средства;
- б) лекарственные средства, содержащие наркотические вещества;
- в) лекарственные средства в случае возникновения споров об их качестве между поставщиком и потребителем.

27. Международные стандарты «GMP» регламентируют:

- а) организацию и работу отдела контроля качества на предприятии, включая осуществление контроля качества исходного сырья, промежуточных продуктов и готовых лекарственных средств;
- б) требования к оборудованию, помещениям, персоналу;
- в) требования к ведению документации;
- г) четкую регламентацию всех производственных процессов;
- д) валидацию всех стадий производства, которые могут оказать влияние на качество продуктов;
- е) валидацию методов контроля качества.

28. Валидация – это:

- а) документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что методика, процесс, оборудование, материал, операция или система соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим установленным критериям приемлемости;
- б) комплекс мер по обеспечению эффективности и безопасности фармацевтических продуктов, а также их соответствия официальным требованиям по показателям качества;
- в) пригодность к предназначенному применению и соответствие всем условиям регистрации по прописи, оформлению и маркировке, условиям изготовления (технология, производственная площадь, кадры) и свойствам.

29. В соответствии с действующим законодательством в целях обеспечения гарантии качества готовые лекарственные средства подлежат :

- а) обязательной сертификации;
- б) добровольной сертификации;
- в) декларированию соответствия.

30. Декларирование – это:

а) процедура, посредством которой качество продукции на фармацевтическом предприятии доводится до требований нормативной документации

б) процедура, посредством которой изготовитель удостоверяет, что его продукция соответствует установленным требованиям

в) процедура, посредством которой независимая от изготовителя и потребителя организация удостоверяет в письменной форме, что продукция соответствует установленным требованиям.

31. В качестве доказательств соответствия при декларировании лекарственных средств используются:

а) протоколы испытаний, проведенных независимой аккредитованной испытательной лабораторией;

б) паспорт (протокол анализа) производителя;

в) сертификаты соответствия, выданные органом по сертификации на производство или систему качества;

г) лицензия на производство декларируемого лекарственного средства.

32. Декларация о соответствии принимается на срок:

а) соответствующий сроку годности лекарственного средства;

б) устанавливаемый изготовителем лекарственного средства, но не более срока годности;

в) достаточный для реализации лекарственного средства;

г) бессрочно.

33. К Государственным стандартам качества лекарственных средств относятся:

а) ГОСТ – Государственный стандарт;

б) ОФС – Общая фармакопейная статья;

в) ФС – Фармакопейная статья;

г) ФСП – Фармакопейная статья предприятия.

34. Приказ Минпромторга РФ от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» содержит:

а) основные требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств;

б) основные требования к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья;

в) основные требования к вспомогательным веществам.

35. При проведении в аптеке приемочного контроля поступающие лекарственные средства проверяются по показателям:

а) описание;

б) подлинность;

в) упаковка;

г) маркировка.

Эталоны ответов

1 – б;

2 – а;

3 – а;

4 – в;

5 – а, б, в, г, е, ж;

6 – а;

7 – а;

8 – б;

9 – а;

10 – в, г;

11 – а, б, в, г;

12 – б;

13 – а, в;

14 – а, б, в, г, д, е;

15 – а, б, в, г, д, е;

16 – а, б, в, г, ж;

17 – а, б, в, г;

18 – а, б, г, д;

19 – а, б, в, г, д;

20 – б, в, г, е;

21 – 2а; 3б, 1в;

22 – а, б, в, г, д, е, ж, з, и, к;

23 – а, в, г, д;

24 – д;

25 – а, б, в;

26 – а;

27 – а, б, в, г, д, е;

28 – а;

29 – в;

30 – б;

31 – а, б, в;

32 – б;

33 – б, в;

34 – а, б;

35 – а, в, г.

*Ковальская Галина Николаевна
Михалевич Екатерина Николаевна*

**ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СТАНДАРТ GMP)**

Пособие для провизоров

Издание 2-е,
переработанное и дополненное

Печатается в авторской редакции

Формат 60x84 1/16. Гарнитура Arial. Бумага SvetoCopi.
Уч.-изд. л. 7,0. Тираж 100. Заказ 1/63.

Отпечатано в РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО.
664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, к. 302.
Тел (3952)46-69-26. E-mail: igiuvpress@yandex.ru