

**НАДЛЕЖАЩИЙ
ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ
И ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ
ПРОЦЕССОВ ПОЛУЧЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

НАДЛЕЖАЩИЙ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ И ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССОВ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Рекомендовано в качестве учебного пособия
Редакционно-издательским советом
Томского политехнического университета*

Составители

Н.П. Пикула, Е.А. Мамаева, К.В. Дёрина

Издательство
Томского политехнического университета
2020



УДК 661.122:658.562(075.8)

ББК 35.66:30.607я73

Н17

- Н17 **Надлежащий производственный и лабораторный контроль процессов получения лекарственных средств** : учебное пособие / сост. : Н.П. Пикула, Е.А. Мамаева, К.В. Дёрина ; Томский политехнический университет. – Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2020. – 152 с.

В пособии рассмотрены вопросы государственного регулирования, производственного и лабораторного контроля процессов получения лекарственных средств, требования основных правовых и нормативных документов, регламентирующих эту деятельность. Особое внимание обращено на основные правила надлежащей производственной практики, на контроль качества лекарственных средств и надлежащую лабораторную практику.

Предназначено для студентов, обучающихся по направлению 18.04.01 «Химическая технология» по профессиональному модулю «Анализ и контроль в биотехнологических и фармацевтических производствах», а также для специалистов, работающих на фармацевтических предприятиях.

УДК 661.122:658.562(075.8)

ББК 35.66:30.607я73

Рецензенты

Доктор химических наук, профессор
кафедры органической химии НИ ТГУ
А.А. Бакибаев

Доктор химических наук, профессор
директор ООО «ЮМХ»
Г.Б. Слепченко

© Составление. ФГАОУ ВО НИ ТПУ, 2020

© Пикула Н.П., Мамаева Е.А., Дёрина К.В.,
составление, 2020

© Оформление. Издательство Томского
политехнического университета, 2020



ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ПРАВОВАЯ ОСНОВА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ ПРОДУКЦИИ	7
1.1. Общие положения Федерального закона «О техническом регулировании»	7
1.1.1. Технические регламенты	9
1.1.2. Подтверждение соответствия	10
1.1.3. Государственный контроль (надзор) за соблюдением требований технических регламентов	11
1.2. Общие положения Федерального закона «Об обеспечении единства измерений»	12
1.2.1. Основные понятия	14
1.2.2. Требования к измерениям	15
1.2.3. Федеральный государственный метрологический надзор	16
1.3. Основные положения Федерального закона «Об аккредитации в национальной системе аккредитации»	17
1.3.1. Основные понятия	17
1.3.2. Цели и принципы аккредитации	19
1.3.3. Участники национальной системы аккредитации	20
1.4. Основные положения Федерального закона «О стандартизации в Российской Федерации»	20
1.4.1. Основные понятия	20
1.4.2. Цели и задачи стандартизации	22
1.4.3. Принципы стандартизации	23
1.4.4. Участники работ по стандартизации	24
1.4.5. Виды документов по стандартизации	25
Контрольные вопросы и задания	27
ГЛАВА 2. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ GMP	29
2.1. История развития GMP	29
2.2. Основные принципы GMP	37
Контрольные вопросы и задания	41
ГЛАВА 3. ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	43
3.1. Основные положения Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»	43
3.1.1. Основные цели и разделы	43
3.1.2. Термины и определения	45
3.1.3. Полномочия органов исполнительной власти	46
3.1.4. Государственный контроль (надзор) в сфере обращения лекарственных средств	49
3.1.5. Разработка и доклинические исследования лекарственных средств	51
3.1.6. Осуществление государственной регистрации лекарственных препаратов	51



3.1.7. Клинические исследования лекарственных препаратов	53
3.1.8. Производство и маркировка лекарственных средств	54
3.1.9. Фармаконадзор	56
3.2. Развитие фармацевтической промышленности в России	58
Контрольные вопросы и задания	58
ГЛАВА 4. ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА	
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	60
4.1. Основные положения ГОСТ Р 52249-2009	60
4.2. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств	65
4.2.1. Фармацевтическая система качества	67
4.2.2. Организация производства лекарственных средств	70
4.2.3. Организация контроля качества лекарственных средств	71
4.2.4. Обзор качества продукции	72
4.2.5. Управление рисками для качества	74
4.3. Персонал	74
4.3.1. Общие требования к персоналу	75
4.3.2. Ответственный персонал	76
4.3.3. Обучение	78
4.3.4. Гигиена персонала	79
4.4. Помещения и оборудование	80
4.4.1. Общие требования к помещениям	80
4.4.2. Оборудование	90
4.5. Документация	92
4.6. Производство	95
4.6.1. Общие требования	95
4.6.2. Предотвращение перекрестной контаминации при производстве	97
4.6.3. Валидация	98
4.7. Контроль качества	99
4.7.1. Общие требования	99
4.7.2. Правила надлежащего лабораторного контроля качества	100
4.7.3. Проведение испытаний	101
4.7.4. Программа последующего изучения стабильности	102
4.7.5. Самоинспекция	104
4.8. Основные требования к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья	105
Контрольные вопросы и задания	106
ГЛАВА 5. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	107
5.1. Позиция IFPMA	107
5.2. Концепция обеспечения качества	109
5.3. Система обеспечения качества лекарственных средств в России	116
5.3.1. Информация о предприятии	118
5.3.2. Политика предприятия в области качества	120
5.3.3. Материалы	120
5.3.4. Производство	121
5.3.5. Контроль качества	121



5.3.6. Обеспечение качества на этапе подготовки производства.....	122
5.3.7. Персонал.....	124
5.3.8. Контроль исполнения.....	124
5.3.9. Анализ рисков в критических точках	125
5.3.10. Порядок внедрения системы обеспечения качества	126
5.3.11. Аудит и инспекции	128
5.3.12. Анализ со стороны руководства	129
5.3.13. Система мониторинга процессов и качества продукции	130
Контрольные вопросы и задания	131
ГЛАВА 6. НАДЛЕЖАЩАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ПРАКТИКА.....	132
6.1. Основные принципы GLP	132
6.2. Основные правила лабораторной практики	134
6.2.1. Проведение доклинического исследования лекарственного средства ...	134
6.2.2. Система обеспечения качества доклинических исследований	136
6.2.3. Исследуемые лекарственные средства и лекарственные средства сравнения	139
6.2.4. Первичные данные доклинических исследований	139
6.2.5. Отчет о результатах доклинического исследования	140
6.2.6. Соблюдение конфиденциальности в отношении данных, полученных в ходе проведения доклинического исследования	141
6.2.7. Хранение материалов доклинического исследования	141
6.3. Оценка соответствия лабораторий принципам GLP	142
6.4. Обеспечение надежности и достоверности контроля качества	145
6.4.1. Отбор проб	145
6.4.2. Проведение испытаний	146
6.4.3. Оценка результатов	147
Контрольные вопросы и задания	148
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	150



ВВЕДЕНИЕ

Организация и функционирование любых фармацевтических и биотехнологических производств относится к сфере деятельности в области государственного регулирования в соответствии с законами РФ «Об обращении лекарственных средств», «О техническом регулировании» и «Об обеспечении единства измерений».

Одной из основных задач любого предприятия является организация системы качества выпускаемой продукции, которая решается путем создания, развития и поддержания системы менеджмента в соответствии с требованиями стандартов серии ISO 9000 (в России – государственного ГОСТ ISO 9001-2015). Фармацевтические предприятия имеют свою специфику, поэтому для таких производств разработаны международные специфические правила и стандарты, которые в настоящее время широко внедряются в России путем гармонизации международных и национальных стандартов. Эти документы регламентируют основные сферы деятельности в области организации системы и управления качеством продукции фармацевтических производств.

В настоящем учебном пособии обобщены, систематизированы и проанализированы сведения, требования и рекомендации, изложенные в различных правовых документах и документах по стандартизации. В пособии рассмотрены вопросы государственного регулирования в сфере фармацевтических производств, основные положения по стандартизации, положения в области обеспечения качеством продукции, вопросы функционирования производства. Большое внимание уделено требованиям к организации производства и обеспечению качества лекарственных средств, а также надлежащей практике производства и контроля качества лекарственных средств.

Настоящее пособие, включающее актуализированные документы, является дополнением учебного пособия **«Организация системы качества биотехнологических и фармацевтических производств»** Л.Д. Быстрицкой, А.А. Бакибаева, Н.П. Пикулы, Е.В. Дьяконова, Р.Г. Соляник (2011 г.).



ГЛАВА 1. ПРАВОВАЯ ОСНОВА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ ПРОДУКЦИИ

Фармацевтические производства хотя и являются специфическим видом деятельности, но должны работать в рамках правовой базы, регулируемых основными федеральными законами Российской Федерации.

Среди основных законов в сфере производства любой продукции можно перечислить следующие:

- Федеральный закон «О техническом регулировании» от 27 декабря 2002 года № 184-ФЗ (редакция, действующая с 10 августа 2017 года) [1];
- Федеральный закон «Об обеспечении единства измерений» от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ (с изменениями на 13 июля 2015 года) [2];
- Федеральный закон «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» от 28 декабря 2013 года № 412-ФЗ (с изменениями на 29 июля 2018 года; редакция, действующая с 27 января 2019 года) [3];
- Федеральный закон «О стандартизации в Российской Федерации» от 29 июня 2015 года № 162-ФЗ (частично вступил в силу с 29 сентября 2015 года, полностью – с 3 июля 2016 года) [4].

Рассмотрим некоторые положения этих законов.

1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЗАКОНА «О ТЕХНИЧЕСКОМ РЕГУЛИРОВАНИИ»¹

Федеральный закон «О техническом регулировании» от 27 декабря 2002 года № 184-ФЗ (редакция, действующая с 10 августа 2017 года) [1] регулирует отношения, возникающие:

- при разработке, принятии, применении и исполнении обязательных требований к продукции, в том числе зданиям и сооружениям (далее – продукция), или к продукции и связанным с требованиями к продукции процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации;
- применении и исполнении на добровольной основе требований к продукции, процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, а также к выполнению работ или оказанию услуг в целях добровольного подтверждения соответствия;
- оценке соответствия.

¹Редакция, действующая с 10 августа 2017 года.



Настоящий федеральный закон также определяет права и обязанности участников регулируемых настоящим Федеральным законом отношений.

В законе приведены термины и определения. Рассмотрим некоторые из них:

- **безопасность продукции и связанных с ней процессов производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации (далее – безопасность)** – состояние, при котором отсутствует недопустимый риск, связанный с причинением вреда жизни или здоровью граждан, имуществу физических или юридических лиц, государственному или муниципальному имуществу, окружающей среде, жизни или здоровью животных и растений;
- **национальный стандарт** – стандарт, утвержденный национальным органом Российской Федерации по стандартизации;
- **орган по сертификации** – юридическое лицо или индивидуальный предприниматель, аккредитованные в соответствии с законодательством Российской Федерации об аккредитации в национальной системе аккредитации для выполнения работ по сертификации;
- **оценка соответствия** – прямое или косвенное определение соблюдения требований, предъявляемых к объекту;
- **подтверждение соответствия** – документальное удостоверение соответствия продукции или иных объектов, процессов проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ или оказания услуг требованиям технических регламентов, положениям стандартов, сводов правил или условиям договоров;
- **продукция** – результат деятельности, представленный в материально-вещественной форме и предназначенный для дальнейшего использования в хозяйственных и иных целях;
- **техническое регулирование** – правовое регулирование отношений в области установления, применения и исполнения обязательных требований к продукции или к процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, а также в области установления и применения на добровольной основе требований к продукции, процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнению работ или оказанию услуг и правовое регулирование отношений в области оценки соответствия;



- технический регламент – документ, который принят международным договором Российской Федерации, подлежащим ратификации в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, или в соответствии с международным договором Российской Федерации, ратифицированным в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, или федеральным законом, или указом Президента Российской Федерации, или постановлением Правительства Российской Федерации, или нормативным правовым актом федерального органа исполнительной власти по техническому регулированию, и устанавливает обязательные для применения и исполнения требования к объектам технического регулирования (продукции или к продукции и связанным с требованиями к продукции процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации).

Более подробно остановимся на понятии «технический регламент».

1.1.1. Технические регламенты

Технические регламенты принимаются в целях:

- защиты жизни или здоровья граждан, имущества физических или юридических лиц, государственного или муниципального имущества;
- охраны окружающей среды, жизни или здоровья животных и растений;
- предупреждения действий, вводящих в заблуждение приобретателей, в том числе потребителей;
- обеспечения энергетической эффективности и ресурсосбережения.

Принятие технических регламентов в иных целях не допускается.

Технические регламенты с учетом степени риска причинения вреда устанавливают минимально необходимые требования, обеспечивающие:

- безопасность излучений;
- биологическую безопасность;
- взрывобезопасность;
- механическую безопасность;
- пожарную безопасность;
- безопасность продукции (технических устройств, применяемых на опасном производственном объекте);
- термическую безопасность;
- химическую безопасность;
- электрическую безопасность;
- радиационную безопасность населения;



- электромагнитную совместимость в части обеспечения безопасности работы приборов и оборудования;
- единство измерений;
- другие виды безопасности.

Требования технических регламентов не могут служить препятствием осуществлению предпринимательской деятельности в большей степени, чем это минимально необходимо для выполнения целей закона.

Технический регламент должен содержать перечень и (или) описание объектов технического регулирования, требования к этим объектам и правила их идентификации в целях применения технического регламента. Технический регламент должен содержать правила и формы оценки соответствия (в том числе в техническом регламенте могут содержаться схемы подтверждения соответствия, порядок продления срока действия выданного сертификата соответствия), определяемые с учетом степени риска, предельные сроки оценки соответствия в отношении каждого объекта технического регулирования и (или) требования к терминологии, упаковке, маркировке или этикеткам и правилам их нанесения. Технический регламент должен содержать требования энергетической эффективности и ресурсосбережения.

Не включенные в технические регламенты требования не могут носить обязательный характер.

Действующим в настоящее время техническим регламентом в сфере производства лекарственных средств является: технический регламент «О требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии», введенный Постановлением Правительства РФ от 26.01.2010 г. № 29.

Наиболее важной в законе [1] является глава, описывающая процессы подтверждения соответствия.

1.1.2. Подтверждение соответствия

Подтверждение соответствия осуществляется в целях:

- удостоверения соответствия продукции, процессов проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, работ, услуг или иных объектов техническим регламентам, стандартам, сводам правил, условиям договоров;
- содействия приобретателям, в том числе потребителям, в компетентном выборе продукции, работ, услуг.



Подтверждение соответствия осуществляется на основе **принципов**:

- доступности информации о порядке осуществления подтверждения соответствия заинтересованным лицам;
- недопустимости применения обязательного подтверждения соответствия к объектам, в отношении которых не установлены требования технических регламентов;
- установления перечня форм и схем обязательного подтверждения соответствия в отношении определенных видов продукции в соответствующем техническом регламенте;
- уменьшения сроков осуществления обязательного подтверждения соответствия и затрат заявителя;
- недопустимости принуждения к осуществлению добровольного подтверждения соответствия, в том числе в определенной системе добровольной сертификации;
- защиты имущественных интересов заявителей, соблюдения коммерческой тайны в отношении сведений, полученных при осуществлении подтверждения соответствия;
- недопустимости подмены обязательного подтверждения соответствия добровольной сертификацией.

Формы подтверждения соответствия

Подтверждение соответствия на территории Российской Федерации может носить добровольный или обязательный характер.

Добровольное подтверждение соответствия осуществляется в форме добровольной сертификации.

Обязательное подтверждение соответствия осуществляется в *формах*:

- принятия декларации о соответствии (далее – декларирование соответствия);
- обязательной сертификации.

Порядок применения форм обязательного подтверждения соответствия устанавливается настоящим Федеральным законом.

1.1.3. Государственный контроль (надзор) за соблюдением требований технических регламентов

Государственный контроль (надзор) за соблюдением требований технических регламентов осуществляется федеральными органами исполнительной власти, органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации, уполномоченными на проведение государственного контроля (надзора) в соответствии с законодательством Российской Федерации (далее – органы государственного контроля (надзора)).

Государственный контроль (надзор) за соблюдением требований технических регламентов осуществляется должностными лицами орга-



нов государственного контроля (надзора) в порядке, установленном законодательством РФ.

Рассмотрим далее некоторые положения второго закона.

1.2. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЗАКОНА «ОБ ОБЕСПЕЧЕНИИ ЕДИНСТВА ИЗМЕРЕНИЙ»²

Федеральный закон «Об обеспечении единства измерений» от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ [2] применяется на всех стадиях производства и контроля лекарственных средств, где проводятся измерения параметров технических процессов, условий, состава, свойств веществ и материалов.

Цели и сфера действия настоящего федерального закона

Целями настоящего федерального закона являются:

- установление правовых основ обеспечения единства измерений в Российской Федерации;
- защита прав и законных интересов граждан, общества и государства от отрицательных последствий недостоверных результатов измерений;
- обеспечение потребности граждан, общества и государства в получении объективных, достоверных и сопоставимых результатов измерений, используемых в целях защиты жизни и здоровья граждан, охраны окружающей среды, животного и растительного мира, обеспечения обороны и безопасности государства, в том числе экономической безопасности;
- содействие развитию экономики Российской Федерации и научно-техническому прогрессу.

Федеральный закон регулирует отношения, возникающие при выполнении измерений, установлении и соблюдении требований к измерениям, единицам величин, эталонам единиц величин, стандартным образцам, средствам измерений, применении стандартных образцов, средств измерений, методик (методов) измерений, а также при осуществлении деятельности по обеспечению единства измерений.

Сфера государственного регулирования обеспечения единства измерений распространяется на измерения, к которым установлены метрологические обязательные требования и которые выполняются:

- 1) при осуществлении деятельности в области здравоохранения;
- 2) осуществлении ветеринарной деятельности;

²С изменениями на 13 июля 2015 г.



- 3) осуществлении деятельности в области охраны окружающей среды;
 - 4) осуществлении деятельности в области гражданской обороны, защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, обеспечения пожарной безопасности, безопасности людей на водных объектах;
 - 5) выполнении работ по обеспечению безопасных условий и охраны труда;
 - 6) осуществлении производственного контроля за соблюдением установленных законодательством Российской Федерации требований промышленной безопасности к эксплуатации опасного производственного объекта;
 - 7) осуществлении торговли, выполнении работ по расфасовке товаров;
 - 8) выполнении государственных учетных операций и учете количества энергетических ресурсов;
 - 9) оказании услуг почтовой связи, учете объема оказанных услуг электросвязи операторами связи и обеспечении целостности и устойчивости функционирования сети связи общего пользования;
 - 10) осуществлении деятельности в области обороны и безопасности государства;
 - 11) осуществлении геодезической и картографической деятельности;
 - 12) осуществлении деятельности в области гидрометеорологии, мониторинга состояния и загрязнения окружающей среды;
 - 13) проведении банковских, налоговых, таможенных операций и таможенного контроля;
 - 14) выполнении работ по оценке соответствия продукции и иных объектов обязательным требованиям в соответствии с законодательством Российской Федерации о техническом регулировании;
 - 15) проведении официальных спортивных соревнований, обеспечении подготовки спортсменов высокого класса;
 - 16) выполнении поручений суда, органов прокуратуры, государственных органов исполнительной власти;
 - 17) осуществлении мероприятий государственного контроля (надзора);
 - 18) осуществлении деятельности в области использования атомной энергии;
 - 19) обеспечении безопасности дорожного движения.
- Как видно из перечисленного, деятельность в области здравоохранения стоит на первом месте, что отражает значимость этой деятельности.



1.2.1. Основные понятия

Рассмотрим некоторые термины и понятия, которые применены в законе [2]:

- **аттестация методик (методов) измерений** – исследование и подтверждение соответствия методик (методов) измерений установленным метрологическим требованиям к измерениям;
- **федеральный государственный метрологический надзор** – контрольная деятельность в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, осуществляемая уполномоченными федеральными органами исполнительной власти и заключающаяся в систематической проверке соблюдения установленных законодательством Российской Федерации об обеспечении единства измерений обязательных требований, а также в применении установленных законодательством Российской Федерации мер за нарушения, выявленные во время надзорных действий;
- **государственный эталон единицы величины** – эталон единицы величины, находящийся в федеральной собственности;
- **единство измерений** – состояние измерений, при котором их результаты выражены в допущенных к применению в Российской Федерации единицах величин, а показатели точности измерений не выходят за установленные границы;
- **измерение** – совокупность операций, выполняемых для определения количественного значения величины;
- **калибровка средств измерений** – совокупность операций, выполняемых в целях определения действительных значений метрологических характеристик средств измерений;
- **методика (метод) измерений** – совокупность конкретно описанных операций, выполнение которых обеспечивает получение результатов измерений с установленными показателями точности;
- **метрологические требования** – требования к влияющим на результат и показатели точности измерений характеристикам (параметрам) измерений, эталонов единиц величин, стандартных образцов, средств измерений, а также к условиям, при которых эти характеристики (параметры) должны быть обеспечены;
- **поверка средств измерений** – совокупность операций, выполняемых в целях подтверждения соответствия средств измерений метрологическим требованиям;
- **прослеживаемость** – свойство эталона единицы величины, средства измерений или результата измерений, заключающееся в документально подтвержденном установлении их связи с государственным



первичным эталоном или национальным первичным эталоном иностранного государства соответствующей единицы величины посредством сличения эталонов единиц величин, поверки, калибровки средств измерений;

- **средство измерений** – техническое средство, предназначенное для измерений;

- **стандартный образец** – образец вещества (материала) с установленными по результатам испытаний значениями одной и более величин, характеризующих состав или свойство этого вещества (материала);

- **утверждение типа стандартных образцов или типа средств измерений** – документально оформленное в установленном порядке решение о признании соответствия типа стандартных образцов или типа средств измерений метрологическим и техническим требованиям (характеристикам) на основании результатов испытаний стандартных образцов или средств измерений в целях утверждения типа.

1.2.2. Требования к измерениям

Измерения, относящиеся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, должны выполняться по первичным референтным методикам (методам) измерений, референтным методикам (методам) измерений и другим аттестованным методикам (методам) измерений, за исключением методик (методов) измерений, предназначенных для выполнения прямых измерений, с применением средств измерений утвержденного типа, прошедших поверку. Результаты измерений должны быть выражены в единицах величин, допущенных к применению в Российской Федерации.

Методики (методы) измерений, предназначенные для выполнения прямых измерений, вносятся в эксплуатационную документацию на средства измерений. Подтверждение соответствия этих методик (методов) измерений обязательным метрологическим требованиям к измерениям осуществляется в процессе утверждения типов данных средств измерений. В остальных случаях подтверждение соответствия методик (методов) измерений обязательным метрологическим требованиям к измерениям осуществляется путем аттестации методик (методов) измерений. Сведения об аттестованных методиках (методах) измерений передаются в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений проводящими аттестацию юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями.

Аттестацию первичных референтных методик (методов) измерений, референтных методик (методов) измерений и методик (методов) измерений, относящихся к сфере государственного регулирования, про-



водят юридические лица и индивидуальные предприниматели, аккредитованные в соответствии с законодательством Российской Федерации об аккредитации в национальной системе аккредитации на проведение аттестации методик (методов) измерений.

Порядок аттестации первичных референтных методик (методов) измерений, референтных методик (методов) измерений и методик (методов) измерений и их применения устанавливается федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в области обеспечения единства измерений.

1.2.3. Федеральный государственный метрологический надзор

Федеральный государственный метрологический надзор осуществляется:

- за соблюдением обязательных требований в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений к измерениям, единицам величин, а также к эталонам единиц величин, стандартным образцам, средствам измерений при их выпуске из производства, ввозе на территорию Российской Федерации, продаже и применении на территории Российской Федерации;

- наличием и соблюдением аттестованных методик (методов) измерений.

Федеральный государственный метрологический надзор распространяется на деятельность юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих:

- измерения, относящиеся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений;

- выпуск из производства предназначенных для применения в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений эталонов единиц величин, стандартных образцов и средств измерений, а также их ввоз на территорию Российской Федерации, продажу и применение на территории Российской Федерации;

- расфасовку товаров.

В законе [2] приведены также статьи:

- Аккредитация в области обеспечения единства измерений;
- Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений;

- Организационные основы обеспечения единства измерений: Федеральные органы исполнительной власти, государственные научные метрологические институты, государственные региональные центры



метрологии, метрологические службы, организации, осуществляющие деятельность по обеспечению единства измерений.

Третий рассматриваемый нами закон касается деятельности лабораторий и органов по сертификации. Рассмотрим некоторые положения закона «Об аккредитации в национальной системе аккредитации».

1.3. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЗАКОНА «ОБ АККРЕДИТАЦИИ В НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ АККРЕДИТАЦИИ»³

Рассматриваемый Федеральный закон «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» от 28 декабря 2013 года № 412-ФЗ [3] регулирует отношения, возникающие между участниками национальной системы аккредитации, иными установленными настоящим Федеральным законом лицами в связи с осуществлением аккредитации в национальной системе аккредитации:

- юридических лиц, индивидуальных предпринимателей, выполняющих работы по оценке соответствия;
- юридических лиц, индивидуальных предпринимателей, привлекаемых органами, уполномоченными на осуществление государственного контроля (надзора), к проведению мероприятий по контролю;
- экспертов, экспертных организаций, привлекаемых федеральными органами исполнительной власти при осуществлении отдельных полномочий.

В законе рассмотрен порядок и особенности аккредитации в отдельных сферах деятельности.

1.3.1. Основные понятия

Рассмотрим некоторые термины и определения, приведенные в [3]:

- **аккредитация в национальной системе аккредитации** – подтверждение национальным органом по аккредитации соответствия юридического лица или индивидуального предпринимателя критериям аккредитации, являющееся официальным свидетельством компетентности юридического лица или индивидуального предпринимателя осуществлять деятельность в определенной области аккредитации;
- **аттестат аккредитации** – документ, выдаваемый национальным органом по аккредитации и удостоверяющий аккредитацию в определенной области аккредитации;
- **заявитель** – юридическое лицо независимо от организационно-правовой формы или индивидуальный предприниматель, претендующие на получение аккредитации;

³С изменениями на 29 июля 2018 года; редакция, действующая с 27 января 2019 года.



- **аккредитованное лицо** – юридическое лицо независимо от организационно-правовой формы или индивидуальный предприниматель, получившие аккредитацию в порядке, установленном настоящим федеральным законом;

- **выездная оценка соответствия заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации** – совокупность мероприятий, включающих в себя выездную экспертизу соответствия заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации, осуществляемых должностными лицами национального органа по аккредитации мероприятия;

- **документарная оценка соответствия заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации** – совокупность мероприятий, включающих в себя экспертизу представленных заявителем, аккредитованным лицом документов и сведений, осуществляемых должностными лицами национального органа по аккредитации мероприятия по проверке предоставленного по результатам такой экспертизы экспертного заключения или акта экспертизы;

- **критерии аккредитации** – совокупность требований, которым должен удовлетворять заявитель и аккредитованное лицо при осуществлении деятельности в определенной области аккредитации;

- **область аккредитации** – сфера деятельности юридического лица или индивидуального предпринимателя, на осуществление которой подано заявление и (или) которая определена при их аккредитации либо расширена или сокращена в рамках соответствующих процедур;

- **национальный орган по аккредитации** – федеральный орган исполнительной власти, уполномоченный осуществлять функции по аккредитации в национальной системе аккредитации в соответствии с настоящим федеральным законом;

- **экспертная организация** – юридическое лицо, выполняющее функции по организации оказания заявителю, аккредитованному лицу услуг, необходимых и обязательных для предоставления государственных услуг в соответствии с настоящим Федеральным законом, и включенное в реестр экспертных организаций;

- **эксперт по аккредитации** – физическое лицо, аттестованное в установленном порядке национальным органом по аккредитации, привлекаемое указанным органом для организации и проведения экспертизы соответствия заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации в определенной области аккредитации и включенное в реестр экспертов по аккредитации;

- **экспертиза представленных заявителем, аккредитованным лицом документов и сведений** – совокупность мероприятий по анализу представленных заявителем, аккредитованным лицом документов и



сведений на соответствие критериям аккредитации, которые проводятся экспертной группой, сформированной национальным органом по аккредитации, в ходе оценки соответствия заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации и по результатам проведения которых оформляется экспертное заключение;

- **выездная экспертиза соответствия заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации** – совокупность мероприятий по обследованию заявителя, аккредитованного лица по месту или местам осуществления ими деятельности в области аккредитации, которые проводятся экспертной группой, сформированной национальным органом по аккредитации, в ходе оценки соответствия заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации и по результатам проведения которых составляется акт выездной экспертизы или акт экспертизы;

- **знак национальной системы аккредитации** – символ, присваиваемый национальным органом по аккредитации и свидетельствующий об аккредитации в национальной системе аккредитации юридического лица или индивидуального предпринимателя, его применяющих.

1.3.2. Цели и принципы аккредитации

Аккредитация в национальной системе аккредитации осуществляется в целях обеспечения доверия к результатам оценки соответствия и создания условий для взаимного признания государствами – торговыми партнерами Российской Федерации результатов оценки соответствия.

Аккредитация осуществляется на основе следующих принципов:

- осуществление полномочий по аккредитации национальным органом по аккредитации;
- компетентность национального органа по аккредитации;
- независимость национального органа по аккредитации;
- беспристрастность;
- добровольность;
- открытость и доступность правил аккредитации;
- недопустимость совмещения национальным органом по аккредитации полномочий по аккредитации и полномочий по оценке соответствия и обеспечению единства измерений;
- единство правил аккредитации и обеспечение равных условий заявителям;
- обеспечение конфиденциальности сведений, полученных в процессе осуществления аккредитации и составляющих государственную, коммерческую, иную охраняемую законом тайну, и использование таких сведений только в целях, для которых они предоставлены;



- недопустимость ограничения конкуренции и создания препятствий для пользования услугами аккредитованных лиц;
- обеспечение единства экономического пространства на территории Российской Федерации, недопустимость установления пределов действия аккредитации на отдельных территориях и для определенных субъектов хозяйственной деятельности.

1.3.3. Участники национальной системы аккредитации

Национальная система аккредитации включает в себя следующих участников:

- федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в области аккредитации;
- национальный орган по аккредитации;
- общественный совет по аккредитации;
- комиссия по апелляциям;
- эксперты по аккредитации, технические эксперты;
- аккредитованные лица;
- экспертные организации.

Процессы и порядок аккредитации испытательных лабораторий будут рассмотрены непосредственно в разделе, посвященном работе лабораторий, контролирующих качество и безопасность лекарственных средств.

В работе любой организации используется довольно много различных документов, включая правовые, нормативные, технические и другие. В 2015 году введен в действие Федеральный закон «О стандартизации в Российской Федерации» от 29 июня 2015 года № 162-ФЗ [4]. Рассмотрим некоторые положения этого четвертого закона.

1.4. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЗАКОНА «О СТАНДАРТИЗАЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»⁴

1.4.1. Основные понятия

Для целей закона [4] используются следующие основные понятия:

- **документ по стандартизации** — документ, в котором для добровольного и многократного применения устанавливаются общие характеристики объекта стандартизации, а также правила и общие принципы в отношении объекта стандартизации, за исключением случаев, если обязательность применения документов по стандартизации устанавливается настоящим федеральным законом;

⁴Частично вступил в силу с 29 сентября 2015 г., полностью – с 1 июля 2016 г.



- **документы, разрабатываемые и применяемые в национальной системе стандартизации** – национальный стандарт Российской Федерации, в том числе основополагающий национальный стандарт Российской Федерации, и предварительный национальный стандарт Российской Федерации, а также правила стандартизации, рекомендации по стандартизации, информационно-технические справочники;

- **национальный стандарт** – документ по стандартизации, который разработан техническим комитетом по стандартизации или проектным техническим комитетом по стандартизации, утвержден федеральным органом исполнительной власти в сфере стандартизации и в котором для всеобщего применения устанавливаются общие характеристики объекта стандартизации, а также правила и общие принципы в отношении объекта стандартизации;

- **объект стандартизации** – продукция (работы, услуги) (далее – продукция), процессы, системы менеджмента, терминология, условные обозначения, исследования (испытания) и измерения (включая отбор образцов) и методы испытаний, маркировка, процедуры оценки соответствия и иные объекты;

- **общероссийский классификатор технико-экономической и социальной информации** – документ по стандартизации, распределяющий технико-экономическую и социальную информацию в соответствии с ее классификацией (классами, группами, видами и другим) и являющийся обязательным для применения в государственных информационных системах и при межведомственном обмене информацией в порядке, установленном федеральными законами и иными нормативными правовыми актами Российской Федерации;

- **основополагающий национальный стандарт** – национальный стандарт, разработанный и утвержденный федеральным органом исполнительной власти в сфере стандартизации, устанавливающий общие положения, касающиеся выполнения работ по стандартизации, а также виды национальных стандартов;

- **правила стандартизации** – документ национальной системы стандартизации, разработанный и утвержденный федеральным органом исполнительной власти в сфере стандартизации, содержащий положения организационного и методического характера, которые дополняют или конкретизируют отдельные положения основополагающих национальных стандартов, а также определяют порядок и методы проведения работ по стандартизации и оформления результатов таких работ;

- **предварительный национальный стандарт** – документ по стандартизации, который разработан техническим комитетом по стандартизации или проектным техническим комитетом по стандартизации,



утвержден федеральным органом исполнительной власти в сфере стандартизации и в котором для всеобщего применения устанавливаются общие характеристики объекта стандартизации, а также правила и общие принципы в отношении объекта стандартизации на ограниченный срок в целях накопления опыта в процессе применения предварительного национального стандарта для возможной последующей разработки на его основе национального стандарта;

- **рекомендации по стандартизации** – документ национальной системы стандартизации, утвержденный федеральным органом исполнительной власти в сфере стандартизации и содержащий информацию организационного и методического характера, касающуюся проведения работ по стандартизации и способствующую применению соответствующего национального стандарта, либо положения, которые предварительно проверяются на практике до их установления в национальном стандарте или предварительном национальном стандарте;

- **свод правил** – документ по стандартизации, утвержденный федеральным органом исполнительной власти или государственной корпорацией по атомной энергии «Росатом» и содержащий правила и общие принципы в отношении процессов в целях обеспечения соблюдения требований технических регламентов;

- **стандарт организации** – документ по стандартизации, утвержденный юридическим лицом, в том числе государственной корпорацией, саморегулируемой организацией, а также индивидуальным предпринимателем для совершенствования производства и обеспечения качества продукции, выполнения работ, оказания услуг;

- **стандартизация** – деятельность по разработке (ведению), утверждению, изменению (актуализации), отмене, опубликованию и применению документов по стандартизации и иная деятельность, направленная на достижение упорядоченности в отношении объектов стандартизации;

- **технические условия** – вид стандарта организации, утвержденный изготовителем продукции или исполнителем работы, услуги.

1.4.2. Цели и задачи стандартизации

Стандартизация направлена на достижение следующих **целей**:

- содействие социально-экономическому развитию Российской Федерации;

- содействие интеграции Российской Федерации в мировую экономику и международные системы стандартизации в качестве равноправного партнера;

- улучшение качества жизни населения страны;

- обеспечение обороны страны и безопасности государства;



- техническое перевооружение промышленности;
- повышение качества продукции, выполнения работ, оказания услуг и повышение конкурентоспособности продукции российского производства.

Цели стандартизации достигаются путем реализации следующих **задач**:

- внедрение передовых технологий, достижение и поддержание технологического лидерства Российской Федерации в высокотехнологичных (инновационных) секторах экономики;
- повышение уровня безопасности жизни и здоровья людей, охрана окружающей среды, охрана объектов животного, растительного мира и других природных ресурсов, имущества юридических лиц и физических лиц, государственного и муниципального имущества, а также содействие развитию систем жизнеобеспечения населения в чрезвычайных ситуациях;
- оптимизация и унификация номенклатуры продукции, обеспечение ее совместимости и взаимозаменяемости, сокращение сроков ее создания, освоения в производстве, а также затрат на эксплуатацию и утилизацию;
- применение документов по стандартизации при поставках товаров, выполнении работ, оказании услуг, в том числе при осуществлении закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд;
- обеспечение единства измерений и сопоставимости их результатов;
- предупреждение действий, вводящих потребителя продукции в заблуждение;
- обеспечение рационального использования ресурсов;
- устранение технических барьеров в торговле и создание условий для применения международных стандартов и региональных стандартов, региональных сводов правил, стандартов иностранных государств и сводов правил иностранных государств.

1.4.3. Принципы стандартизации

Стандартизация в Российской Федерации основывается на следующих **принципах**:

- добровольность применения документов по стандартизации;
- обязательность применения документов по стандартизации в отношении объектов стандартизации, предусмотренных статьей 6 настоящего федерального закона;
- обеспечение комплексности и системности стандартизации, преемственности деятельности в сфере стандартизации;



- обеспечение соответствия общих характеристик, правил и общих принципов, устанавливаемых в документах национальной системы стандартизации, современному уровню развития науки, техники и технологий, передовому отечественному и зарубежному опыту;
- открытость разработки документов национальной системы стандартизации, обеспечение участия в разработке таких документов всех заинтересованных лиц, достижение консенсуса при разработке национальных стандартов;
- установление в документах по стандартизации требований, обеспечивающих возможность контроля за их выполнением;
- унификация разработки (ведения), утверждения (актуализации), изменения, отмены, опубликования и применения документов по стандартизации;
- соответствие документов по стандартизации действующим на территории Российской Федерации техническим регламентам;
- непротиворечивость национальных стандартов друг другу;
- доступность информации о документах по стандартизации с учетом ограничений, установленных нормативными правовыми актами Российской Федерации в области защиты сведений, составляющих государственную тайну или относимых к охраняемой в соответствии с законодательством Российской Федерации иной информации ограниченного доступа.

В законе [4] также приведены следующие разделы:

- Правовое регулирование отношений в сфере стандартизации;
- Стандартизация в отношении оборонной продукции;
- Государственная политика Российской Федерации в сфере стандартизации.

1.4.4. Участники работ по стандартизации

К участникам работ по стандартизации относятся:

- Федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере стандартизации;
- Федеральный орган исполнительной власти в сфере стандартизации;
- Технические комитеты по стандартизации;
- Проектные технические комитеты по стандартизации;
- Комиссия по апелляциям.



1.4.5. Виды документов по стандартизации

В законе приведена классификация документов по стандартизации и основные положения по ним.

К документам по стандартизации в соответствии с настоящим федеральным законом относятся:

- документы национальной системы стандартизации;
- общероссийские классификаторы;
- стандарты организаций, в том числе технические условия;
- своды правил;
- документы по стандартизации, которые устанавливают обязательные требования в отношении объектов стандартизации, предусмотренных статьей 6 настоящего федерального закона.

Определение этих терминов приведены выше в разделе 1.4.1. В законе также обращается внимание на следующие положения:

- **Документы национальной системы стандартизации** не должны противоречить международным договорам Российской Федерации, федеральным законам, актам Президента Российской Федерации, актам Правительства Российской Федерации, нормативным правовым актам федеральных органов исполнительной власти и нормативным правовым актам государственной корпорации по атомной энергии «Росатом», изданным в соответствии с установленными полномочиями.

- **Основополагающие национальные стандарты и правила стандартизации** разрабатываются и утверждаются федеральным органом исполнительной власти в сфере стандартизации в порядке, установленном федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере стандартизации.

- Разработка документов национальной системы стандартизации должна осуществляться в соответствии с основополагающими национальными стандартами.

- **Национальные стандарты и предварительные национальные стандарты** разрабатываются участниками работ по стандартизации в целях содействия использованию полученных в различных областях знаний и решений, инноваций, достижений науки и техники.

- **Рекомендации по стандартизации** разрабатываются в целях предварительной проверки на практике отдельных положений организационного и методического характера применительно к соответствующему объекту стандартизации в порядке, установленном федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере стандартизации.



- **Информационно-технические справочники** разрабатываются, утверждаются, применяются, актуализируются и отменяются в случаях и в порядке, которые предусмотрены федеральными законами и принимаемыми в соответствии с ними нормативными правовыми актами Правительства Российской Федерации или актами уполномоченных им федеральных органов исполнительной власти.

Порядок разработки, ведения, изменения и применения общероссийских классификаторов устанавливается Правительством Российской Федерации.

Стандарты организаций разрабатываются организациями самостоятельно, исходя из необходимости их применения для обеспечения целей, указанных в законе.

Стандарты организаций и технические условия разрабатываются с учетом соответствующих документов национальной системы стандартизации.

Технические условия разрабатываются изготовителем и (или) исполнителем и применяются в соответствии с условиями, установленными в договорах (контрактах).

Порядок разработки, утверждения, учета, изменения, отмены и применения стандартов организаций и технических условий устанавливается организациями самостоятельно с учетом применимых принципов, предусмотренных настоящим федеральным законом.

Проект стандарта организации, а также проект технических условий перед их утверждением может представляться в соответствующий технический комитет по стандартизации или проектный технический комитет по стандартизации для проведения экспертизы, по результатам которой технический комитет по стандартизации или проектный технический комитет по стандартизации готовит соответствующее заключение.

Порядок разработки, утверждения, опубликования, изменения и отмены сводов правил устанавливается Правительством Российской Федерации.

Далее в законе [4] приведен раздел по планированию работ по стандартизации, разработке и утверждению документов национальной системы стандартизации, который включает:

- программы стандартизации;
- порядок разработки и утверждения национального стандарта;
- порядок разработки и утверждения предварительного национального стандарта.

Документы национальной системы стандартизации применяются на добровольной основе одинаковым образом и в равной мере независимо от



страны и (или) места происхождения продукции (товаров, работ, услуг), если иное не установлено законодательством Российской Федерации.

Условия применения международных стандартов, региональных стандартов, межгосударственных стандартов, региональных сводов правил, стандартов иностранных государств, сводов правил иностранных государств, в результате применения которых на добровольной основе обеспечивается соблюдение требований утвержденного технического регламента или которые содержат правила и методы исследований (испытаний) и измерений, в том числе правила отбора образцов, необходимые для применения и исполнения утвержденного технического регламента и осуществления оценки соответствия, устанавливаются в соответствии с Федеральным законом от 27 декабря 2002 года № 184-ФЗ «О техническом регулировании».

Применение национального стандарта является обязательным для изготовителя и (или) исполнителя в случае публичного заявления о соответствии продукции национальному стандарту, в том числе в случае применения обозначения национального стандарта в маркировке, в эксплуатационной или иной документации, и (или) маркировки продукции знаком национальной системы стандартизации.

В законе [4] рассмотрены также разделы:

- Информационное обеспечение стандартизации;
- Международное и региональное сотрудничество в сфере стандартизации;
- Финансирование в сфере стандартизации;
- Ответственность в сфере стандартизации.

Контрольные вопросы и задания

1. Перечислите основные правовые документы в сфере производства продукции вообще и в области производства медицинских изделий и лекарственных средств в частности.

2. Дайте определение понятию «техническое регулирование». Какой документ является основным в области технического регулирования? Кратко поясните особенности его применения.

3. Перечислите цели принятия технических регламентов и особенности их применения.

4. Что такое технический регламент? Перечислите действующие технические регламенты в области производства медицинских изделий и косметической продукции.

5. Поясните понятие «подтверждение соответствия». Перечислите основные принципы подтверждения соответствия.



6. Поясните, что такое стандартизация. Перечислите основные документы по стандартизации. Перечислите участников работ по стандартизации.

7. Назовите основные различия между добровольным и обязательным подтверждением соответствия.

8. Перечислите виды измерений, входящие в сферу государственного регулирования обеспечения единства измерений. Какие из них, по Вашему мнению, относятся к наиболее актуальным для фармацевтической промышленности?

9. Поясните, что собой представляют «прослеживаемость» и «государственный эталон» единицы величины? Перечислите известные Вам эталоны.

10. Поясните, что такое государственный метрологический надзор.



ГЛАВА 2. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ GMP

Стандарт GMP (*Good Manufacturing Practice* – Надлежащая производственная практика) – это система мер и правил обеспечения качества производства, состоящая из нескольких направлений, которые включают в себя достаточно обширный ряд норм, указаний в отношении фармацевтической и микроэлектронной промышленности, высокотехнологичных отраслей промышленного производства (производства продуктов питания, оптической и упаковочной промышленности, медицинской и сенсорной техники, а также в микромеханической промышленности).

GMP – прежде всего обеспечение соответствия и безопасности лекарственных средств. Данная система мер является составной частью государственной системы обращения лекарственных средств. Правила GMP напрямую связаны с вопросами предотвращения загрязнения, соблюдения обязательств, заявленных производителем при регистрации лекарственных средств (соблюдение состава, технологии, стратегии контроля, управление изменениями и т. п.).

Иными словами, если рассматривать качество как соответствие спецификации по безопасности и эффективности лекарственных средств, то соблюдение GMP гарантирует изготовление препаратов, соответствующих своей спецификации, и обеспечивает безопасность лекарственных средств. Безопасность обеспечивается тем, что предотвращаются возможные загрязнения другими продуктами и веществами, исключаются нерегламентированные примеси и продукты разложения, например возникающие из-за нарушения технологии, несоблюдения условий хранения или использования сырья не заявленных производителей.

Рассмотрим историю GMP в фармацевтической сфере производства.

2.1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ GMP

Можно выделить несколько этапов развития GMP.

Первый этап

Мировая история GMP-стандартов берет свое начало с 1963 г. в США, где группой ученых были разработаны специальные правила для регламентирования условий качественного и безопасного производства лекарственных препаратов – стандарт *Good Manufacturing Practice* (GMP).

Стандарты GMP FDA дополнялись в 1965, 1971, 1978, 1987, 1992 годах, а первый международный документ, созданный специалистами ВОЗ, посвященный GMP, появился в 1968 г. Чуть позже, в 1969 г., бы-



ла принята резолюция ВОЗ, которая предписывала применять правила GMP WHO всем странам.

Уже начиная с 70-х годов прошлого столетия GMP получает широкое распространение во всем мире, за исключением СССР. Минздрав Советского Союза заявил о своей незаинтересованности во внедрении подобных правил, и вопрос перехода к GMP предприятий советской медицинской и микробиологической промышленности был отложен до 1991 г. И лишь после распада Советского Союза, страны СНГ самостоятельно приступили к переходу на стандарты GMP.

Однако следует отметить, что в 1974 г. в СССР были введены рекомендательные правила производства лекарств РТМ 64-7-81-74. Пересмотренные в 1981 г. правила ОМУ 64-33-81 также не приблизились по своему содержанию к правилам, установленным стандартами GMP.

В 1991 г. появились новые правила GMP стран Европейского союза (GMP EU), которые были подкорректированы в 2003 г. В СССР в 2001 г. была сделана попытка приведения российских правил в соответствие с международной практикой, введен стандарт РД 64-125-91, который все же имел некоторые принципиальные отличия от GMP Европейского союза и GMP ВОЗ. И только после распада Советского Союза страны СНГ самостоятельно приступили к созданию нормативной базы к правилам GMP.

Начиная с 1992 г. предприятия фармацевтической промышленности стран, входивших в состав СССР, оказались в условиях рыночной экономики. Ни соответствующие государственные структуры, ни предприятия-производители, ни научно-исследовательские институты, ни органы по инспектированию и сертификации не были к этому готовы. Отсутствовала информация о специфике законодательства и функционирования фармацевтической промышленности в условиях рыночной экономики; в странах СНГ не существовало правовой и технической базы для интеграции предприятий отрасли в мировую фармацевтическую индустрию и выхода их на зарубежные рынки.

Более того, политика специализации, проводившаяся в СССР и направленная на совершенствование фармацевтической промышленности в странах СЭВ, явилась тормозом для развития предприятий медицинской и микробиологической промышленности СССР и отбросила их далеко назад по сравнению с развитыми капиталистическими странами.

Ситуация на рынке лекарственных средств в СНГ после распада СССР приобрела следующие характерные особенности:

- продукция предприятий медицинской промышленности СНГ существенно уступает по конкурентной способности препаратам зарубежных фирм, вследствие этого рынок СНГ переполнен импортными

лекарствами, в то время как технические барьеры рыночной экономики не позволяют продавать лекарственные препараты, произведенные предприятиями стран СНГ, на крупных зарубежных рынках сбыта;

- внутренний рынок лекарственных средств в СНГ оказался раздробленным на национальные рынки;
- технические барьеры в торговле лекарствами на рынках отдельных стран СНГ не гарантируют полной защиты от проникновения на них некачественных препаратов и затрудняют развитие фармацевтической промышленности стран СНГ из-за трудностей размещения продукции на этих рынках, сдерживания объемов продаж и низкого оборота финансовых средств.

Распад СССР, который привел к этой кризисной ситуации в регионе, практически совпал с созданием в странах Европейского союза (ЕС) единого рынка – «территории без внутренних границ, на которой обеспечивается свободное перемещение товаров, людей, услуг и капитала в соответствии с условиями договора».

Создание ЕС в 1957 г. положило начало движению европейских стран к экономической интеграции. Единый европейский акт, вступивший в действие 1 июля 1987 г., четко определил цель ЕС – создание к концу 1992 г. единого рынка. Процесс гармонизации законодательных положений и требований к производству, качеству и распределению лекарственных средств в целях устранения технических барьеров в торговле и развития фармацевтической промышленности происходит не только в Европе, но и в других регионах мира. Свидетельством этого является деятельность ИСН – Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарств для человека (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), устраняющей технические барьеры на пути торговли лекарствами между тремя крупнейшими рынками мира: Европа, США и Япония.

Одним из основных условий производства лекарственных средств и торговли ими на этих рынках, а также рынках других зарубежных стран является обеспечение качества, в первую очередь за счет выполнения принципов и правил надлежащей производственной практики (**Good manufacturing practice – GMP**).

В 1997 г. в Ялте состоялось совещание Межгосударственной комиссии по стандартизации, регистрации и контролю качества лекарственных средств Совета по сотрудничеству в области здравоохранения Содружества Независимых Государств, в повестку дня которого были включены вопросы регистрации, лицензирования и надлежащей производственной практики. Сформировалось мнение о необходимости

сти внедрения GMP и усовершенствования системы регистрации и лицензирования лекарственных средств в регионе. В связи с этим Межгосударственная комиссия приняла решение о создании рабочей группы по разработке методических указаний для стран СНГ по надлежащей производственной практике лекарственных средств.

При планировании структуры создаваемого документа рабочая группа исходила из конкретной ситуации в странах СНГ, из тех целей и задач, которые стоят перед странами СНГ и их фармацевтической промышленностью, а также из места и роли GMP в условиях рыночной экономики. Проанализировав изложенное выше, были сделаны следующие выводы:

- GMP является частью всеобъемлющей концепции обеспечения качества, компоненты которой тесно взаимосвязаны;
- все элементы обеспечения качества, включая руководства по GMP, должны иметь соответствующую юридическую основу; в странах с рыночной экономикой они введены законодательно;
- GMP не является догмой, это развивающаяся система; имеются руководства по GMP, специфические для разных рынков, регионов, государств и транснациональных компаний, однако существуют минимальные требования, изложенные в руководстве по GMP Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которые обязаны соблюдать все производители;
- соблюдение правил GMP является как внутренним делом производителя, так и вопросом государственной важности, в связи с чем предприятия регулярно должны подвергаться как самоинспекции, так и инспектированию со стороны уполномоченных компетентных государственных органов;
- удостоверение соблюдения правил GMP является основным элементом системы сертификации лекарственных средств для международной торговли.

Уполномоченные государственные органы и предприятия – производители в странах СНГ. Во многих отношениях (информационном, техническом, законодательном, организационном) не готовы к переходу фармацевтической промышленности на производство лекарственных средств в соответствии с GMP. Для этого требуется переходный период – период реформ и преобразований в сферах фармацевтического законодательства, регистрации и лицензирования, создания развитой системы экспертизы и инспектирования, технического перевооружения, дисциплины труда и социальной психологии.

Кроме того, нормы проектирования предприятий медицинской промышленности, принятые в странах СНГ, часто противоречат обще-



принятым техническим решениям, необходимым для выполнения GMP, поэтому требуется их гармонизация с соответствующими нормами ЕС и практикой надлежащего производства лекарственных средств.

Исходя из изложенного выше, стало очевидным, что вводить в действие в 1998 г. межгосударственный отраслевой документ по GMP, который бы строго регламентировал производство и служил критерием для установления технических барьеров в торговле лекарствами между странами СНГ, преждевременно. Эта работа должна пройти по крайней мере три этапа:

- во-первых, создание доступной информационной базы, относящейся к GMP и взаимопроникающим элементам обеспечения качества, где будет обобщен и систематизирован международный опыт и, в частности, опыт Европейского союза;
- во-вторых, проведение соответствующих государственных и межгосударственных реформ и организационных мероприятий в СНГ, основывающихся на этом опыте;
- в-третьих, разработка и издание регионального руководства по GMP для стран СНГ, которое должно быть гармонизировано с руководствами по GMP ЕС, а также PIC – PIC/S.

Поэтому на переходный период основным методическим пособием для стран СНГ по надлежащей производственной практике должны стать законодательные положения ЕС, руководства по GMP ЕС, ВОЗ, PIC – PIC/S, а также другие документы, отражающие, в частности, правила инспектирования предприятий.

Второй этап

В России в феврале 1998 г. вступил в силу совместный приказ Министерства здравоохранения и Министерства экономического развития о введении в действие стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств», который устанавливал, что с 1 июля 2000 г. приемка в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий-производителей лекарственных средств и фармацевтических субстанций, выдача этим предприятиям лицензий на производство, хранение и распространение продукции осуществляются лишь в случае соответствия стандарту GMP в его российском варианте.

Международный стандарт GMP включает в себя достаточно обширный ряд показателей, которым должны соответствовать предприятия, выпускающие ту или иную продукцию. GMP для фармацевтических предприятий определяет параметры каждого производственного этапа – от материала, из которого сделан пол в цеху, и количества мик-



роорганизмов на кубометр воздуха до одежды сотрудников и маркировки, наносимой на упаковку продукции.

По сути, GMP – это совокупность ряда российских ГОСТов и СНИПов (строительных, санитарных и пожарных норм). Однако есть в этом перечне и такие требования, которых российские стандарты не предусматривают. Например, создание «особо чистых цехов» – помещений с особым режимом фильтрации воздуха и входными шлюзами. Такие цеха в России строились, как правило, силами иностранных специалистов, причем в единичном количестве, для производства кремниевых кристаллов и микросхем. Однако GMP требует расфасовывать в таких цехах таблетки.

В настоящее время важнейшими элементами **концепции GMP** являются:

- соответствие всей технологической и контрольной документации на производстве содержанию регистрационного досье на соответствующий препарат;
- жесткий контроль за соблюдением правил, предполагающий не только декларированное, но и фактическое применение санкций к предприятиям-нарушителям.

Приметой времени можно также считать внедрение строгих методических правил в работу государственных органов нормативного контроля лекарств: систем качества, мер по предотвращению конфликта интересов у сотрудников, мер по сохранению конфиденциальности документации и т. п.

Основные положения концепции перехода к правилам GMP

Для перехода к работе по правилам GMP в России прежде всего требуется создание соответствующих условий на общегосударственном уровне. Необходимы, в частности:

- нормативно-правовая и методическая база для контроля за соблюдением правил GMP, куда входят: квалифицированный инспекторат, методические материалы по проведению обследований предприятий отрасли и законодательная основа для принятия мер к нарушителям;
- отвечающая современным требованиям система регистрации лекарственных препаратов (по разделу «Качество» регистрационного досье); в настоящее время ее введению препятствует не только недостаточная квалификация сотрудников контрольно-разрешительной системы, но и акцент на контроль готовой продукции в сети распределения;
- работа предприятий отрасли в условиях подлинно рыночной экономики, что означает отказ от социалистического принципа «план



любой ценой». Иначе говоря, предприятия, не располагающие в полной мере надлежащими условиями для производства лекарств (помещения, оборудование, кадры, сырье и т. п.), не должны их производить. С другой стороны, порядок ценообразования должен позволять успешно работающим предприятиям получать надлежащую прибыль, в том числе и для реинвестирования.

На отраслевом уровне приоритетными направлениями программы перехода к работе по правилам GMP следует считать организованный пересмотр всей технологической и контрольной документации в сторону использования предприятиями только тех документов, которые соответствуют регистрационным материалам.

На уровне отдельных предприятий поэтапное внедрение правил GMP желательно планировать и осуществлять исходя из следующих соображений:

- Приступая к внедрению требований GMP, предприятию необходимо прежде всего определить свое отношение к экспорту продукции. В случае ориентации только на внутренний рынок достаточно соблюдения национальных правил GMP. Если же планируется экспортировать часть продукции, то необходимо учитывать либо международно признанные документы, либо национальные требования стран – потенциальных импортеров.

Понятие GMP включает несколько компонентов:

- официальные руководства;
- приложения и официальные дополнения к ним;
- международно признанные и важнейшие национальные методические материалы по отдельным разделам правил GMP, например в отношении валидации, роли и функций «специалиста, ответственного за качество», о функционировании контрольно-аналитических лабораторий, содержании лабораторных животных, об инспектировании предприятий отрасли, о порядке обеспечения качества лекарственных субстанций и т. п. Сюда же можно отнести документы по статистическому контролю качества и др.;

- информация о конкретном опыте отдельных производителей по реализации правил. Такой опыт может касаться, например, деталей планировки помещений, применяемых конструкционных и отделочных материалов, инженерных, технологических и организационных решений, структуры и функционирования службы обеспечения качества продукции, форм и методов подготовки и переподготовки кадров;

- информационно-методические и учебные материалы по проблеме GMP, разъясняющие основные термины, понятия, принципы и требования, рассматривающие примеры реализации правил и характер-



ные ошибки, содержащие рекомендации по внедрению и т. п. В ближайшее время ожидается получение комплекта таких материалов от Секретариата ВОЗ.

Лишь в результате ознакомления со всеми этими компонентами может быть выработана система взглядов или концепция GMP, на основании которой работники отрасли могут принимать самостоятельные решения о наилучших путях выполнения конкретных требований официальных руководств по GMP.

На предприятиях, приступающих к полномасштабному переходу к работе по правилам GMP, целесообразно начать с изучения и внедрения международных стандартов ИСО серии 9000, но не в качестве альтернативы правилам GMP, а в виде первого шага в сторону освоения систем качества.

Третий этап

Российский стандарт GMP был подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) и в 2004 г. был утвержден ГОСТ Р 52249-2004 (в настоящее время в редакции 2009 года) «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который гармонизирован с правилами GMP Европейского союза. После этого с 1 января 2005 г. соблюдение правил GMP в фармацевтическом производстве в Российской Федерации является обязательным.

Со стороны правительства предпринимается ряд мер по **модернизации всего фармацевтического рынка**. Основной задачей на сегодняшний день является ориентированность отечественной фармпромышленности на обеспечение не только внутреннего рынка, но и внешнего. В связи с этим с 1 сентября 2010 г. вступил в силу закон «Об обращении лекарственных средств» [5], согласно которому российские предприятия должны были перейти на GMP-стандарт к 2014 г.

Однако некоторые отечественные фармкомпании не спешат внедрять эти стандарты, потому что, во-первых, это дорогое удовольствие. Это реально стоит очень дорого. Надо где-то взять эти деньги: либо инвестора привлечь, то есть впустить его в свой капитал, либо к банку обратиться, но банки не спешат давать «длинные деньги» под малые проценты, а отечественная фармацевтическая промышленность – это долгосрочная окупаемость и низкая рентабельность, это не сверхприбыльные инновации. Поэтому многие отечественные компании сейчас просто разводят руками и не понимают, как им быть в этой ситуации.

В ближайшее время все отечественные фармацевтические компании обязаны перейти на GMP-стандарт, определяющий параметры каждого производственного этапа.



Правила производства лекарственных средств уделяют особое внимание чистоте воздуха помещений.

Одним из основных критериев GMP-стандарта является создание «чистых помещений».

Чистота помещений формируется технологией и организацией производства. Лекарственное средство должно содержать только то, что входит в его состав. Все остальное можно отнести к загрязнению (частицы, химические вещества, микроорганизмы).

Чистые помещения защищают от загрязнений как саму продукцию, так и окружающую среду и оборудование, на котором производится эта продукция. Это является основным требованием GMP.

GMP-стандарт обеспечивает:

- использование в производстве качественного сырья;
- особый производственный процесс, при котором продукт сохраняет свои качественные свойства;
- соответствующие меры для обеспечения контроля качества во время выпуска продукта и в конце его срока годности.

Для успешного перехода на GMP-стандарты необходимо четко понимать ориентацию предприятия. Если производство продукта нацелено только на отечественный рынок, при этом достаточно соблюдать национальные правила GMP. В случае, если компания ориентирована также и на экспорт продукции, необходимо основываться на международные документы либо придерживаться национальных требований стран-импортеров.

2.2. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ GMP

Авторами [6] были сформулированы основные принципы (заповеди) GMP, которые следует соблюдать в деятельности всех специалистов.

Первый принцип – понять и принять философию GMP

1. Перед тем, как приступить к внедрению GMP, каждому топ-менеджеру необходимо понять, для чего это необходимо.

2. Успех во многом зависит от того, насколько вся команда топ-менеджеров понимает свою роль и принимает ответственность за внедрение и поддержание GMP.

3. Заявляя о GMP, нужно быть готовым к регулярным инспекциям регуляторных органов и партнеров (не реже 1 раза в 3–4 месяца).

4. GMP – не продается. Известный принцип «Купившему сертификат, стандарт в подарок» здесь не работает.



Второй принцип – установить персональную ответственность

1. В GMP заявлен принцип независимости контроля качества от производства. Заявлены 3 ключевые лица – Руководитель ОКК, Руководитель производства и Уполномоченное Лицо.
2. Уполномоченное Лицо – не единственное лицо компании, интересующееся качеством.
3. Если есть уверенность в том, что качество – это ответственность службы качества, лучше сразу покаяться!
4. Теория бракоделов ошибочна.
5. Перед тем как начать внедрение, необходимо четко установить сферу ответственности каждого руководителя и связанных с ним структурных подразделений.
6. Помнить о том, что GMP-консультант – это помощник, вдохновитель и координатор, а никак не исполнитель.

Третий принцип – создать простые документы

1. GMP требует большого количества документов:
 - спецификации контроля качества (для исходного сырья, полу-продуктов, готовой продукции);
 - спецификации требований пользователя на оборудование и инженерные системы;
 - стандартные операционные процедуры (СОП);
 - технологические инструкции и протоколы производства;
 - инструкции по упаковке ГЛС и протоколы упаковки;
 - инструкции по очистке;
 - инструкции по эксплуатации и обслуживанию оборудования и инженерных систем;
 - валидационные протоколы и отчеты и т. п.
2. Разработкой документов может заниматься не каждый. На это могут быть потрачены годы.
3. На начальном этапе лучше ограничиться блок-схемами, таблицами и алгоритмами.
4. Не поддаваться соблазну «Писал, пишу и буду писать!».
5. Объем описания должен быть достаточным для обучения, но при этом может не учитывать всех нюансов выполняемой работы (на это еще будет время).
6. Документ – это памятка о достигнутых договоренностях между подразделениями.
7. Язык документа должен быть понятен исполнителю.



8. Хороший документ – тот документ, который четко и понятно говорит, что нужно сделать, а не ставит вопросы исполнителю.
9. Документ – не лекция! Здесь нет места теории.
10. Время, когда документы оценивались килограммами уже прошло!
11. Наличие документа еще никого ни к чему не обязывает!

Четвертый принцип – провести обучение всего персонала

1. Важно подготовить внутренних тренеров (из числа приверженных сторонников GMP).
2. Обучение проводить по простым документам. Целесообразно на их основе создать иллюстрационный материал (блок-схемы, комиксы, фотографии, схемы).
3. Стремиться нужно к тому, чтобы персонал принял факт обязательности выполнения требований GMP через объяснение логики введения в GMP того или иного требования.
4. У персонала должны оставаться конспекты, еще лучше иллюстрационный материал.
5. Учить нужно всех базовым принципам и отдельно каждого – специфике GMP применительно к его конкретной деятельности. Нет смысла учить всех всему и сразу!
6. Быть принципиальным в вопросах допуска к самостоятельной работе (нет первичного обучения – нет работы, нет специального обучения – нет работы; есть ошибки – есть экстренное обучение, нет ошибок – есть периодическое обучение).
7. Линейные руководители, ведущие специалисты (в том числе мастера на участках) – главный двигатель системы обучения.
8. Особое внимание на новичков!

Пятый принцип – обеспечить гигиену на всех уровнях

1. Гигиена и санитария – один из китов GMP.
2. Начинайте с туалетов.
3. Не подменяйте понятий и требований в отношении одежды для чистых помещений. Одежда должна соответствовать заявленному классу чистоты.
4. В производстве все правила гигиены важны, соблюдать их нужно. Даже есть не хочется!
5. Помните о прачечных для специальной одежды.
6. Микробиолог – не бог, но статус у него не ниже.
7. Помните о посетителях.



8. Объясняйте каждому сотруднику: почему существуют те или иные требования.
9. Предоставьте возможности для соблюдения требований гигиены.

Шестой принцип – фиксировать все события

1. Так сложилось, что GMP требует фиксации всех значимых событий:
 - всех результатов входного, межоперационного и приемочного контроля качества;
 - всех критических параметров производственного процесса при изготовлении каждой серии продукта;
 - всех отклонений и результатов их расследования;
 - хронологии использования каждой единицы оборудования, все ремонтные работы и необходимые проверки (калибровка, поверка);
 - результатов обучения персонала и т. п.
2. На основании производственных записей Уполномоченное Лицо принимает решение о возможности реализации каждой серии лекарственных средств.
3. Нет записей, отражающих выполнение тех или иных действий, нет подтверждения факта их выполнения. Другими словами, не записал – значит не сделал.
4. Производственные записи – единственная защита производителя от претензий регуляторного органа в критических ситуациях (смерть или госпитализация пациентов).
5. Без фиксации всех событий нет возможности сформировать ежегодный Обзор качества и, соответственно, подтвердить свое соответствие GMP.
6. Устанавливая объем и формат фиксации данных – не переусердствуйте!
7. Номенклатура дел и реквизиты – не самое главное в системе документации!
8. Принцип «бумага все стерпит» – это прямой путь к фальсификации.
9. Не забывайте об архивировании, поскольку в течение 5 лет может потребоваться любой документ.

Седьмой принцип – управлять изменениями и отклонениями

1. Все процессы должны быть валидированы. Нет системы управления изменениями – нет уверенности в отсутствии скрытых изменений, нет уверенности – да здравствует повторная валидация.



2. Смысл в управлении изменениями – не заставить людей работать, а держать руку на пульсе.

3. Чем больше на себя возьмете, тем о меньшем количестве изменений узнаете.

Восьмой принцип – не усложнять и вовремя остановиться

1. Установить приоритеты.

2. Использовать методологию оценки рисков.

3. Не терять цели!

4. «Нет предела совершенству» – принцип неплохой, но безнадёжный.

5. «И так сойдет!» – поверьте не пройдет!

Девятый принцип – не обманывать себя

1. Не бояться отклонений.

2. Проводить эффективные самоинспекции.

3. Думая о «двойной» бухгалтерии, задумайтесь о новом месте работы.

4. Мы умны, но и инспектор тоже не глупый!

Десятый принцип – непрерывно развиваться

1. Сжечь мосты.

2. Не останавливаться на достигнутом.

3. Поверить в магию САРА (корректирующие и предупреждающие действия).

4. Улучшить качество работы, идя по пути убеждения и вовлечения персонала.

5. Улучшить качество продукции за счет снижения естественной изменчивости параметров процессов.

6. Упростить документы.

Контрольные вопросы и задания

1. Поясните, что такое стандарт GMP?

2. Расшифруйте аббревиатуру GMP и разъясните особенности применения данной концепции.

3. Сколько этапов внедрения GMP в РФ предусмотрено? Кратко охарактеризуйте каждый из них.

4. Перечислите основные принципы GMP.

5. Назовите особенности нормативно-правовой базы GMP в России.



6. Назовите необходимые условия для перехода к концепции GMP в РФ.

7. Какими соображениями следует руководствоваться при внедрении концепции GMP на конкретном предприятии?

8. Что обеспечивает переход к стандартам GMP в производстве лекарственных средств? Охарактеризуйте основные этапы данного процесса.

9. Что такое «чистое помещение»? Каким образом формируется и обеспечивается необходимая чистота помещений? Назовите основные документы, регулирующие проектирование и монтаж таких помещений.

10. На фармацевтическом заводе имеется производственный участок твердых пероральных лекарственных форм. Участок размещен на площади в 7000 квадратных метров и оснащен климатическими установками, позволяющими нормировать содержание частиц и микроорганизмов в воздухе рабочей зоны и поддерживать ламинарный поток воздуха. Определите тип помещения для данного производственного участка. Ответ аргументируйте.



ГЛАВА 3. ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Основным законом в сфере деятельности фармацевтических производств является Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ [5].

3.1. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЗАКОНА «ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»⁵

Рассмотрим некоторые положения этого закона.

3.1.1. Основные цели и разделы

В законе «Об обращении лекарственных средств» закреплены основные правила обращения лекарственных средств. Речь идет об их разработке, доклинических и клинических исследованиях, экспертизе, госрегистрации, стандартизации, изготовлении, хранении, перевозке, ввозе в Россию и вывозе из нее и др.

Закон о лекарственных средствах, принятый в 1998 г., потерял свою актуальность в связи с изменением ситуации в экономике.

Формируется единая государственная фармакопея. Определено ее содержание.

Закреплены новые правила госрегистрации лекарств. Она необходима в отношении оригинальных и воспроизведенных средств, новых комбинаций препаратов (зарегистрированных ранее), а также тех, которые произведены в других формах или новой дозировке.

Расширен перечень лекарств, не подлежащих госрегистрации. Речь идет о средствах, предназначенных для экспорта, о лекарственном растительном сырье, радиофармацевтических препаратах.

Регистрационное удостоверение на лекарственный препарат действует бессрочно. Однако на лекарство, которое в России регистрируется впервые, оно будет выдаваться на 5 лет.

Определен порядок проведения клинических исследований лекарственных препаратов. В них могут участвовать аккредитованные медорганизации.

Запрещается проводить испытания на детях-сиротах и детях, оставшихся без попечения родителей, на сотрудниках правоохранительных органов, лицах, находящихся в местах лишения свободы или СИЗО, и на некоторых других. Провести клиническое исследование на несовершеннолетних можно с письменного согласия родителей.

⁵ С изменениями от 02.08.2019 № 297-ФЗ .



Жизнь и здоровье участников испытаний должны быть застрахованы. Установлены размеры соответствующих выплат.

Вводится этическая экспертиза возможности клинического исследования лекарственного препарата.

На официальном интернет-сайте должен размещаться список всех разрешенных и запрещенных лекарств, а также информация об экспертизе, регистрации, клинических исследованиях.

Федеральный закон вступил в силу с 1 сентября 2010 г.

Закон содержит следующие **главы**:

Глава 1. Общие положения.

Глава 2. Полномочия федеральных органов исполнительной власти, органов исполнительной власти субъектов РФ при обращении лекарственных средств.

Глава 3. Государственная фармакопея.

Глава 4. Государственный контроль при обращении лекарственных средств.

Глава 5. Разработка, доклинические исследования лекарственных средств, а также клинические исследования лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

Глава 6. Осуществление государственной регистрации лекарственных препаратов.

Глава 7. Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, договор об их проведении, права пациентов, участвующих в этих исследованиях.

Глава 8. Производство и маркировка лекарственных средств.

Глава 9. Ввоз лекарственных средств в Российскую Федерацию и вывоз лекарственных средств из Российской Федерации.

Глава 10. Фармацевтическая деятельность.

Глава 11. Уничтожение лекарственных средств.

Глава 12. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения.

Глава 13. Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации.

Глава 14. Информация о лекарственных препаратах.

Глава 14.1. Ограничения, налагаемые на организации, осуществляющие деятельность по обращению лекарственных средств.

Глава 15. Ответственность за нарушение законодательства РФ при обращении лекарственных средств и возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов.

Глава 16. Заключительные положения.



В первую очередь закон «Об обращении лекарственных средств» регулирует отношения, возникающие в связи с обращением, разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, со стандартизацией и с контролем качества, производством, изготовлением, хранением, перевозкой, ввозом на территорию Российской Федерации, вывозом с территории Российской Федерации, рекламой, отпуском, реализацией, передачей, применением, уничтожением лекарственных средств.

3.1.2. Термины и определения

Федеральный закон регламентирует основные понятия, среди которых можно выделить следующие.

Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К ним относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Фармакопейная статья – документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства.

Качество лекарственного средства – соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа.

Безопасность лекарственного средства – характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата – документ, подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата.

Обращение лекарственных средств – разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств.



Производство лекарственных средств – деятельность по производству лекарственных средств организациями – производителями лекарственных средств на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных лекарственных средств.

Производитель лекарственных средств – организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями настоящего федерального закона.

Производство лекарственных средств – деятельность по производству лекарственных средств организациями – производителями лекарственных средств на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных лекарственных средств.

Производство лекарственных средств должно соответствовать требованиям правил надлежащей производственной практики, утвержденным уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Производство лекарственных средств в Российской Федерации осуществляется производителями лекарственных средств, имеющими лицензию на производство лекарственных средств.

Производство лекарственных средств осуществляется с соблюдением требований промышленного регламента, который утверждается руководителем производителя лекарственных средств и 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.

При производстве лекарственных средств используются фармацевтические субстанции, включенные в государственный реестр лекарственных средств, за исключением фармацевтических субстанций, производимых для проведения клинических исследований и для экспорта.

Фармаконадзор – вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.

Кроме вышеперечисленных в законе приведены еще около пятидесяти терминов и определений в области обращения лекарственных средств.

3.1.3. Полномочия органов исполнительной власти

Закон «Об обращении лекарственных средств» устанавливает полномочия федеральных органов исполнительной власти, органов испол-



нительной власти субъектов Российской Федерации при обращении лекарственных средств.

К полномочиям *федеральных органов исполнительной власти* при обращении лекарственных средств относятся:

- проведение в Российской Федерации единой государственной политики в области обеспечения лекарственными препаратами граждан в Российской Федерации;
- утверждение общих фармакопейных статей, фармакопейных статей, издание государственной фармакопеи, создание и ведение реестра фармакопейных стандартных образцов;
- осуществление государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств;
- лицензирование производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности в соответствии с законодательством Российской Федерации;
- организация экспертизы лекарственных средств, этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения, экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения при государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата;
- выдача разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов, ведение реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов;
- государственная регистрация лекарственных препаратов, ведение государственного реестра лекарственных средств;
- инспектирование производства лекарственных средств на соответствие правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств, выдача заключений о соответствии производителя лекарственных средств требованиям правил организации производства и контроля качества лекарственных средств;
- государственная регистрация установленных производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты и ведение государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;
- установление порядка ввоза лекарственных средств в Российскую Федерацию и вывоза лекарственных средств из Российской Федерации;



- создание советов по вопросам, связанным с обращением лекарственных средств;
- аттестация и сертификация специалистов;
- осуществление фармаконадзора;
- участие в международном сотрудничестве;
- получение по запросам уполномоченного федерального органа исполнительной власти от органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, а также от субъектов обращения лекарственных средств для медицинского применения информации по вопросам установления и применения цен на лекарственные препараты и надбавок к ним;
- применение мер ответственности за нарушение законодательства Российской Федерации;
- утверждение правил надлежащей лабораторной практики, правил надлежащей клинической практики, правил надлежащей производственной практики, правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов, правил надлежащей дистрибьюторской практики, правил надлежащей аптечной практики, правил надлежащей практики фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения;
- установление порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат и требований к документам в его составе;
- утверждение правил рационального выбора наименований лекарственных препаратов для медицинского применения;
- утверждение перечня наименований лекарственных форм;
- формирование реестра типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов;
- утверждение требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и к инструкции по ветеринарному применению лекарственных препаратов;
- досудебное закрытие сайтов, содержащих информацию о розничной продаже дистанционным способом, предложение о приобретении дистанционным способом, доставке дистанционным способом и (или) передаче физическому лицу дистанционным способом лекарственных препаратов, наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов, за исключением случаев, установленных Правительством Российской Федерации.

К полномочиям **органов исполнительной власти** субъекта Российской Федерации при обращении лекарственных средств относятся:

- разработка и реализация региональных программ обеспечения населения лекарственными препаратами;
- установление предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным це-



нам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

- осуществление регионального государственного контроля за применением цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, организациями оптовой торговли, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

3.1.4. Государственный контроль (надзор) в сфере обращения лекарственных средств

Лицензирование производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Государственный контроль (надзор) в сфере обращения лекарственных средств включает в себя:

- лицензионный контроль в сфере производства лекарственных средств и в сфере фармацевтической деятельности;
- федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств;
- выборочный контроль качества лекарственных средств.

Лицензионный контроль в сфере производства лекарственных средств и в сфере фармацевтической деятельности осуществляется уполномоченными федеральным органом исполнительной власти и органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации согласно их компетенции в порядке, установленном Федеральным законом от 26 декабря 2008 года № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» [7], с учетом особенностей организации и проведения проверок, установленных Федеральным законом от 4 мая 2011 года № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» [8].

Федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств осуществляется уполномоченными федеральными органами исполнительной власти (далее – органы государственного надзора) согласно их компетенции в порядке, установленном Правительством Российской Федерации.

Федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств включает в себя:



- организацию и проведение проверок соблюдения субъектами обращения лекарственных средств установленных настоящим Федеральным законом и принятыми в соответствии с ним иными нормативными правовыми актами Российской Федерации требований к доклиническим исследованиям лекарственных средств, клиническим исследованиям лекарственных препаратов, хранению, перевозке, ввозу в Российскую Федерацию, отпуску, реализации лекарственных средств, применению лекарственных препаратов, уничтожению лекарственных средств, а также соблюдение уполномоченными органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации методики установления предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (далее – обязательные требования);
- организацию и проведение проверок соответствия лекарственных средств, находящихся в гражданском обороте, установленным требованиям к их качеству;
- организацию и проведение фармаконадзора;
- применение в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, мер по пресечению выявленных нарушений обязательных требований и (или) устранению последствий таких нарушений, в том числе принятие решения о нахождении лекарственных средств в обращении, выдачу предписаний об устранении выявленных нарушений обязательных требований и привлечение к ответственности лиц, совершивших такие нарушения.

Выборочный контроль качества лекарственных средств осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в установленном им порядке и включает в себя:

- обработку сведений, в обязательном порядке предоставляемых субъектами обращения лекарственных средств, о сериях, партиях лекарственных средств, поступающих в гражданский оборот в Российской Федерации;
- отбор образцов лекарственных средств у субъектов обращения лекарственных средств в целях проведения испытаний на их соответствие требованиям нормативной документации;
- принятие по результатам проведенных испытаний решения о дальнейшем гражданском обороте соответствующего лекарственного средства;
- принятие уполномоченным федеральным органом исполнительной власти решения о переводе лекарственного средства на посерийный выборочный контроль качества лекарственных средств в случае



повторного выявления несоответствия качества лекарственного средства установленным требованиям и (при необходимости) о проверке субъекта обращения лекарственных средств. Расходы, связанные с проведением посерийного выборочного контроля качества лекарственных средств, оплачиваются производителем лекарственного средства либо держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

3.1.5. Разработка и доклинические исследования лекарственных средств

Разработка лекарственных средств включает в себя поиск новых фармакологически активных веществ, последующее изучение их лекарственных свойств, доклинические исследования, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов.

Доклиническое исследование лекарственного средства – биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.

Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

3.1.6. Осуществление государственной регистрации лекарственных препаратов

Особое внимание в законе «Об обращении лекарственных средств» уделено вопросам и положениям осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов.

Указано, что в Российской Федерации допускаются производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных препаратов, если они зарегистрированы соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Государственная регистрация лекарственных препаратов осуществляется по результатам экспертизы лекарственных средств соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной



власти в срок, не превышающий ста шестидесяти рабочих дней со дня принятия соответствующего заявления о государственной регистрации лекарственного препарата.

Указаны лекарственные препараты, которые не подлежат государственной регистрации.

К положениям осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов относятся:

- государственная регистрация лекарственных препаратов;
- принципы экспертизы лекарственных средств;
- финансирование экспертизы лекарственных средств;
- организация проведения экспертизы лекарственных средств;
- подача и рассмотрение заявлений о государственной регистрации лекарственного препарата для ветеринарного применения;
- подача и рассмотрение заявления о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения;
- принятие решения о выдаче экспертному учреждению задания на проведение экспертизы лекарственного средства;
- экспертиза документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения при осуществлении государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата;
- решение о возможности рассматривать лекарственный препарат при осуществлении государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата;
- экспертиза качества лекарственного средства и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского применения;
- экспертиза качества лекарственного средства и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для ветеринарного применения;
- повторное проведение экспертизы лекарственных средств;
- ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств;
- решение о государственной регистрации лекарственного препарата;
- регистрационное удостоверение лекарственного препарата;
- подтверждение государственной регистрации лекарственного препарата;
- внесение изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения;



- внесение изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для ветеринарного применения;
- отмена государственной регистрации лекарственного препарата;
- ведение государственного реестра лекарственных средств;
- включение в государственный реестр лекарственных средств и исключение из государственного реестра лекарственных средств фармацевтической субстанции, произведенной для реализации;
- обжалование решения об отказе в выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата, решения об отказе в государственной регистрации лекарственного препарата, заключения комиссии экспертов экспертного учреждения или заключения совета по этике;
- анализ информации, связанной с осуществлением государственной регистрации лекарственных препаратов, информации о зарегистрированных лекарственных препаратах и лекарственных препаратах, исключенных из государственного реестра лекарственных средств.

3.1.7. Клинические исследования лекарственных препаратов

Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения проводятся для государственной регистрации лекарственных препаратов в соответствии с правилами надлежащей клинической практики в следующих целях:

- установление безопасности лекарственных препаратов для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами;
- подбор оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения для пациентов с определенным заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами здоровых добровольцев;
- установление безопасности лекарственного препарата и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев;
- изучение возможности расширения показаний для медицинского применения и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов.

Клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения проводится на основании разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти по результатам экспертизы документов, необходимых для получения разре-



шения на проведение клинического исследования лекарственного препарата и этической экспертизы.

В законе приведены основные этапы проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.

Оно проводится в соответствии с договором о проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения, заключаемым между организацией, получившей разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на организацию проведения такого исследования, и медицинской организацией, осуществляющей проведение такого исследования.

Приведены права пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата, особое внимание уделено вопросам обязательного страхования жизни, здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения.

3.1.8. Производство и маркировка лекарственных средств

Производство лекарственных средств должно соответствовать требованиям правил надлежащей производственной практики, утвержденным уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Производство лекарственных средств в Российской Федерации осуществляется производителями лекарственных средств, имеющими лицензию на производство лекарственных средств.

Производство лекарственных средств осуществляется с соблюдением требований промышленного регламента, который утверждается руководителем производителя лекарственных средств и 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.

При производстве лекарственных средств используются фармацевтические субстанции, включенные в государственный реестр лекарственных средств, за исключением фармацевтических субстанций, производимых для проведения клинических исследований и для экспорта. К процессу производства фармацевтической субстанции относятся любые стадии технологического процесса, позволяющие получить готовый продукт, соответствующий требованиям фармакопейной статьи, в том числе ферментация, экстракция, очистка, выделение, перекристаллизация, высушивание, измельчение.



Запрещается производство: лекарственных средств, не включенных в государственный реестр лекарственных средств, за исключением лекарственных средств, производимых для проведения клинических исследований и экспорта; фальсифицированных лекарственных средств; лекарственных средств без лицензии на производство лекарственных средств; лекарственных средств с нарушением правил организации производства и контроля качества лекарственных средств.

При вводе лекарственных средств в гражданский оборот Уполномоченное Лицо производителя лекарственных средств осуществляет подтверждение соответствия лекарственных средств требованиям, установленным при их государственной регистрации, и гарантирует, что лекарственные средства произведены в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики.

Уполномоченным Лицом производителя лекарственных средств является его работник, аттестованный в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке и имеющий стаж работы не менее чем пять лет в области производства и (или) контроля качества лекарственных средств, высшее образование соответственно по одной из специальностей и (или) одному из направлений подготовки: биология, биотехнология, ветеринария, клиническая медицина, радиационная, химическая и биологическая защита, фармация, фундаментальная медицина, химическая технология.

Производители лекарственных средств могут осуществлять продажу лекарственных средств или передавать их в установленном законодательством Российской Федерации порядке:

- другим производителям лекарственных средств для производства лекарственных средств;
- организациям оптовой торговли лекарственными средствами;
- аптечным организациям, ветеринарным аптечным организациям, индивидуальным предпринимателям, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность или лицензию на медицинскую деятельность;
- научно-исследовательским организациям для научно-исследовательской работы;
- медицинским организациям и ветеринарным организациям;
- организациям, осуществляющим разведение, выращивание и содержание животных.

Лекарственные препараты, за исключением лекарственных препаратов, изготовленных аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, име-



ющими лицензию на фармацевтическую деятельность, должны поступать в обращение, если:

- на их первичной упаковке (за исключением первичной упаковки лекарственных растительных препаратов) хорошо читаемым шрифтом на русском языке указаны наименование лекарственного препарата (международное непатентованное или группировочное, или химическое, или торговое наименование), номер серии, дата выпуска (для иммунобиологических лекарственных препаратов), срок годности, дозировка или концентрация, объем, активность в единицах действия или количество доз;
- на их вторичной (потребительской) упаковке хорошо читаемым шрифтом на русском языке указаны наименование лекарственного препарата (международное непатентованное или группировочное, или химическое и торговое наименования), наименование производителя лекарственного препарата, номер серии, дата выпуска (для иммунобиологических лекарственных препаратов), номер регистрационного удостоверения, срок годности, способ применения, дозировка или концентрация, объем, активность в единицах действия либо количество доз в упаковке, лекарственная форма, условия отпуска, условия хранения, предупредительные надписи.

3.1.9. Фармаконадзор

Лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, ветеринарных специалистов, пациентов или владельцев животных и их защиты от применения таких лекарственных препаратов.

Фармаконадзор осуществляется соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в установленном им порядке путем анализа предоставляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах.

Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о выявленных нарушениях.



Держатели или владельцы регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований, обязаны осуществлять прием, учет, обработку, анализ и хранение поступающих в их адрес от субъектов обращения лекарственных средств и органов государственной власти сообщений обо всех несоответствиях.

При этом они обязаны принять меры, направленные на устранение негативных последствий применения таких лекарственных препаратов, предупреждение причинения вреда жизни или здоровью человека либо животного, защиту их от применения таких лекарственных препаратов, на дополнительный сбор данных об эффективности и безопасности таких лекарственных препаратов.

При получении уполномоченным федеральным органом исполнительной власти в рамках осуществления им фармаконадзора доказательств о несоответствии лекарственного препарата установленным требованиям или при получении информации о несоответствии данных об эффективности и о безопасности лекарственного препарата данным о лекарственном препарате, содержащимся в инструкции по его применению (в том числе выявленных в ходе осуществления фармаконадзора контрольно-надзорными органами иностранных государств), уполномоченный федеральный орган исполнительной власти в установленном им порядке рассматривает вопрос о приостановлении применения такого лекарственного препарата.

В законе «Об обращении лекарственных средств» рассмотрены и другие разделы:

- ввоз лекарственных средств в Российскую Федерацию и вывоз лекарственных средств из Российской Федерации;
- фармацевтическая деятельность;
- уничтожение лекарственных средств;
- государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения;
- мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации;
- информация о лекарственных препаратах;
- ограничения, налагаемые на организации, осуществляющие деятельность по обращению лекарственных средств;
- ответственность за нарушение законодательства РФ при обращении лекарственных средств и возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов.



3.2. РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В РОССИИ

В развитие закона «Об обращении лекарственных средств» постановлением Правительства Российской Федерации от 17 февраля 2011 года № 91 утверждена Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» [9].

Целью Программы является переход фармацевтической и медицинской промышленности на инновационную модель развития.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие основные задачи:

- технологическое перевооружение производственных мощностей отечественной фармацевтической и медицинской промышленности до экспортоспособного уровня, а также государственных учреждений науки и образования и создание научно-исследовательского потенциала для выпуска конкурентоспособной продукции;
- выпуск отечественной фармацевтической и медицинской промышленностью стратегически значимых лекарственных средств, жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также медицинских изделий с целью создания конкурентоспособной продукции;
- вывод на рынок инновационной продукции, выпускаемой отечественной фармацевтической и медицинской промышленностью;
- увеличение экспортного потенциала отечественной фармацевтической и медицинской промышленности в 8 раз по сравнению с 2010 годом;
- кадровое обеспечение перехода отечественной фармацевтической и медицинской промышленности на инновационную модель развития.

В документе указаны основные этапы реализации Программы вплоть до 2020 года.

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое лекарственное средство? Дайте определение, приведите примеры.
2. Что такое качество лекарственного средства? В чем отличие данного понятия и понятия «безопасность лекарственного средства»?
3. Опишите основные положения ФЗ «Об обращении лекарственных средств»?
4. Перечислите основные различия в полномочиях федеральных органов исполнительной власти и органов исполнительной власти субъекта РФ при обращении лекарственных средств.



5. В чем заключается федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств?

6. Перечислите этапы, входящие в выборочный контроль качества лекарственных средств.

7. Руководством фармацевтического предприятия принято решение о разработке нового противосудорожного препарата. Какие этапы включает в себя данный процесс? Дайте развернутый ответ и аргументируйте его.

8. Перечислите цели клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения.

9. Опишите порядок осуществления продажи лекарственных средств. Укажите условия, при которых лекарственный препарат может поступать в обращение.

10. Может ли АО «Валента Фарм» производить препараты «Ингавирин», «Ибупрофен Велфарм» и «Аспирин Кардио»? Поясните свой ответ.



ГЛАВА 4. ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В развитие положений Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» и гармонизации документов по GMP в России в настоящее время действует национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [10].

Этот стандарт является идентичным переводом правил GMP Европейского союза (GMP EC) «Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use» по состоянию на 31 января 2009 г.

Впервые правила GMP EC были приняты в России в 2004 г. в качестве ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который соответствовал правилам GMP EC 2003 г. Основные положения ГОСТ 52249-2004 рассмотрены в пособии [11].

За истекшее время в правила GMP EC внесены следующие существенные изменения и дополнения:

- добавлены новые требования в основной текст;
- внесены изменения в прил. 1 «Производство стерильных лекарственных средств», прил. 3 «Производство радиофармацевтических препаратов», прил. 7 «Производство лекарственных средств из растительного сырья», прил. 13 «Производство лекарственных средств для исследований»;
- введены два новых приложения: прил. 19 «Контрольные и архивные образцы» и прил. 20 «Анализ рисков для качества»;
- внесен ряд других изменений.

Также была изменена структура данного стандарта.

Рассмотрим основные положения стандарта ГОСТ Р 52249-2009 [10].

4.1. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ГОСТ Р 52249-2009

Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных.

Стандарт распространяется на все виды лекарственных средств и устанавливает общие требования к их производству и контролю качества, а также специальные требования к производству активных фармацевтических субстанций и отдельных видов лекарственных средств.

Остановимся на части I стандарта [10], рассмотрим основные требования.



Организация работы по обеспечению качества

Производитель лекарственных средств должен организовать их производство так, чтобы лекарственные средства гарантированно соответствовали своему назначению и предъявляемым к ним требованиям и не создавали риска для потребителей из-за нарушения условий безопасности, качества или эффективности. Ответственность за выполнение этих требований несут руководители и все работники предприятия-производителя, а также поставщики и дистрибьюторы.

Для достижения этой цели на предприятии-производителе на основе настоящего стандарта (правил GMP) должна быть создана **система обеспечения качества**, включающая в себя организацию работы по GMP, контроль качества и систему анализа рисков.

Должны быть документально оформлены в полном объеме требования к **системе обеспечения качества** и организован **контроль эффективности** ее функционирования. Все звенья этой системы следует укомплектовать квалифицированным персоналом, обеспечить необходимыми помещениями, оборудованием и пр. Ответственность за функционирование системы возлагается в первую очередь на руководителей и Уполномоченных Лиц. Составляющие элементы системы качества приведены на рис. 1.



Рис. 1. Концепция обеспечения качества лекарственных средств

Основные принципы обеспечения качества, правил GMP, контроля качества и системы анализа рисков взаимосвязаны и имеют первостепенное значение в организации производства лекарственных средств.



Обеспечение качества (управление качеством)

Обеспечение качества (управление качеством) является комплексной задачей, решение которой требует реализации всех мер, направленных на достижение установленных требований к качеству лекарственных средств, и основывается на выполнении требований стандарта и других нормативных документов.

Система обеспечения качества (система качества) при производстве лекарственных средств должна гарантировать следующее:

- Лекарственные средства разработаны с учетом требований настоящего стандарта (правил GMP).
- На все производственные и контрольные операции разработана документация, соответствующая требованиям настоящего стандарта.
- Ответственность и обязанности всех работников четко определены.
- Предусмотрены меры, обеспечивающие производство, поставку и использование исходных и упаковочных материалов, соответствующих установленным требованиям.
- Контроль промежуточной продукции и технологического процесса (внутрипроизводственный контроль), аттестация (испытания) процессов и оборудования проводятся в необходимом объеме.
- Производство и контроль готовой продукции выполняются по утвержденным инструкциям (методикам).
- Реализация лекарственных средств до выдачи Уполномоченным Лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное Лицо должно подтвердить, что каждая серия продукции произведена и проверена в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации лекарственного средства.
- Существующая система мер обеспечивает качество лекарственных средств при их хранении, отгрузке и последующем обращении в течение всего срока годности.
- Порядок проведения самоинспекции и/или аудита качества позволяет регулярно оценивать эффективность системы обеспечения качества.

Требования к производству и контролю качества лекарственных средств (GMP) включают:

- контроль качества;
- анализ качества продукции;
- анализ рисков.

Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний (анализов) и оформление соответствующей документации. Ин-



струкции по организации, документированию и выдаче разрешения на выпуск продукции должны включать в себя проведение всех необходимых испытаний и запрещать использование исходного сырья и материалов и реализацию готовой продукции до подтверждения соответствия качества установленным требованиям.

Далее в [10] приведены основные требования к контролю качества и другим позициям.

Персонал

Организация и функционирование производства и системы обеспечения качества лекарственных средств зависят от персонала. Предприятие должно быть укомплектовано персоналом необходимой численности и квалификации. Должностные обязанности каждого сотрудника должны быть оформлены документально и усвоены им. Все сотрудники также должны знать требования стандарта (правил GMP), относящиеся к сфере их деятельности, и проходить начальное и повторное обучение в соответствии с их обязанностями, в т. ч. по правилам личной гигиены.



Рис. 2. Персонал на производстве лекарственных средств

В стандарте [10] подробно представлены обязанности Уполномоченных Лиц, руководителя производства и руководителя службы контроля качества. Особое внимание уделено обучению персонала.

Помещения и оборудование

Место расположения, проект, строительство, монтаж, оснащение и обслуживание помещений и оборудования должны соответствовать характеру выполняемых работ. Планировочные решения помещений и



конструкция оборудования должны минимизировать риск ошибок, предусматривать проведение эффективной уборки и обслуживания с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи и в общем случае устранения любого фактора, ухудшающего качество продукции.



Рис. 3. Оборудование на производстве лекарственных средств

В стандарте [10] рассмотрены требования к помещениям: производственной зоне, зонам складирования, зонам контроля качества, вспомогательным зонам. Обозначены требования к оборудованию.

Документация

Правильно составленная документация является важной частью системы обеспечения качества. Четкое оформление документации позволяет предотвратить ошибки, возможные при устном общении, и проследить все этапы производства конкретной серии продукции. Спецификации, промышленные регламенты, инструкции, методики и протоколы на серию продукции должны быть оформлены надлежащим образом и не должны содержать ошибок. Правильное и точное оформление документации имеет первостепенное значение.

Стандарт [10] является одним из основных документов для фармацевтических предприятий. Тем не менее обязательным для исполнения всех вышеперечисленных положений является Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» от 14 июня 2013 года № 916 [12]. Рассмотрим основные положения данного документа более подробно.



4.2. ПРАВИЛА ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Общие положения

Правила [12] организации производства и контроля качества лекарственных средств (далее – Правила) устанавливают требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского 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.

Термины и определения

Для целей настоящих Правил используются следующие основные понятия, некоторые из которых приведены ниже:

Валидация – 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 заранее установленным критериям приемлемости.

Готовая продукция (готовый продукт) – лекарственный препарат, который прошел все стадии технологического процесса, включая окончательную упаковку.

Исходное сырье – общее понятие, используемое для обозначения исходных материалов, реактивов и растворителей, предназначенных для производства промежуточной продукции или фармацевтической субстанции.

Калибровка – демонстрация того, что конкретный прибор или устройство дает результаты в установленных пределах по сравнению с результатами, получаемыми при использовании стандартного образца или сопоставимого со стандартом образца либо эталона во всем соответствующем диапазоне измерений.

Карантин – статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированных физически или другими эффективными способами, до принятия решения об их одобрении или отклонении.

Квалификация – действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам. Понятие «валида-



ция» является более широким и иногда включает в себя понятие «квалификация».

Контроль в процессе производства (внутрипроизводственный контроль, межоперационный контроль) – контроль, выполняемый в ходе технологического процесса с целью проверки соответствия промежуточной продукции и (или) конечной продукции заданным требованиям, по результатам которого может выполняться корректировка параметров технологического процесса. Контроль состояния окружающей среды или оборудования рассматривается как элемент контроля в процессе производства.

Контроль качества – отбор проб, проведение испытаний, проверки на соответствие требованиям спецификаций, а также процедуры организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск.

Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Перекрыстная контаминация – загрязнение исходного сырья, материала или продукции другим исходным сырьем, материалом или продукцией.

Продукция – промежуточная, нерасфасованная и готовая продукция.

Производитель – производитель лекарственных средств – организация, осуществляющая производство лекарственных средств.

Производство – деятельность по производству лекарственных средств организациями – производителями лекарственных средств на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных лекарственных средств.

Процедура – документально оформленное описание операций, подлежащих выполнению, мер предосторожности и мероприятий, прямо или косвенно относящихся к производству промежуточной продукции, фармацевтической субстанции или лекарственного средства.

Спецификация – перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и критериев приемлемости, представляющих собой числовые



границы, интервалы или другие критерии для соответствующих испытаний. Спецификация устанавливает набор критериев, которым должен соответствовать материал, чтобы считаться приемлемым для его предполагаемого применения. Понятие «соответствие спецификации» означает, что материал, прошедший испытания согласно перечисленным аналитическим методикам, соответствует приведенным критериям приемлемости.

Технологический процесс – все операции, связанные с производством лекарственного средства или фармацевтической субстанции, начинающиеся с приемки исходного сырья, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции.

Уполномоченное Лицо – работник производителя лекарственных средств, имеющий высшее фармацевтическое, химическое или биологическое образование либо при производстве лекарственных средств для ветеринарного применения ветеринарное образование, стаж работы не менее чем пять лет в области производства и контроля качества лекарственных средств и аттестованный в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

4.2.1. Фармацевтическая система качества

Основной **принцип** фармацевтической системы качества заключается в следующем:

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 ка-



чеством организации производства и контроля качества и управления рисками для качества являются взаимосвязанными.

Управление качеством как всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые по отдельности или в целом влияют на качество продукции, представляет собой совокупность организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества лекарственных средств их назначению.

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.

Фармацевтическая система качества, предназначенная для производства лекарственных средств, **должна гарантировать:**

- что выпуск лекарственного средства с соответствующими показателями качества достигается посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного усовершенствования системы;
- знания о лекарственном средстве и процессе его производства применяются на протяжении всех стадий жизненного цикла;
- лекарственные средства разработаны и исследованы с учетом требований настоящих Правил;
- операции по производству и контролю определены и соответствуют требованиям настоящих Правил;
- ответственность и обязанности персонала четко определены;
- 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;
- внедрены процессы, обеспечивающие управление деятельностью, передаваемой для выполнения другой организации (управление аутсорсингом);
- установлено и поддерживается постоянное контролируемое состояние путем разработки и использования эффективного мониторинга и контрольных систем в отношении эффективности процесса и качества лекарственного средства;



- результаты мониторинга лекарственного средства и процессов принимаются во внимание при выпуске серии, при расследовании отклонений и для принятия предупреждающих мер во избежание потенциальных отклонений;
- проводится необходимый контроль промежуточной продукции, контроль в процессе производства и осуществляется валидация;
- осуществляется постоянное улучшение посредством внедрения усовершенствований, основанных на актуальных знаниях процесса и продукции;
- 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;
- проводится оценка проведенных изменений после их внедрения для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось негативно на качестве продукции;
- 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;
- 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;
- предпринятые меры обеспечивают качество лекарственных средств в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении;
- имеется процедура проведения самоинспекции и (или) аудита качества, в соответствии с которой регулярно оцениваются эффективность и пригодность фармацевтической системы качества.

Руководство несет ответственность за наличие эффективной фармацевтической системы качества, необходимых ресурсов, а также за то, что обязанности, ответственность и полномочия определены, 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.



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

Фармацевтическая система качества должна быть **документально оформлена**. Производитель должен утвердить **руководство по качеству** или аналогичный документ, содержащий описание системы управления качеством, включая ответственность руководства.

4.2.2. Организация производства лекарственных средств

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

Основные требования настоящих Правил [12] заключаются в следующем:

- 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;
- критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию;
- 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;
- инструкции и процедуры должны быть конкретными, изложены в письменной форме ясно и однозначно;
- персонал должен быть обучен надлежащему выполнению процедур;
- в процессе производства должны составляться записи (рукописным способом и (или) с применением технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение этапов, требуе-



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

- отклонения должны быть оформлены документально и расследованы с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий;
- досье на серию, включая документацию по реализации, должно позволять отслеживать полную историю производства серии, составляться в понятной форме и храниться в доступной форме;
- при реализации лекарственных средств необходимо свести к минимуму все риски для их качества и учитывать правила оптовой торговли лекарственными средствами для медицинского применения;
- должна быть организована система отзыва любой серии лекарственных средств из обращения;
- 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.

4.2.3. Организация контроля качества лекарственных средств

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.

Основные требования к контролю качества:

- 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;
- проведение отбора проб исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции аттестованным персоналом в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества;
- методики испытаний должны быть валидированы;
- составление записей (рукописным способом и (или) с помощью технических средств), документально подтверждающих, что все необ-



ходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Все отклонения оформляются документально и расследуются;

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

- 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;

- ни одна серия продукции не может быть введена в гражданский оборот до того, как Уполномоченное Лицо не удостоверит ее соответствие установленным требованиям;

- сохранение достаточного количества контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит при необходимости проводить испытания в будущем.

4.2.4. Обзор качества продукции

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.

Обзоры качества должны включать:

- обзор исходного сырья и упаковочных материалов, используемых при производстве, особенно тех, которые получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставок фармацевтических субстанций;

- обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции;

- обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;



- обзор всех существенных отклонений или несоответствий, обзор связанных с ними исследований, эффективности и результативности предпринятых корректирующих и предупреждающих действий;
- обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;
- обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, а также обзор изменений в досье на лекарственные препараты, предназначенные только для экспорта;
- обзор результатов программы мониторинга стабильности и неблагоприятных тенденций;
- обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время исследований;
- обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования;
- обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесении изменений в регистрационное досье;
- сведения о квалификации соответствующих оборудования и технических средств, например системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами;
- обзор любых договоров с целью подтверждения их соответствия действующим требованиям.

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.

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

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.



4.2.5. Управление рисками для качества

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.

Принципы управления рисками для качества заключаются в следующем:

- оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, опыте работы, квалификации сотрудников и в конечном счете направлена на защиту пациента;
- уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соответствует уровню риска.

4.3. ПЕРСОНАЛ

Основной целью внедрения GMP является обеспечение гарантий того, что продукция постоянно производится и контролируется по предписанным стандартам качества.

Правила GMP защищают продукцию от людей. Банальная фраза и одновременно глубокий философский смысл. Качество выпускаемой продукции зависит от качества сырья, качества работы оборудования, воспроизводимости технологического процесса и надежности выбранной стратегии контроля. Все это зависит от качества работы людей. Чтобы выполнить свою работу качественно, люди должны делать ее правильно.

Правила GMP – это набор ограничений, то, чего делать нельзя, или что нужно сделать, иначе работать нельзя. Главная задача – создать на предприятии условия, в которых все вероятные угрозы для качества продукта находятся под контролем. Для этого потребуется создать эффективную организационную структуру, распределить ответственность, определить функции и полномочия каждого структурного подразделения. И уже исходя из производственных задач, определяется количество работников, устанавливаются требования к их компетентности, здоровью, личной гигиене и последующему профессиональному развитию.

К рискам, связанным с человеческим фактором, относятся следующие: загрязнение, перепутывание, подмена и кражи – это только несколько слов из GMP, которые постоянно звучат в контексте действий персонала.

В большинстве ситуаций человеческий фактор ассоциируется с ошибками, халатностью или диверсией.



Основное их различие в осознанности и преднамеренности нарушений: ошибка (перепутывание, загрязнение, нарушение последовательности действий и др.) совершается неосознанно и непреднамеренно; халатность – непреднамеренно, но осознанно; диверсия (подмена, кражи, умышленное вмешательство, саботаж) – осознанно и преднамеренно. Выстраивая систему управления персоналом с учетом правил GMP, важно снижать вероятность ошибок, устранять халатность и предотвращать диверсии. Человек ошибается из-за того, что либо не знает, как правильно работать, либо забыл, либо изначально был неправильно обучен. Ошибки преимущественно связаны с халатностью руководителей или контролеров исполняемых работ. Халатность «процветает» там, где к работе допускаются беспечные люди, небрежно и легкомысленно относящиеся к своим задачам. Диверсии совершают те, кто имеет скрытые мотивы для достижения своих (социальных, экономических) целей. Исключить диверсии нельзя, нужно научиться их своевременно выявлять, предотвращать и минимизировать последствия [13].

4.3.1. Общие требования к персоналу

В главе 2 Правил [12] подробно представлены требования к персоналу.



Рис. 4. Гигиена персонала

Основной **принцип** заключается в том, что 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.

К общим требованиям относятся следующие:

- 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.
- 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.

4.3.2. Ответственный персонал

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.

В обязанности Уполномоченного Лица входит следующее:

- 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;
- 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;

- 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.

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).

Основные обязанности руководителя производства:

- обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения необходимого качества;
- утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их точное выполнение;
- обеспечивать оценку и подписание производственных записей уполномоченным на это персоналом перед их передачей в подразделение контроля качества;
- контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;
- обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества:

- одобрять или отклонять исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;
- оценивать досье на серию;
- обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;
- утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие процедуры по контролю качества;
- проводить утверждение и мониторинг исполнителей по договорам;
- контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;



- обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

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;
- 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.

4.3.3. Обучение

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.

Основной целью обучения является качественная работа персонала. В этом заинтересованы руководители структурных подразделений, но это не значит, что они несут ответственность за обучение. Руководители устанавливают набор задач для каждого работника, создают регламенты работ и контролируют их исполнение. Посредством утверждения программы первичного и последующего обучения они формируют так называемую спецификацию требований заказчика (URS). С позиции системного подхода руководители подразделений – основные потребители системы обучения. В свою очередь заказчик не может быть администратором системы исполнения заказов.



Планирование, выбор формата обучения, подбор, подготовка и мотивация привлекаемых тренеров, наставников и инструкторов, организация обучения и допуска персонала к работе должны осуществляться администратором системы – обычно службой персонала. В свою очередь, контролер, а это скорее ООК, должен независимо оценивать эффективность обучения, посредством анализа документов, знаний и навыков персонала, на этапах расследования отклонений и в ходе периодических самоинспекций.

Кроме основного обучения, включающего теорию и практику применения настоящих Правил, вновь принятые на работу работники 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.

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

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.

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

4.3.4. Гигиена персонала

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.



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.

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

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

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.

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

Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук.

4.4. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

Следующая глава Правил [12] посвящена помещениям и оборудованию.

Основной *принцип* заключается в том, что 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.

4.4.1. Общие требования к помещениям

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

Чистые помещения должны проектироваться так, чтобы исключить попадание в них воздуха из смежных, более загрязненных зон. Параметры давления внутри помещений должны быть подобраны таким об-



разом, чтобы воздух перемещался от более чистых к менее чистым смежным помещениям. Вполне приемлемой проектной нормой являются перепады давления в 10...15 Па между чистыми помещениями одного класса или разных классов чистоты.

Все чистые помещения и, соответственно, система подготовки чистого воздуха должны подвергаться мониторингу. Современные ожидания инспекторов, связанные с мониторингом, можно найти в рекомендациях PIC/S, а также в ключевом стандарте по чистым помещениям ИСО 14644-3. При этом периодичность контроля, объем и места отбираемых проб воздуха необходимо обосновывать по результатам оценки риска возможных загрязнений. К обязательным контролируемым параметрам чистоты помещений относят концентрацию частиц размером 0,5–5,0 мкм, перепад давления, скорость воздуха, контроль течей установленных HEPA-фильтров и ограждающих конструкций, микробиологическую чистоту и др. Важно не забывать, что все чистые помещения должны быть хорошо освещены, особенно если в них проводится визуальный контроль продукции.

Все чистые помещения должны быть герметичны.



Рис. 5. Общий вид помещений производства лекарственных препаратов

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

В помещения не допускаются лица, не имеющие права доступа в них. Необходимо исключать любую возможность беспрепятственного «блуждания» персонала в чистой зоне. Если войти в чистое помещение все же необходимо, все сторонние лица должны придерживаться строгих правил по входу – независимо от того, какой статус они занимают – будь то контролер ОКК, внешний инспектор или собственник компании. Производственные зоны, складские зоны и зоны контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.



Квалификация объектов инфраструктуры

Каждое чистое помещение, единица технологического оборудования и инженерная система должны быть квалифицированы в заявленном объеме (DQ/PQ), подлежать мониторингу и периодической реквалификации. Квалификация проводится для подтверждения работоспособности критических и важных объектов инфраструктуры. Квалификация оборудования и систем включает в себя тесты производительности, надежности и воспроизводимости их работы, но конечная цель квалификации иная, а именно обеспечение надлежащего и стабильного качества продукта.

Следует отметить, что с 2009 г. активно обсуждается новый американский стандарт ASTM E2500, который меняет общепринятый фокус «квалификация и приемка», заявленный Базовым руководством ISPE. Руководство ISPE акцентирует внимание на каждой производственной системе с оценкой степени ее воздействия, в то время как стандарт ASTM E2500 способствует применению подхода верификации, сфокусированного на требованиях к продукту, производственному процессу и рисках для качества выпускаемых препаратов. Основная концепция ASTM E2500 описывается термином «верификация». В стандарте не употребляются термины «квалификация» и «валидация» для обозначения намеренного отхода от существующей практики. Уже известно, что такой подход приводит к значительной экономии затрат, по крайней мере на 10 %, главным образом за счет сокращения объема работ и документации.

Важно не забывать о необходимости валидации компьютеризированных систем в соответствии с требованиями новой редакции приложения 11 GMP.

Инженерные системы

К основным инженерным системам относятся: система подготовки воздуха для чистых помещений, системы подготовки воды очищенной и воды для инъекций, чистого пара, сжатого воздуха и инертных газов. Ключевую ответственность за рабочее состояние таких систем несет инженерная служба предприятия. На каждую систему должны быть разработаны инструкции по эксплуатации и обслуживанию, составлены программы ППР. Все работы с критическим оборудованием и инженерными системами должны документально фиксироваться в хронологическом порядке. Подход к мониторингу каждой системы должен быть подтвержден результатами квалификации.



Производственная зона

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, цитотоксиков, высокоактивных 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.

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.

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.

Чистые помещения требуют больших объемов высокоочищенного воздуха (рис. 6). Воздух, поступающий в чистые помещения, проходит трехступенчатую очистку. В чистые помещения класса чистоты А и В (ИСО 5) воздух должен подаваться ламинарным потоком, проходя через фильтры F6, F9 и H14; в чистые помещения класса С и D (ИСО 8) – турбулентным потоком через фильтры F5, F8 и E11.

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

Планировочные решения помещений (рис. 7) должны обеспечивать выполнение требований к уровню чистоты и, при наличии возможности, должны соответствовать логической последовательности производственных операций.

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.



Рис. 6. Установка подготовки воздуха для вентиляции и кондиционирования чистых помещений

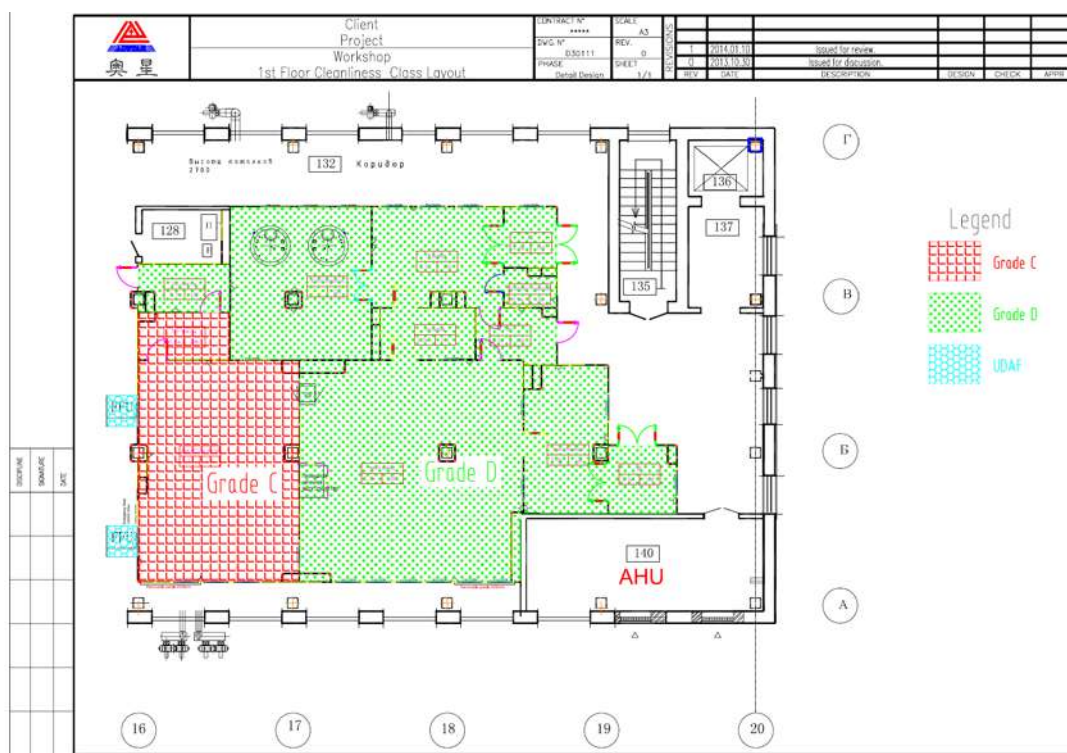


Рис. 7. План помещений по классам чистоты



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.

Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания (рис. 8, 9) 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.



Рис. 8. Кольцевые системы циркуляции воды очищенной и воды инъекционной

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.

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.

Взвешивание исходного сырья, как правило, осуществляется в отдельном, предназначенном для этого помещении.

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.



Рис. 9. Проверка оборудования

Помещения для упаковки (рис. 10) лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации.



Рис. 10. Линия упаковки лекарственных препаратов

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

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



Складские зоны

Складские зоны должны обеспечивать раздельное хранение необходимого для производства объема исходного сырья, упаковочных материалов и готовой продукции. При необходимости должны быть оборудованы отдельные склады для ЛВЖ, лабораторных реагентов, уборочного инвентаря и т. п. Микроклимат складских зон должен соответствовать условиям хранения объектов, находящихся на хранении. Соответственно, необходимо проводить периодический контроль температуры и влажности. Холодовые камеры должны быть оснащены системами непрерывного мониторинга температуры, а также модулем своевременного оповещения об отклонениях. Все складские зоны должны пройти квалификацию или так называемую валидацию условий хранения, которая подтвердит приемлемость поддержания заявляемых условий хранения.

Конструкция, эксплуатация и обслуживание зоны отбора проб исходного сырья на складе должны соответствовать заявленному классу чистоты производственных помещений. Например, если производство таблеток осуществляется в зонах класса D, то и складская зона отбора проб должна соответствовать классу D.

Складские зоны (рис. 11) 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.



Рис. 11. Складское помещение



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.

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.

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.

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.

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

Высокоактивные вещества и лекарственные средства, в отношении которых нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные условия хранения, должны храниться в безопасных и защищенных зонах.

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

Помещения лабораторий контроля качества принято размещать отдельно от производственных зон. Во-первых, вибрация от производственных систем и оборудования может повлиять на результаты испытаний; во-вторых, реагенты и различные вещества, используемые в лаборатории, могут загрязнять полупродукты и выпускаемую продукцию. Хотя мини-лаборатории для внутрипроизводственного контроля вполне могут размещаться на производственном участке. Микробиологические лаборатории, виварии и лаборатории по радиоизотопам должны быть



полностью изолированы от производства и друг от друга, по возможности оборудованы отдельными системами воздухоподготовки и отдельным изолированным входом. Вход посторонних лиц в лабораторные помещения должен быть контролируемым.

Контрольные лаборатории (рис. 12) 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.



Рис. 12. Лаборатории контроля качества

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

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

Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от других зон.

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.

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.



4.4.2. Оборудование

Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания производственного оборудования должны соответствовать его назначению.

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

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 (рис. 13–16) должно содержаться только в чистом и сухом состоянии.



Рис. 13. Оборудование на производственном процессе

Инвентарь и средства для уборки и очистки не должны быть источниками контаминации.

Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допускать возникновения какого-либо риска ошибок или контаминации.

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.

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

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.



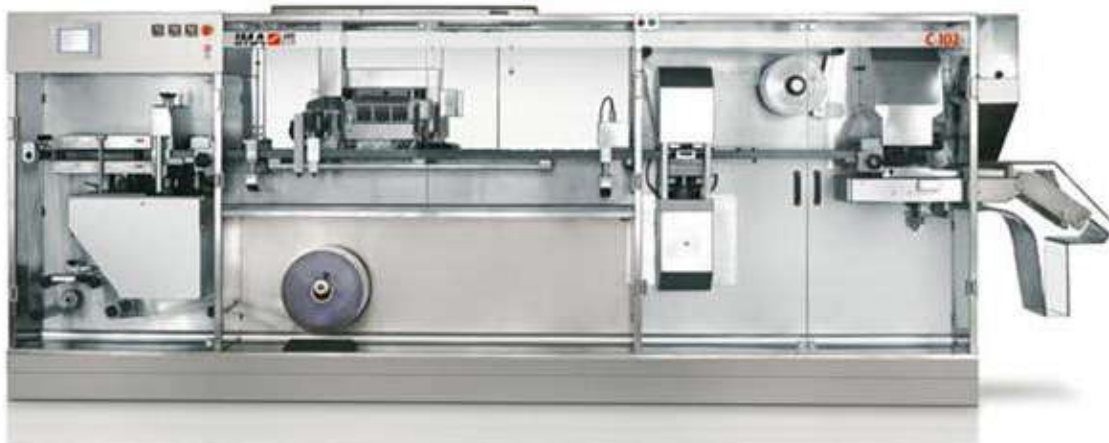


Рис. 14. Блистерная упаковочная машина



Рис. 15. Автоматическая картонирующая машина



Рис. 16. Аппараты и сосуды

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

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.



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

Валидация очистки

Очистка помещений, оборудования и систем разнообразна. Выполнение критических процедур очистки важно для достижения необходимого качества поверхностей и уровня ее чистоты. Различают разные виды очистки:

- 1) очистка при переходе на следующую серию одного и того же препарата;
- 2) очистка при переходе с препарата на препарат;
- 3) очистка при длительном простое производственного участка.

Все процедуры очистки и дезинфекции помещений, оборудования и систем должны быть тщательно документированы. Эффективность таких процедур должна быть подтверждена валидацией очистки. Персонал должен пройти тщательное обучение по результатам такой валидации. Все применяемые моющие и дезинфицирующие средства должны быть официально одобрены. Дополнительно необходимо организовать ротацию дезинфицирующих средств для эффективного устранения биозагрязнений. Нельзя забывать о том, что в ходе валидации очистки необходимо установить максимальное время между окончанием производственного процесса и началом очистки, а также между окончанием очистки и началом следующего производственного процесса. Особое внимание следует уделить валидации автоматизированных систем очистки (CIP, SIP) оборудования и систем очистки емкостного оборудования. Для таких систем важно выявить все самые труднодоступные места для очистки.

Важно поддерживать простую и наглядную систему маркировки статуса оборудования и инженерных систем. В зависимости от статуса на каждой единице оборудования необходимо размещать этикетку «Очищено», «В работе» или «Подлежит очистке». При этом для визуализации целесообразно следовать принципу светофора (этикетки красного, желтого и зеленого цвета).

4.5. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Глава 4 Правил [12] посвящена документации при производстве лекарственных средств.

Основной *принцип* заключается в том, что 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.

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.

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

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

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.

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. 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).

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. 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.

Далее в Правилах приведены такие разделы, как:

- Подготовка и контроль документации;
- Правила надлежащего документального оформления;
- Хранение документов.

Также необходимо знать специфические требования, предъявляемые к различным видам документов:



- спецификациям, включая спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы; спецификациям на промежуточную и нерасфасованную продукцию; спецификации на готовую продукцию;
- промышленному регламенту и технологическим инструкциям;
- инструкциям по упаковке;
- досье на серию;
- записям по производству серии;
- записям по упаковке серии.

Приведены основные требования к процедурам и записям. Они включают такие подразделы, как:

- приемка;
- отбор проб;
- проведение испытаний;
- иные действия.

4.6. ПРОИЗВОДСТВО

Глава 5 Правил [12] посвящена производству лекарственных средств.

Основной *принцип*: технологические операции осуществляются по четко установленным процедурам, отвечают Правилам [12] для получения продукции требуемого качества и соответствуют лицензии на производство лекарственных средств и регистрационному досье.

4.6.1. Общие требования

Производственный процесс должен осуществляться и контролироваться квалифицированным персоналом.

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.

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.

Факты повреждения тары и упаковки и любые другие проблемы, которые могут неблагоприятно повлиять на качество исходного сырья и упаковочных материалов, должны быть расследованы, оформлены до-



кументально, а информация о них должна быть доложена в подразделение контроля качества.

Поступающие исходное сырье и упаковочные материалы и произведенная готовая продукция должны немедленно помещаться на карантин, действующий по принципу раздельного хранения или за счет организационных мер, и содержаться в нем до получения разрешения на использование исходного сырья или разрешения на выпуск готовой продукции.

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

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.

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

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.

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

При работе с сухими материалами и продукцией необходимо принимать особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли. Это особенно важно при работе с высокоактивными и сенсibiliзирующими веществами.

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).

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



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

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.

В производственные помещения может входить только персонал, имеющий право доступа в них.

В помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств, не допускается производство продукции, не являющейся лекарственным средством.

4.6.2. Предотвращение перекрестной контаминации при производстве

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. 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 высокоактивные вещества. Наиболее опасной является контаминация лекарственных препаратов, предназначенных для инъекций, а также лекарственных препаратов, принимаемых в больших дозах и (или) длительное время.

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

- производство в выделенных зонах (обязательное для таких продуктов, как пенициллины, живые вакцины, лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, и некоторых других биологических лекарственных препаратов) или производство по принципу производственных циклов с последующей соответствующей очисткой;
- обеспечение воздушными шлюзами и вытяжными устройствами;
- сведение к минимуму риска контаминации, вызываемого рециркуляцией или повторным поступлением необработанного или недостаточно обработанного воздуха;



- хранение защитной одежды внутри помещений, в которых обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;
- применение методов очистки и деконтаминации с известной эффективностью, т. к. неэффективно очищенное оборудование обычно является источником перекрестной контаминации;
- использование «закрытых систем» производства;
- контроль наличия остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования.

Производитель должен периодически проверять проведение мероприятий по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность в соответствии с утвержденными процедурами.

4.6.3. Валидация

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.

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.

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.

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

В Правилах [12] также приведены требования:

- к исходному сырью;
- технологическим операциям: промежуточная и нерасфасованная продукция;
- упаковочным материалам;
- операциям по упаковке;
- готовой продукции;
- отклоненным, повторно использованным и возвращенным материалам и продукции.



4.7. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Следующая глава Правил [12] посвящена контролю качества на фармацевтическом производстве.

Основной **принцип**: 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. **Основополагающим принципом** для удовлетворительной работы подразделения контроля качества считается его независимость от производственных подразделений.

4.7.1. Общие требования

Общие требования включают следующие положения.

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.

Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества изложены выше. 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.

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.



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

4.7.2. Правила надлежащего лабораторного контроля качества

Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны соответствовать общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества.

Персонал, помещения и оборудование лабораторий должны соответствовать виду и объему производства. В отдельных случаях допускается использование сторонних лабораторий при условии выполнения ими требований и внесения соответствующих записей в документы по контролю качества.

Документация

Документация контрольных лабораторий должна соответствовать требованиям, изложенным ранее. Важная часть этой документации относится к контролю качества.

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.

Отбор проб

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.

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).

На этикетке тары с отобранными образцами должны быть указаны ее содержимое, номер серии, дата отбора проб.

4.7.3. Проведение испытаний

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

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

Проводимые испытания должны регистрироваться с указанием в документах, в том числе следующих данных:

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

- номер серии, присвоенный при приемке, и, где применимо, номер серии производителя, а также наименование производителя и (или) поставщика;

- ссылка на соответствующие спецификации и процедуры испытаний;

- результаты испытаний, в том числе наблюдения, вычисления, и ссылки на все документы, содержащие результаты проведенных анализов;

- даты проведения испытаний;

- фамилии и инициалы лиц, проводивших испытание;

- фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и результаты вычислений, где применимо;

- однозначное заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другое решение о статусе продукции), дата и подпись ответственного лица.

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.

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.

Лабораторные растворы реактивов должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На этикетке должны быть указаны 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.

При необходимости на таре следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов), и размещать инструкцию 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.

Животные, используемые для контроля компонентов, исходного сырья или продукции, должны при необходимости помещаться на 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.

4.7.4. Программа последующего изучения стабильности

После выпуска в обращение лекарственного препарата необходимо проводить мониторинг его стабильности 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).

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.

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 оце-



нить 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.

Программа последующего изучения стабильности должна быть оформлена документально, 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 установленными требованиями.

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.

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).

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.

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.

Результаты последующего изучения стабильности должны быть доступны ответственному персоналу и особенно Уполномоченному Лицу. 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.

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.

Заключения по изучению стабильности, в том числе промежуточные выводы, должны оформляться документально. Данные по стабильности следует подвергать периодическому обзору.

Следующие главы Правил [12] посвящены таким темам, как:

- деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг) (глава 7);
- претензии и отзыв продукции (глава 8);
- самоинспекция (глава 9).

4.7.5. Самоинспекция

Основной *принцип* самоинспекции заключается в следующем:

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

Вопросы, касающиеся персонала, помещений, оборудования, документации, технологического процесса, контроля качества, реализации



лекарственных средств, мероприятий по работе с претензиями, отзывам 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.

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.

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.

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

Часть II Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств [12] посвящена рассмотрению основных требований к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья.

Особые требования к производству отдельных лекарственных средств или видам деятельности приведены в приложениях:

- Приложение № 1. Производство стерильных лекарственных средств.
- Приложение № 2. Производство биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.
- Приложение № 3. Производство радиофармацевтических лекарственных средств.
- Приложение № 4. Особенности производства лекарственных средств для ветеринарного применения (кроме иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения).
- Приложение № 5. Особенности производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения.
- Приложение № 6. Производство медицинских газов.
- Приложение № 7. Производство лекарственных растительных препаратов.
- Приложение № 8. Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов.
- Приложение № 9. Производство жидкостей, кремов и мазей.



- Приложение № 10. Производство дозированных аэрозольных лекарственных препаратов под давлением для ингаляций.
- Приложение № 11. Компьютеризированные системы.
- Приложение № 12. Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов.
- Приложение № 13. Лекарственные препараты для клинических исследований.
- Приложение № 14. Производство лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы.
- Приложение № 15. Квалификация и валидация.
- Приложение № 16. Подтверждение Уполномоченным Лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска.
- Приложение № 17. Выпуск по параметрам.
- Приложение № 18. Контрольные и архивные образцы.

Контрольные вопросы и задания

1. Укажите область применения стандарта ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
2. Поясните концепцию обеспечения качества лекарственных средств.
3. Что должна гарантировать система обеспечения качества при производстве лекарственных средств?
4. Укажите требования к документации, предъявляемые стандартом ГОСТ Р 52249-2009. Какие из них являются наиболее актуальными, по вашему мнению? Свой ответ поясните.
5. Перечислите нормативно-правовые документы, регламентирующие производство и контроль качества лекарственных средств.
6. Что такое Обзор качества продукции? Укажите цели обзора качества.
7. Поясните, что представляет собой управление рисками для качества. Перечислите основные принципы.
8. Перечислите требования нормативных документов к персоналу, занятому на производстве лекарственных средств.
9. Перечислите требования, предъявляемые к складским зонам при производстве лекарственных средств.
10. Перечислите меры, которые необходимо принять для предотвращения перекрестной контаминации при производстве лекарственных средств.



ГЛАВА 5. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Существует множество определений понятия «качество»:

- **качество** – это совокупность характеристик объекта, относящихся к его способности удовлетворять установленные и предполагаемые потребности;
- **качество продукции** – совокупность свойств продукции, обуславливающих ее пригодность удовлетворять определенные потребности в соответствии с ее назначением.
- **качество (quality)** – степень соответствия совокупности присущих характеристик требованиям.

Термин «качество» может применяться с такими прилагательными, как плохое, хорошее или превосходное.

Качество – весь объем признаков и характеристик продукции или услуги, который относится к их способности удовлетворять установленным или предполагаемым потребностям.

Критерии качества **лекарственных средств** установлены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и включают следующие обязательные элементы:

- эффективность и безопасность применения;
- соответствие требованиям спецификаций качества, устанавливающим тщательно отобранные нормы, методы испытаний, фармакопейные статьи, нормативная аналитическая документация, технические условия и др.

Поскольку невозможно проконтролировать каждую единицу лекарственного препарата, особое значение приобретает обеспечение и удостоверение качества лекарств. В мировой фармацевтической практике сложилось понятие «ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ», в отношении которого официальная позиция Международной федерации ассоциаций производителей фармацевтической продукции (IFPMA) изложена в «Quality Assurance of Medicines» IFPMA Issue Paper.

5.1. ПОЗИЦИЯ IFPMA

Позиция IFPMA заключается в следующем.

Обеспечение качества в фармацевтической индустрии является всеобъемлющей концепцией, охватывающей гарантирование качества лекарственных средств от этапа их разработки и исследования через производство, контроль качества, хранение, распространение и до предоставления информации врачу и пациенту.



Все элементы обеспечения качества равным образом значимы (критичны) для всей системы в целом; недостатки или нарушения в какой-либо из частей системы или в отдельной процедуре резко повышают вероятность выпуска в продажу дефектной продукции, что может привести к серьезным последствиям для здоровья или даже к смертельным случаям.

Надлежащая производственная практика (GMP) является фундаментальным элементом обеспечения качества, который имеет международное признание. Производство лекарственных средств вследствие его специфичности следует разрешать только при строго проконтролированных и проверенных условиях в соответствии с принципами и правилами GMP.

Признанные транснациональные компании во всем мире при производстве фармацевтической продукции всегда в порядке самопринуждения придерживаются принципов и правил GMP. Требование производить лекарственные средства в соответствии с GMP и национальные руководства по GMP, как правило, устанавливаются на уровне национального законодательства. Однако правила, по которым работают компании, и методики их внутреннего аудита оказываются часто более строгими, чем те, которые официально установлены на государственном уровне.

Если какое-либо правительство разрешает на территории своей страны отечественным производителям лекарственных средств не придерживаться принципов и правил GMP, то такое решение должно быть принято на уровне национального законодательства. Если фармацевтическая продукция не была произведена в условиях GMP, то официальное разрешение на поступление такой продукции в международную торговлю является неприемлемым.

Стандарты качества для лекарственных средств создавались на протяжении многих лет экспертами, представляющими промышленность, уполномоченные фармакопейные органы, уполномоченные органы по контролю качества и научно-исследовательские организации. Эти стандарты основаны на практическом опыте и необходимости гарантировать безопасность и эффективность продукции ради здоровья пациента. Не может быть «двойных норм» при обеспечении качества лекарственных средств.

Обеспечение качества требует привлечения финансовых средств и соответствующих расходов, что неизбежно приводит к повышению стоимости лекарственных препаратов. С другой стороны, в условиях конкуренции быстрее происходит реализация более дешевых препаратов. При такой альтернативе именно надлежащее обеспечение качества заслуживает одобрения и с неизбежностью становится источником успеха, тогда как уменьшение стоимости в ущерб качеству создает риск для здоровья пациента и наносит вред здравоохранению.



5.2. КОНЦЕПЦИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Высокое качество лекарств не является самоцелью. Причина постоянно возрастающих требований к обеспечению качества при разработке, исследованиях, производстве и распространении лекарственных средств обусловлена тем, что качество неразрывно связано с безопасностью и эффективностью препаратов и, следовательно, со здоровьем и безопасностью каждого Отдельного пациента и общества в целом.

Качество лекарственных средств достигается путем строгого соблюдения принципов обеспечения качества от разработки до производства и затем поддерживается в сети распределения. Оно не может быть оценено только испытанием готовой продукции в лабораториях по контролю качества. Обеспечение качества в фармацевтической промышленности представляет собой всеобъемлющую концепцию, охватывающую исследования и разработку, надлежащее производство, контроль качества, хранение и распределение лекарственных средств, а также обеспечение информацией врачей и пациентов с соответствующей обратной связью.

Каждый из элементов обеспечения качества лекарственных средств одинаково значим (критичен) для системы в целом. Поэтому недостаточно формально выполнять все указанные виды деятельности, их надо осуществлять эффективно. Механизмы и правила, обеспечивающие эту эффективность, выработаны и отражены как в документах ВОЗ, так и в нормативно-правовых актах и стандартах ЕС. Например, на этапе разработки лекарственных средств, проходящих доклинические исследования, необходимо следовать руководству по надлежащей лабораторной практике (GLP), а на этапе их клинических испытаний – руководству по надлежащей клинической практике (GCP). В ЕС требования к доклиническим и клиническим испытаниям унифицированы и установлены несколькими директивами Совета ЕС и Комиссии ЕС, основополагающими из которых являются Директивы 65/65/ЕЕС и 75/318/ЕЕС.

Выдача торговой лицензии на лекарственное средство осуществляется после экспертизы досье и инспектирования предприятий. Основные требования к досье изложены в приложении к Директиве 75/318/ЕЕС. Требования к экспертизе для получения торговой лицензии и к выдаче лицензии на производство установлены в Директиве 75/319/ЕЕС. Однако даже после получения торговой лицензии и лицензии на производство заявитель обязан представлять в компетентную экспертную организацию новые сведения о препаратах (в частности, об изменениях, вносимых в досье) и о предприятии-производителе, а также подвергаться регулярному инспектированию со стороны компетентных



уполномоченных органов. Изменения, вносимые после получения лицензии, делятся на два вида:

- **«изменение типа I»**, или изменение несущественное, при котором, по мнению экспертов, не требуется повторное утверждение лицензии;
- **«изменение типа II»**, или изменение существенное, при котором, по мнению экспертов, требуется обновление лицензии в установленном порядке.

Еще в 1995 г. были введены общеевропейские процедуры лицензирования и контроля за лекарственными препаратами для применения у человека и в ветеринарии и учреждено Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов. Система лицензирования лекарственных средств предусматривает:

- **централизованную процедуру**, которая обеспечивает выдачу Агентством единой лицензии, действительной во всех странах ЕС;
- **децентрализованную процедуру**, основанную на взаимном признании другими странами ЕС торговой лицензии, полученной в одной или нескольких странах.

Законодательство ЕС предусматривает, что санкционирование продажи препаратов на рынке должно основываться исключительно на критериях безопасности, эффективности и показателях качества. Экономические и любые другие факторы, связанные с ценой, местом производства, номенклатурой препаратов и т. д., не должны приниматься во внимание. Концепция выдачи лицензий на продажу и производство лекарственных средств в ЕС основывается исключительно на интересах потребителя и полностью соответствует **концепции маркетинга** в условиях рыночной экономики, которая представляет собой интегрированную целевую философию фирмы, организации или человека, ориентированную на потребителя.

Таким образом, **первым основополагающим элементом** обеспечения качества (на национальном или региональном уровне) является надежная система лицензирования, под которой понимается установленная законами и подзаконными актами система экспертизы и санкционирования, предвещающая производство и реализацию лекарственных средств на рынке.

Необходимо понимать, что основным элементом обеспечения качества является надлежащая производственная практика (GMP) лекарственных средств. В определении, которое было дано GMP Всемирной организацией здравоохранения, придается особое значение тому принципу, что качество должно создаваться во время производства.

***Надлежащая производственная практика** – это часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответ-*



ствующим ее назначению и требуемым торговой лицензией. Правила GMP предназначены в первую очередь для снижения риска, присущего любой фармацевтической продукции, который не может быть полностью предотвращен путем проведения испытания готовой продукции.

Руководство по GMP ВОЗ устанавливает минимальные нормы, которых должны строго придерживаться все производители фармацевтической продукции. Транснациональные компании обычно работают с соблюдением более строгих норм GMP, установленных регулируемыми органами, например Комиссией ЕС, а также их собственными внутренними правилами.

Несмотря на общие принципы и правила, заложенные в разных руководствах по GMP, они имеют свои особенности, и каждое из них обязательно для определенного рынка. Существуют руководства по GMP ВОЗ, ЕС, Конвенции по фармацевтическим инспекциям и Системы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (PIC – PIC/S), FDA США и др.

Эти руководства по GMP должны стать ориентирами для развития медицинской промышленности на ближайшее время.

Следует отметить, что руководства по GMP ЕС и ВОЗ отличаются по структуре, т. е. по систематизации правил. Это обстоятельство необходимо учитывать при построении на предприятии системы качества.

Несмотря на различия в правилах, разные руководства по GMP преследуют одну цель – обеспечение качества лекарственных средств. Поэтому Комиссией ЕС было признано, что могут существовать и другие методы и правила производства лекарственных средств, не описанные в документах по GMP ЕС, но они должны соответствовать принципам GMP и не противоречить им. Соблюдение этих правил должно обеспечивать качество медикаментов по крайней мере не ниже, чем в случае выполнения правил GMP ЕС. Правила GMP регулярно пересматриваются и дополняются в соответствии с требованиями времени и достижениями научно-технического прогресса.

Руководства, регламентирующие принципы и правила GMP, необходимы в следующих случаях:

- для обеспечения качества лекарственных средств;
- проектирования предприятий и организации производства лекарственных средств;
- создания систем качества на предприятиях, производящих лекарственные средства;
- регламентации производства лекарственных средств;
- функционирования систем подтверждения соответствия (удостоверения качества) лекарственных средств для международной и региональной торговли;



- инспектирования компетентными уполномоченными органами предприятий-производителей и дистрибьюторов в целях выдачи лицензий на производство и оптовую торговлю, торговых лицензий и соответствующих сертификатов;
- обучения.

Несоблюдение правил GMP при производстве лекарственных средств может представлять серьезную опасность для здравоохранения и здоровья отдельных пациентов. Например, большую опасность представляет перекрестная контаминация препаратов, которые производятся с помощью одних и тех же технических средств без надлежащего соблюдения основных принципов и правил GMP. Микробная контаминация парентеральных лекарственных средств, контаминация аллергенами и сильнодействующими веществами может быть причиной летальных исходов. Поэтому во многих странах компетентные уполномоченные органы осуществляют контроль за соблюдением правил GMP.

Таким образом, **вторым** основополагающим элементом обеспечения качества лекарственных средств является их производство в соответствии с правилами GMP, а также регулярное независимое **инспектирование** предприятий в целях удостоверения того, что правила GMP ими соблюдаются.

Инспектирование на соответствие GMP, обмен отчетами и взаимное признание результатов инспектирования являются основой для торговли лекарственными средствами между странами ЕС, странами, подписавшими Конвенцию по фармацевтическим инспекциям, и странами, у которых уполномоченные органы по инспектированию на соответствие GMP участвуют в Системе сотрудничества по фармацевтическим инспекциям.

Поскольку требование работать в соответствии с GMP вводится законодательно, то официальный контроль за его соблюдением осуществляют уполномоченные государственные органы. Поэтому в каждой стране, которая законодательно ввела правила GMP, имеется национальная инспекционная служба, осуществляющая надзор за производством и оптовой реализацией лекарственных средств. Такая служба должна тесно взаимодействовать с органом по лицензированию либо входить в его состав.

Так как качество лекарственных средств потенциально закладывается при их разработке, затем создается в процессе производства и должно сохраняться в сети оптовой реализации, инспектирование предприятий осуществляют на этапе регистрации лекарственных средств, лицензирования производителей и дистрибьюторов, а также через определенное время (обычно не реже чем один раз в два года) при серийном



производстве и оптовой торговле. Отчет об инспектировании при этом служит основой для выдачи торговой лицензии на препарат, лицензии на производство и/или оптовую реализацию, сертификата лекарственного средства, представляемого в импортирующую страну, и др.

Третьим фундаментальным элементом обеспечения качества является независимый контроль качества.

Контроль качества также является и той частью GMP, которая связана с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешения на реализацию, которые гарантируют, что все необходимые и относящиеся к делу испытания действительно проведены. Важным также является, что сырье и материалы не разрешены для использования, а продукция не разрешена для продажи или поставки прежде, чем их качество не будет признано удовлетворительным.

Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен быть включен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. В частности, в руководствах по GMP большое внимание уделяется контролю в процессе производства. Плохой производственный контроль может стать причиной производства и выпуска в продажу нестерильных и пирогенных лекарств для парентерального применения, препаратов с завышенной дозой сильнодействующего лекарственного вещества или с субстанциями, не соответствующими указанным на маркировке, а также лекарственных средств с неоднородностью дозирования как в одной, так и в разных сериях. Все это может оказать неблагоприятное воздействие на пациента вплоть до летального исхода.

Основным требованием к контролю качества в соответствии с GMP является его независимость от производства. Установлено, что отдел контроля качества фирмы – производителя лекарственных средств должен быть независим от других отделов.

Контроль качества обычно осуществляется либо в процессе производства, либо в испытательных лабораториях. В стандартах EN серии 45000 изложены общие требования к деятельности испытательных лабораторий, общие требования при оценке (аттестации) испытательных лабораторий и общие требования к органам по аккредитации лабораторий. Основой этих документов являются беспристрастность, независимость, а также техническая компетентность. Основные требования к деятельности испытательных лабораторий в России изложены в межгосударственном стандарте ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 (с 01.09.2019 ГОСТ ISO/IEC 17025-2019) «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».



В ЕС и других странах законодательно введен институт Уполномоченных Лиц, которые имеют право подписи, и сведения о которых вносятся в лицензию на производство; установлены обязанности этих лиц и предъявляемые к ним квалификационные требования. При замене Уполномоченных Лиц требуется обновление лицензии, что влечет за собой значительные расходы. Поэтому статус Уполномоченного Лица позволяет этим сотрудникам (например, начальнику отдела контроля качества или другому лицу) осуществлять действительно независимую политику в области качества.

На предприятии должно быть назначено как минимум одно Уполномоченное Лицо, которое обязано удостоверить, что каждая серия лекарственного средства, произведенного в ЕС, была изготовлена и испытана в соответствии с директивами ЕС и требованиями лицензионного досье. Лекарственные средства, которые проконтролированы в одном из государств, не должны подвергаться повторному контролю в любом другом государстве ЕС.

Кратко изложенная система качества (согласно ГОСТ Р 52537 [14]) представлена на рис. 17.

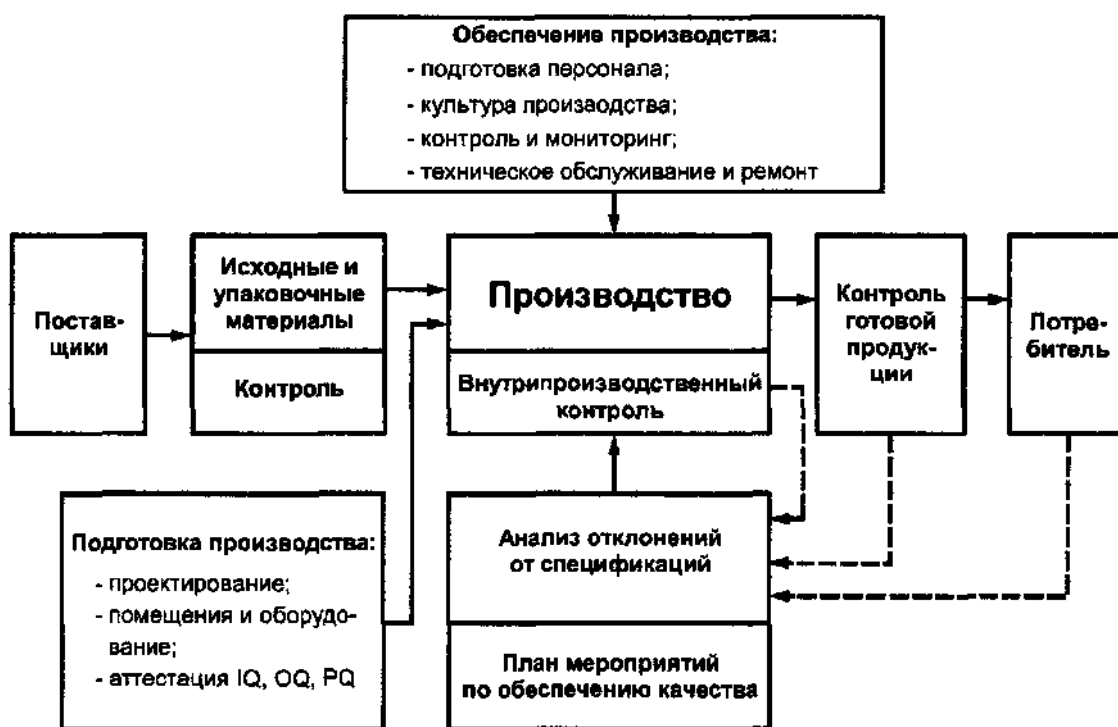


Рис. 17. Система обеспечения качества

В настоящее время в мире в отношении регламентации отдельных аспектов контроля качества лекарств и гармонизации требований к ним проводится большая работа Всемирной организацией здравоохранения,



Европейской фармакопейной конвенцией, Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации лекарств для человека и др. Документы, разработанные этими организациями и касающиеся определения стабильности лекарственных средств, аналитической валидации, контроля примесей, гармонизации фармакопеи, качества биотехнологических препаратов, спецификаций для субстанций и т. д., могут быть основой для создания собственных документов организации.

Обеспечение качества имеет экономические последствия для производителей и покупателей лекарств. В частности, внедрение и применение GMP требует привлечения значительных финансовых средств, что неизбежно отразится на цене продукции. Однако в мире накоплен большой опыт, свидетельствующий об экономических выгодах, связанных с применением систем качества. В связи с этим можно привести такой пример: если исходное сырье для производства лекарственного средства плохого качества, то экономически намного целесообразнее забраковать его и сразу же вернуть поставщику, чем отбраковывать потом одну или несколько серий собственной готовой продукции. Точно также в процессе разработки препарата выгоднее провести необходимую валидацию технологического процесса, чем затем отбраковывать первые промышленные серии и задерживать выход на рынок новой продукции.

Опыт фармаконадзора показывает, что покупатели (как оптовые торговцы, так и отдельные пациенты) получили много дорогостоящих уроков от приобретения дешевых препаратов низкого качества, которые не были надлежащим образом исследованы и испытаны. Отсутствие стабильности у препаратов, произведенных без соблюдения требований GMP и недостаточно проконтролированных, может привести к финансовым потерям у дистрибьюторов и неблагоприятно сказаться на здоровье пациентов, что потребует дополнительного их лечения.

Недостаточный контроль в процессе производства может оказаться причиной низкой эффективности препаратов, а плохо обоснованный состав обуславливает их низкую биодоступность. Это может неблагоприятно сказаться не только на сроках выздоровления отдельных пациентов, но и на здоровье населения в целом. Примером может служить применение вакцин низкого качества или антибиотиков, которые вследствие низкой биодоступности вызывают появление и развитие резистентных штаммов патогенных бактерий.

Обеспечение качества требует вложения денежных средств, и, напротив, стремление производителей выпускать дешевые лекарственные средства может привести к снижению их качества. Обеспечение качества как на этапе разработки, так и на этапе производства следует закладывать



в стоимость лекарственного средства, в противном случае последствия низкой цены препарата могут оказаться очень серьезными с точки зрения безопасности пациентов, сроков лечения, последствий для здравоохранения и возможности потери дефектных серий продукции.

В России требования к остальным элементам обеспечения качества лекарственных средств изложены в ряде законодательных и руководящих документов.

5.3. СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИИ

В России требования к системе обеспечения качества при производстве лекарственных средств с целью их гарантированного соответствия техническим регламентам, национальным и межгосударственным стандартам, Государственной фармакопее, другим нормативным документам, стандартам организаций и специальным требованиям, задаваемым при регистрации лекарственных средств установлены национальным стандартом ГОСТ Р 52537-2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования» [14]. Этот стандарт дополняет системообразующий стандарт ГОСТ Р 52249-2009 [10] и детализирует требования к системе обеспечения качества.

Рассмотрим кратко некоторые положения ГОСТ Р 52537-2006.

Назначение системы обеспечения качества

Система обеспечения качества в производстве лекарственных средств должна гарантировать выполнение **основных требований** к выпускаемой продукции:

- соответствие спецификации (фармакопейной статье), в т. ч. отсутствие посторонних включений физической, химической и микробиологической природы, выходящих за установленные пределы;
- сохранение своих свойств в течение установленного срока годности;
- наличие правильной и четкой маркировки.

Существенные **особенности**, отличающие лекарственные средства от многих других видов продукции, состоят в следующем:

- сплошной контроль готовых лекарственных средств неразрушающими методами по всем показателям невозможен, т. е. контроль качества может выполняться только по выборке определенного числа образцов из серии продукции;
- потребитель не может проверить качество лекарственных средств, он полностью доверяет сопроводительной документации производителя.



Выборочный контроль не дает гарантии того, что дефектная продукция не окажется на рынке. В связи с этим качество лекарственного средства должно быть обеспечено технологией и организацией производства так, чтобы продукция, не соответствующая установленным требованиям, не могла появиться.

Обеспечение качества лекарственных средств основано на следующих **принципах**:

- четкое определение обязанностей и ответственности руководителей и всех сотрудников предприятия;
- документальное оформление всех процессов производства, контроля качества и пр. в конкретной, исчерпывающей и понятной для каждого работника форме с детализацией каждой операции или каждого требования;
- организация производства в соответствии с документацией предприятия и действующими нормативными документами;
- обеспечение прослеживаемости всего процесса производства и контроля качества;
- контроль исходных и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции в полном соответствии с установленными требованиями;
- выполнение требований к помещениям, оборудованию и процессам;
- укомплектованность производства персоналом, имеющим необходимую подготовку и дисциплину;
- исполнительская дисциплина;
- постоянный анализ качества продукции, случаев отклонения от спецификаций и причин рекламаций; организация отзывов продукции, не соответствующей требованиям; анализ рисков и определение критических точек; проведение самоинспекций, т. е. наличие постоянной обратной связи между результатами работы, с одной стороны, и технологическим процессом, персоналом, материалами и другими ресурсами – с другой;
- культура производства, личная гигиена.

Структура системы обеспечения качества

Документально оформленная система обеспечения качества при производстве лекарственных средств состоит из следующих элементов:

- **информация о предприятии** – раздел документа, содержащий основные данные о предприятии;
- **работа с материалами** – раздел, который включает в себя документацию, регламентирующую взаимоотношения с поставщиками исходных и упаковочных материалов, порядок приема материалов, от-



бора проб, карантинного хранения и пр., от заключения договоров (оформления заказов на поставку материалов) до выдачи материалов в производство;

- **организация производства** – раздел, который включает весь комплекс документации, регламентирующей производство лекарственных средств, от получения исходных материалов на складе материалов до сдачи продукции на склад и получения разрешения на реализацию готовой продукции;

- **контроль качества** – раздел, содержащий документацию по работе контрольных лабораторий, включая контроль материалов и готовой продукции;

- **анализ качества** – раздел, включающий в себя проведение анализа рисков, случаев отклонения от спецификаций, рекламаций и организацию отзывов продукции с разработкой мер по повышению эффективности работы;

- **аудит** – раздел, излагающий процедуру проведения внешнего и внутреннего аудита позволяющий своевременно обнаружить отклонения в производстве и связанные с ним факторы от установленных требований и принять необходимые меры;

- **подготовка производства** – раздел, который включает разработку проекта производства, строительство, оснащение оборудованием и приборами, разработку документации (методик аттестации критических помещений, оборудования и процессов, инструкций и пр.), проведение аттестации с оформлением протоколов, разработку планов организационно-технических мероприятий по обеспечению качества и развитию производства и пр.;

- **персонал** – раздел содержащий разработку, реализацию и контроль выполнения требований к профессиональной подготовке персонала, системе обучения, инструкциям по поведению, личной гигиене и пр.;

- **система контроля исполнения** – оформленный документально и реализованный организационно порядок контроля исполнения и меры воздействия на нарушителей.

Рассмотрим кратко некоторые разделы системы обеспечения качества.

5.3.1. Информация о предприятии

В данном разделе приводятся следующие сведения: наименование предприятия и адрес, номенклатура выпускаемой продукции, численный состав, организационная структура предприятия, степень ответственности руководителей службы контроля качества, перечень основных стандартов, на которых основана система обеспечения качества, систематизированный перечень документов, по которым ведется работа предприя-



тия, подразделений и отдельных исполнителей, проводится аттестация и испытание оборудования, ведется обучение персонала и пр.

Приложениями могут быть: политика предприятия в области качества; сводный перечень всех документов на предприятии (инструкции, методики, приказы и пр.) с системой кодирования документов.

Назначение **организационной структуры** – дать возможность каждому понять схему управления предприятием, взаимосвязи, подчиненность и свое место в ней.

Организационная структура предприятия имеет несколько уровней:

- руководитель предприятия;
- заместители руководителя (главный инженер, заместители по производству, качеству, коммерческой работе, капитальному строительству, общим вопросам, развитию и др.);
- начальники подразделений (цехов, отделов, лабораторий, служб и др.), заведующие складами и главные специалисты (главный технолог, главный механик и пр.);
- структурные единицы подразделений (отделы, бюро, секторы и пр.);
- исполнители.

Организационная структура должна отражать взаимосвязи между различными уровнями управления и подразделениями предприятия.

Следует определить работника (руководителя), выполняющего функции Уполномоченного Лица.

Для подразделений и структурных единиц должны быть разработаны положения, в которых определены структура, задачи, функции, права, взаимоотношения с другими подразделениями и ответственность.

Организационная структура и должностные инструкции определяют подчиненность подразделений и работников.

Руководству предприятия, в первую очередь первому руководителю, принадлежит решающая роль в обеспечении качества продукции.

Руководство предприятия отвечает за выработку стратегических решений, организует их выполнение, выделяет необходимые ресурсы и осуществляет контроль реализации принятых решений.

Обеспечение качества продукции – стратегическая цель предприятия.

На предприятии рекомендуется иметь подразделения:

- отдел обеспечения качества;
- отдел контроля качества.

Отдел контроля качества включает в себя контрольные лаборатории.

Руководитель отдела контроля качества продукции должен быть не зависимым от руководителя производства.



5.3.2. Политика предприятия в области качества

Для подчеркивания первостепенной роли обеспечения качества и постоянного акцентирования внимания всех сотрудников на обеспечении качества на предприятии должна быть принята политика качества, которая оформляется в виде отдельного документа под названием «Политика в области качества». Это краткий общий документ, определяющий цель работы коллектива в отношении качества.

Документ должен отражать предмет деятельности предприятия, понимание коллективом предприятия своей основной задачи как всемерное удовлетворение нужд потребителей, установку на постоянное совершенствование работы с целью обеспечения стабильности показателей качества выпускаемой продукции.

Документ подписывается руководителем предприятия, доводится до каждого работника, постоянно находится в доступном месте, публикуется в информационных материалах и пр.

Политика предприятия в области качества должна быть ясной, понятной и воспринятой всеми работающими. Ее цели должны быть реальными. При ее формулировании следует избегать многословия, ничего не значащих фраз и формализма.

5.3.3. Материалы

На предприятии следует организовать контроль исходных и упаковочных материалов (входной контроль), включающий в себя отбор проб (образцов), их анализ (испытания) с оформлением документации, подтверждающей соответствие материалов заданным требованиям (спецификаций, стандартов, фармакопейных статей), и оформление разрешения на их использование или отклонение.

Необходимо разработать и ввести в действие систему, исключающую использование или поставку материалов, которые не соответствуют заданным требованиям. Система должна предусматривать своевременное обнаружение таких материалов.

Следует организовать входной контроль печатных и упаковочных материалов.

Должны быть документально оформлены и реализованы **требования**, регламентирующие:

- прием материалов;
- контроль качества исходных и упаковочных материалов, включая отбор проб (образцов), карантинное хранение, анализ проб или образцов, оформление разрешения на применение материалов, хранение проб (образцов);



- транспортирование материалов на предприятии;
- аудит поставщиков;
- оформление договоров (заказов).

Рекомендации по реализации данных требований подробно изложены в ГОСТ Р 52537-2006 [14].

5.3.4. Производство

Для обеспечения качества продукции в процессе производства следует разработать и реализовать **требования**, регламентирующие:

- проработку заказов;
- организацию и управление производством в соответствии с утвержденной документацией;
- технологические процессы;
- эксплуатацию помещений и оборудования;
- маркирование (этикетирование);
- внутрипроизводственный контроль;
- материальный баланс;
- работу с отклоненной продукцией;
- условия хранения продукции;
- отгрузку продукции;
- подготовку персонала и его работу.

Все действия, относящиеся к обеспечению качества в процессе производства, должны быть оформлены документально.

Рекомендации по реализации данных требований подробно приведены в ГОСТ Р 52537 [14].

При этом особое внимание уделено внутрипроизводственному контролю.

5.3.5. Контроль качества

Целью внутрипроизводственного контроля является проверка соответствия критических параметров технологического процесса и показателей промежуточного продукта, находящегося на стадии производства, требованиям документации. Данный контроль выполняется производственным подразделением и позволяет своевременно предпринять корректирующие действия в процессе производства.

Для проведения внутрипроизводственного контроля следует предусмотреть необходимые помещения, персонал и оборудование.

Следует документально определить требования к контролируемым параметрам и меры, принимаемые при отклонении от допустимых значений.



Данные внутрипроизводственного контроля используются при анализе рисков и разработке мероприятий по обеспечению стабильного качества продукции.

Контроль качества при выпуске готовой продукции проводится отделом контроля качества.

Функциями отдела контроля качества являются приемка или отклонение любых исходных и упаковочных материалов, этикеток и готовой продукции по показателям качества, а также согласование документов (инструкций, методик, спецификаций), связанных с обеспечением качества.

Данный отдел наделяется необходимыми правами и несет ответственность за качество выпускаемой продукции. В его функции могут входить также рассмотрение протоколов серий, их проверка и расследование обнаруженных ошибок (совместно с отделом обеспечения качества).

Отдел контроля качества несет ответственность за приемку или отклонение материалов и готовой продукции, изготовленной, проверенной или упакованной по контракту с другим предприятием.

В состав отдела контроля качества входят лаборатории, осуществляющие контроль (испытания), допуск в производство (реализацию) или отклонение исходных и упаковочных материалов и готовой продукции.

Работа отдела контроля качества регламентируется инструкциями.

На предприятии должны быть определены специальными документами порядок работы с рекламациями на продукцию и порядок отзыва продукции с рынка.

5.3.6. Обеспечение качества на этапе подготовки производства

Качество продукции закладывается на этапах проектирования производства, выбора оборудования, строительства, монтажа, пусконаладочных работ, аттестации и далее обеспечивается путем надлежащей эксплуатации.

Проектирование, строительство, ввод в эксплуатацию оборудования и помещений, в том числе проведение аттестации, относятся к подготовке производства.

На каждом этапе подготовки производства следует выполнять работы по аттестации (валидации). Логика проведения аттестации на различных этапах подготовки производства направлена на своевременное обнаружение ошибок и отклонений от заданных требований, внесение необходимых изменений и целенаправленный вывод производства на выпуск продукции в соответствии с установленными требованиями.

Цель аттестации проекта – подтверждение соответствия проекта заданию на проектирование и действующим нормативным документам.

Аттестацию концепции целесообразно выполнять для сложных и дорогостоящих проектов. При этом она должна быть независимой.

При аттестации проекта следует обратить особое внимание на выбор оборудования, разработку планировочных решений, построение систем вентиляции, подготовки воды и других инженерных систем и т. д.

Аттестация в построенном (установленном) состоянии выполняется с целью подтверждения соответствия построенного объекта и установленного оборудования проекту и нормативным документам. При ее проведении проверяются:

- комплектность оборудования и его соответствие заказу;
- правильность установки и подключения оборудования;
- соответствие заданным требованиям материалов рабочих поверхностей, вступающих в контакты с продуктом;
- соответствие заданным требованиям критического оборудования.

Аттестация в оснащенном состоянии выполняется с целью подтверждения соответствия помещений и оборудования заданным требованиям при работе их в комплексе, но без выпуска продукции и при отсутствии персонала. По завершении этого этапа должна быть разработана и утверждена вся необходимая документация (инструкции, методики и другие документы по эксплуатации).

Аттестация в эксплуатируемом состоянии проводится в реальных условиях эксплуатации. При этом проводятся испытания всех технологических процессов и оборудования с выпуском готовой продукции и при наличии персонала.

Аттестации подлежат помещения, оборудование и процессы, имеющие критические параметры. К ним в первую очередь относятся:

- чистые помещения и чистые зоны;
- процессы стерилизации (первичной упаковки, готовой продукции);
- процессы стерилизующей фильтрации в асептическом производстве;
- НЕРА-фильтры, установленные в технологическом оборудовании;
- процессы лиофилизации;
- процессы обработки (очистки) поверхностей, соприкасающихся с продукцией;
- системы подготовки воды для инъекций и воды очищенной;
- процессы гомогенизации (обеспечения однородности продукции), при необходимости;
- процессы асептического наполнения;
- аналитические методы контроля, не содержащиеся в утвержденных нормативных документах;



- системы с компьютерным управлением и контролем, в том числе с использованием электронных подписей.

Аттестацию также следует проводить для других процессов и видов оборудования, влияющих на качество продукции.

5.3.7. Персонал

Персонал является критическим элементом в производстве, источником ошибок и загрязнений, приводящих к браку. Создание системы работы с персоналом является обязательным условием системы обеспечения качества.

Предприятие должно быть обеспечено достаточным числом персонала требуемой квалификации для производства продукции, обеспечения качества и работы инженерных, вспомогательных и других служб.

Общая *схема работы с персоналом* включает в себя следующие элементы:

- разработку и документальное оформление требований к персоналу;
- подбор и расстановку персонала;
- создание системы обучения персонала, включающей периодическую проверку знаний;
- аттестацию персонала;
- контроль выполнения персоналом требований инструкций;
- контроль состояния здоровья персонала (в необходимых случаях).

5.3.8. Контроль исполнения

Контроль исполнения является важной частью системы обеспечения качества. *Предметом контроля* исполнения являются входящие документы, приказы, распоряжения, поручения, протоколы заседаний, планы организационно-технических мероприятий и пр. Данные документы должны быть доведены до сведения всех исполнителей под расписку.

Контроль исполнения документов, связанных с обеспечением качества и безопасности продукции, обязателен.

Контроль исполнения документов повышает уровень ответственности за выполняемую работу и направлен на своевременное и надлежащее исполнение документов, поступающих на предприятие и разработанных самим предприятием.

Контроль исполнения может быть сплошным или выборочным. Если на предприятии не предусмотрен сплошной контроль, то должен быть утвержден перечень документов, исполнение которых подлежит контролю.



Ответственным за исполнение документа (ответственным исполнителем) является лицо, указанное в перечне исполнителей первым.

Исполнение документа может быть разделено на этапы и составлен план-график, включающий в себя наименования этапов, исполнителей и сроки исполнения. План-график составляется исполнителем и утверждается лицом, контролирующим исполнение.

Следует разработать технологию контроля, позволяющую наглядно отслеживать процесс исполнения документов.

Могут использоваться следующие **системы контроля**:

- журнал контроля;
- контрольные карточки по каждому отдельному документу;
- контрольная картотека, которая формируется из базы данных и содержит два раздела: контролируемый массив и исполненные документы.

Контроль сроков исполнения ведет **служба делопроизводства**. Основное назначение данного вида контроля – оперативное обнаружение первых признаков срыва исполнения документа, своевременное информирование об этом руководителя и тем самым создание условий для принятия надлежащих мер по предотвращению срыва намеченных мероприятий.

5.3.9. Анализ рисков в критических точках

Основной **целью обеспечения качества** является предупреждение несоответствия продукции заданным требованиям и рекламаций на нее. Эффективным методом решения этой задачи является анализ рисков.

Под **анализом рисков** понимается метод оценки и влияния критических параметров оборудования и технологических процессов на качество продукции.

Анализ рисков в критических точках (критических контрольных точках) позволяет своевременно выявлять узкие места в производстве и ненадежные элементы в оборудовании.

Можно выделить **семь основных этапов проведения анализа рисков**:

1. Выполнение предварительных действий: установление наличия потенциальной опасности в какой-либо зоне (точке); оценка вероятности наступления опасной ситуации (качественно); предложение методов предотвращения опасной ситуации.

2. Определение критических точек окружающей среды (действия персонала, стадии технологического процесса), далее – нахождение критических точек, на которые следует обратить внимание, чтобы уменьшить опасность.



3. Установление допустимых значений параметров, приведение в соответствие которым уменьшит риск до приемлемого уровня.

4. Организация контроля параметров в точках риска с определенной периодичностью, позволяющей оценивать эффективность принятых мер и предупреждать опасность.

5. Разработка порядка действий на случай выхода параметров в критической точке за допустимые пределы, обеспечение возможности реализации этих действий (персоналом, материалами и оборудованием).

6. Оценка эффективности принятых мер.

7. Документальное оформление всех перечисленных действий и полученных результатов.

Работу по анализу рисков и предотвращению опасных ситуаций следует начинать с «наихудших случаев» и «наихудших точек», так как уменьшение риска в них даст наибольший и зримый эффект.

Анализ рисков носит циклический характер, направленный на систематическое повышение надежности всей производственной цепи.

В нормативной и технической документации задаются предельно допустимые значения параметров или пределы их изменения. Для своевременного обнаружения тенденции выхода параметров за допустимые значения и предупреждения опасной ситуации целесообразно установить два дополнительных уровня значений параметров:

- уровень предупреждения;
- уровень тревоги.

В критических точках следует контролировать параметры по обоим уровням.

Контроль может быть периодическим или непрерывным.

Для **периодического контроля** следует установить периодичность и методы его проведения и предусмотреть порядок оформления факта проведения контроля и полученных значений параметров.

Для **непрерывного контроля** следует определить порядок регистрации и хранения полученных значений параметров.

Следует предусмотреть меры, принимаемые в случае выхода параметров за пределы уровней предупреждения и действия.

5.3.10. Порядок внедрения системы обеспечения качества

Внедрение системы обеспечения качества требует организационно-технической подготовки, обучения персонала и апробации созданной системы. Эту работу следует проводить так, чтобы она была адекватно воспринята коллективом предприятия и не носила формального характера.

Внедрение системы обеспечения качества на производстве является длительным процессом, требующим приведения всего комплекса



оборудования, помещений, документации, работы персонала в соответствии с установленными требованиями. Эта работа может быть разбита на этапы, исходя из того, что внедрение организационных мер на первом этапе не требует значительных капиталовложений и может быть реализовано в сжатые сроки. На втором этапе может быть предусмотрено комплексное техническое перевооружение производства.

Рекомендуемые этапы создания системы обеспечения качества приведены в табл. 1.

Таблица 1

Этапы создания системы обеспечения качества

Наименование этапа	Исполнитель	Контролирующий отдел (лицо)
1. Организационные меры по внедрению системы обеспечения качества		
1.1. Принятие решения о введении системы обеспечения качества. Издание приказа	Руководитель предприятия	—
1.2. Формирование Совета GMP (комиссии, рабочей группы) по подготовке к введению системы обеспечения качества. Издание приказа		—
1.3. Разработка плана-графика подготовки к введению системы обеспечения качества. Утверждение плана-графика	Совет GMP Руководитель предприятия	Руководитель предприятия
1.4. Формулирование политики в области качества. Обсуждение политики и плана-графика в коллективе (подразделениях). Утверждение политики в области качества	Совет GMP Руководители подразделений Руководитель предприятия	—
1.5. Разработка (оформление) организационной структуры предприятия	Отдел обеспечения качества	Совет GMP
1.6. Разработка (сверка) технологических регламентов и всей технологической документации	Отдел главного технолога	Отдел обеспечения качества
1.7. Разработка (сверка) всего комплекса инструкций и методик	Руководители подразделений	
1.8. Отработка порядка ведения протоколов серий продукции (маршрутных карт)	Производственный отдел	
1.9. Подготовка Руководства по качеству Утверждение Руководства по качеству	Отдел обеспечения качества Руководитель предприятия	Совет GMP



Окончание табл. 1

Наименование этапа	Исполнитель	Контролирующий отдел (лицо)
1.10. Введение системы контроля исполнения	—	Отдел обеспечения качества
1.11. Документальное оформление системы самоинспекций (внутреннего аудита)	Отдел обеспечения качества	Совет GMP
1.12. Обучение персонала. Освоение персоналом комплекса документации и других элементов GMP	Отдел подготовки персонала (обучения)	Отдел обеспечения качества
2. Комплексное техническое перевооружение производства		
2.1. Формулирование задания на перевооружение производства (задания на проектирование)	—	Руководство предприятия
2.2. Разработка проекта	—	
2.3. Аттестация и корректировка проекта (при необходимости)	—	
2.4. Реализация проекта	—	
2.5. Аттестация производства и его элементов в построенном, оснащенном и эксплуатируемом состояниях	—	Отдел обеспечения качества
3. Аудит и подготовка к инспектированию		
3.1. Внешний аудит системы обеспечения качества	Независимая организация	Отдел обеспечения качества
3.2. Корректировка по результатам аудита	Отдел обеспечения качества, все подразделения	Совет GMP
3.3. Сертификация производства на соответствие требованиям ГОСТ Р 52249	Орган по сертификации	Отдел обеспечения качества
3.4. Представление Системы обеспечения качества надзорному органу (инспекции)	—	—

Примечание. Председатель Совета GMP – руководитель предприятия. Заместитель председателя Совета – заместитель руководителя предприятия по качеству (директор по качеству). Заседания проводит председатель Совета, в исключительных случаях – его заместитель.

5.3.11. Аудит и инспекции

Инспекции (инспектирование) выполняются надзорными органами с целью проверки соответствия производства требованиям нормативных документов.

Аудит – это проверка производства на соответствие требованиям стандарта ГОСТ Р 52249 [10] и другим нормативным документам, вы-



полняемая самим предприятием или независимой организацией. Аудит направлен на детальный анализ всех сторон деятельности предприятия, входящих в предмет аудита.

Различается **внешний и внутренний аудит**.

Внешний аудит выполняется независимой организацией. Результаты аудита можно использовать при проведении инспекций. Его проведение целесообразно также при подготовке предприятия к инспекции и получении независимой оценки организации производства, технологии и системы контроля качества.

Внутренний аудит (самоинспекция) выполняется самим предприятием с целью проверки выполнения требований ГОСТ Р 52249, других нормативных документов и принятия необходимых мер по устранению выявленных недостатков.

Результаты аудита должны быть оформлены документально. По результатам аудита следует разработать программу организационно-технических мероприятий с указанием сроков выполнения и ответственных лиц по каждому мероприятию. После устранения выявленных недостатков оформляется соответствующий протокол.

5.3.12. Анализ со стороны руководства

Проведение анализа со стороны руководства необходимо для оценки пригодности и эффективности системы качества, а также для выявления и принятия решений об изменениях и улучшениях. Анализ следует организовать таким образом, чтобы представителям высшего руководства было удобно его проводить и чтобы все они в полной мере в нем участвовали. Анализ может быть постоянным процессом и частью повседневной деятельности или же рассматриваться как редкое событие, либо быть чем-то средним.

Определенные функции по анализу следует делегировать на разные уровни управления в компании. Без вовлечения всего управленческого персонала система работать не будет.

В ходе анализа со стороны руководства необходимо оценивать:

- результаты самоинспекций, внешних надзорных аудитов и аудитов клиентов;
- результаты измерения удовлетворенности потребителя, включая жалобы и рекламации;
- результаты мониторинга процессов и качества продукции;
- выполнение запланированных действий;
- соответствие политике в сфере качества и степень достижения целей по качеству;
- влияние предполагаемых изменений и т. п.



Результатом анализа со стороны руководства, как правило, являются решения в виде приказов, распоряжений и планов по улучшению процессов, продукции, распространению необходимых знаний и выделению (оптимизации) ресурсов.

5.3.13. Система мониторинга процессов и качества продукции

Главным требованием к мониторингу процесса и качества продукции является необходимость проведения всех проверок, испытаний и верификации, а также контроль доступности всей необходимой документации. Целью является возможность продемонстрировать выполнение заданных требований.

Современное же понимание качества предполагает обязательную устойчивость процесса, когда показатели качества препарата получают-ся близкими, насколько это возможно, к номиналу. В результате статистически управляемый процесс будет ориентирован не на границы допуска, а на номинальное значение показателя (центр поля допуска) и всегда находиться в пределах заданных границ, включая те условия, которые создают высокий риск для ошибок производственного процесса.

Если очень кратко, то методология создания системы мониторинга процессов и качества лекарственных средств заключается в следующем:

- изучение существующей информации по препарату и технологическому процессу, оценка достаточности знаний и их понимания;
- выбор стратегии контроля качества;
- подбор методов измерений, по возможности их автоматизация;
- регламентация плана сбора данных и правил применения статистических инструментов;
- подготовка контрольных листов, сбор и накопление количественных и альтернативных данных по продукту и процессу;
- обработка и интерпретация данных;
- оценка соответствия и анализ обратной связи.

Мониторинг качества продукта подразумевает проведение постоянного контроля на соответствующих этапах процесса производства, контроля, выпуска и хранения для подтверждения соответствия всем установленным требованиям. При этом чем меньше доверия вызывают результаты прямого контроля продукции, тем более надежным должен быть мониторинг процессов, влияющих на качество такой продукции.

Поддержание системы мониторинга процессов и качества лекарственных средств позволит отказаться от таких видов работ, как плановая ревалидация процесса и плановая реквалификация оборудования. Такой подход основан на принципе, что если по результатам монито-



ринга объект контроля демонстрирует стабильность, это является подтверждением его воспроизводимости. Ведь данные, накопленные при мониторинге, куда более достоверны, нежели единичные данные одной-двух (ре)валидационных серий. Также накопленные данные позволяют обосновать пределы спецификаций контроля качества, улучшить понимание процесса и параметров качества препарата и впоследствии отказаться от некоторых точек контроля и поддерживать выпуск серии в реальном времени вместо проведения испытаний приемочного контроля.

Контрольные вопросы и задания

1. Каковы основные этапы обеспечения качества в производстве лекарственных средств?
2. Каковы требования основных разделов обеспечения качества лекарственных средств?
3. Что должна включать политика в области качества?
4. Для чего нужен независимый контроль качества производства лекарственных средств?
5. Какие требования предъявляются к технологическому оборудованию на фармацевтическом производстве?
6. Чем должен заниматься отдел технического контроля на фармацевтическом предприятии?
7. Как проводится аудит на производстве?
8. Перечислите этапы обеспечения качества при подготовке производства по изготовлению лекарственных средств.
9. Что такое аттестация и где она применяется?
10. Что вы понимаете под термином «анализ рисков»?



ГЛАВА 6. НАДЛЕЖАЩАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ПРАКТИКА

Применительно к лабораториям, контролирующим качество лекарственных средств, установлены требования, которые рассмотрим ниже. Они сформулированы в стандартах серии GLP.

Правила GLP (Good Laboratory Practice) – правильно или надлежащим образом организованные лабораторные испытания (более точный перевод – не лабораторные, а доклинические или предклинические испытания нового препарата) – требуют не только точного соблюдения набора тестов, но и максимально возможной стандартизации условий при тестировании лекарственных средств. Достоверность результатов при работе с лабораторными животными должна быть обусловлена соблюдением особых требований к подбору линейных животных, содержанию их на стандартной диете и т. п.

Новые целенаправленно или случайно открытые вещества по спектру биологической активности могут изучаться с разных сторон. Однако для проведения доклинических испытаний этих веществ и на добровольцах в клинике (с последующим внедрением в медицинскую практику) необходимо обязательное соблюдение правил GLP. Это дает возможность получить максимальную гарантию безопасности нового вещества при его последующем введении людям.

6.1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ GLP

ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» [15] подготовлен в целях гармонизации отечественных норм и правил с международными документами, и в первую очередь с документом Организации экономического сотрудничества и развития «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)».

Во введении к стандарту говорится, что неудовлетворенность качеством неклинических исследований, на результатах которых основывается оценка уровня опасности в отношении здоровья человека и окружающей среды, со стороны правительств и представителей промышленности разных государств привела к установлению государствами – членами ОЭСР критериев для проведения подобных исследований.

Во избежание использования разных схем выполнения подобных исследований, что могло бы препятствовать международной торговле химическими веществами, государства – члены ОЭСР поставили задачу осуществить международную гармонизацию методов испытаний и надлежащей лабораторной практики.

В 1979–1980 гг. международной группой экспертов, созданной согласно специальной программе по контролю химических веществ, при



использовании организационных и научных методов и опыта, полученных из различных национальных и международных источников, впервые был разработан документ «ОЭСР. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)».

В 1995–1996 гг. была сформирована новая группа экспертов, которая осуществила пересмотр документа «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)». На основе соглашений, достигнутых в ходе работы этой группы, была разработана обновленная версия документа. Данный документ отменяет и заменяет первоначальный документ «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)», принятый в 1981 г.

Цель «Принципов надлежащей лабораторной практики (GLP)» состоит в том, чтобы обеспечить продвижение применения принципа оценки качества данных, полученных в результате испытаний. Сопоставимость уровня качества данных, полученных в результате испытаний, формирует основание для взаимного признания данных в разных странах. Если отдельные страны могут доверять качеству данных испытаний других стран, можно избежать дублирования испытаний, таким образом сэкономив время и ресурсы. Применение «Принципов надлежащей лабораторной практики (GLP)» позволит избежать создания технических барьеров в торговле и будет способствовать осуществлению защиты здоровья человека и охране окружающей среды.

Стандарт [15] устанавливает Принципы надлежащей лабораторной практики, предназначенные для применения при проведении неклинических исследований безопасности объектов испытаний, содержащихся в лекарственных средствах, пестицидах, косметической продукции, ветеринарных препаратах, пищевых и кормовых добавках, а также химических веществах промышленного назначения. Объекты испытания чаще всего являются синтетическими веществами и их смесями, но также могут быть натурального или биогенного происхождения, а в отдельных случаях представлять собой живые организмы.

Цель испытаний состоит в том, чтобы получить данные о свойствах объектов испытаний и/или об их безопасности для здоровья человека и/или окружающей среды.

Принципы надлежащей лабораторной практики распространяются на неклинические исследования медицинской и экологической безопасности, которые включают в себя исследования, проводимые в лабораторных, тепличных и полевых условиях.

Принципы надлежащей лабораторной практики **применимы** для всех неклинических исследований медицинской и экологической безопасности, требуемых законодательством **в целях регистрации** или лицензирования лекарственных средств, пестицидов, пищевых и кормовых добавок, косметической продукции, ветеринарных препаратов и



других подобных продуктов, а также химических веществ промышленного назначения.

Следует отметить, что с 01.08.2015 г. введен в действие ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» взамен ГОСТ Р 53434-2009.

Минздравом России дополнительно приказом установлены специфические требования к лабораториям, проводящим измерения, испытания и контроль качества лекарственных средств.

6.2. ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Данные правила утверждены приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Правила лабораторной практики устанавливают требования к организации, планированию и проведению доклинических исследований лекарственных средств для медицинского применения, оформлению результатов и контролю качества указанных исследований на территории Российской Федерации.

За организацию и проведение доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения (далее – доклиническое исследование) отвечает разработчик, для этого может привлекать научно-исследовательские организации любой формы собственности, образовательные учреждения высшего профессионального образования, имеющие необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования.

Доклинические исследования включают в себя проведение биологических, микробиологических, иммунологических, токсикологических, фармакологических, физических, химических и других исследований лекарственного средства для медицинского применения путем использования научных методов оценок в целях получения доказательств его безопасности, качества и эффективности.

Контроль за проведением доклинических исследований лекарственных средств осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

6.2.1. Проведение доклинического исследования лекарственного средства

Доклинические исследования проводятся по утвержденному разработчиком лекарственного средства плану с ведением протокола и составлением отчета о результатах доклинического исследования.

В **плане** доклинического исследования излагаются схемы и график проведения доклинического исследования (включая его этапы и части),



описываются цели, задачи, методы (в том числе методы обобщения и оценки результатов), а также меры по обеспечению безопасности участвующих в нем животных.

В протоколе доклинического исследования фиксируются действия, связанные с выполнением процедур доклинического исследования, осуществляемые в соответствии с утвержденным планом этого доклинического исследования.

В отчет о результатах доклинического исследования включаются: описание доклинического исследования лекарственного средства, используемые методы исследования и полученные результаты, статистический анализ полученных результатов, в качестве вывода по результатам доклинического исследования – заключение о возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.

Сбор, регистрация, обработка и хранение первичных данных доклинического исследования должны обеспечивать точное и обоснованное представление об эффективности и безопасности лекарственного средства и объективность данных, полученных в ходе исследования.

Первичные данные доклинического исследования должны отражать исходные наблюдения и манипуляции в процессе проведения доклинического исследования (записи в рабочих листах, лабораторных журналах, фотографии и фильмы, распечатки с автоматизированных приборов, электронные носители информации, записи параметров окружающей среды в комнатах содержания животных, сертификаты на животных, журналы регистрации состояния здоровья животных, журналы об эксплуатации и техническом обслуживании оборудования, расчетные процедуры).

Производство лекарственных средств для доклинического исследования осуществляется в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств.

Организация, проводящая доклиническое исследование, имеет в штате персонал с образованием, подготовкой, квалификацией и опытом работы, соответствующим видам исследования, используемым при проведении доклинических исследований.

Руководитель организации, проводящей доклиническое исследование, согласовывает план доклинического исследования, организует работу по его выполнению, назначает ответственного исполнителя, группу контроля качества доклинического исследования, обеспечивает в установленном порядке повышение квалификации и подготовку работников.

Далее указаны функции и обязанности ответственного исполнителя, назначенного руководителем организации, проводящей доклиниче-



ское исследование, а также вопросы, находящиеся в области компетентности ответственного исполнителя и соисполнителей.

В процессе проведения доклинического исследования лекарственного средства ответственный исполнитель и соисполнители обеспечивают:

- подготовку и проведение ключевых этапов исследования, сбор, регистрацию и документирование полученных данных;
- ведение учета непредвиденных обстоятельств и принятие мер по их устранению;
- подготовку отчета о результатах доклинического исследования, включая заключение о возможности проведения в дальнейшем клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.

Для обеспечения независимого контроля качества проводимого доклинического исследования руководителем организации, проводящей доклиническое исследование, формируется группа специалистов организации, обладающих соответствующей квалификацией и не участвующих в данном доклиническом исследовании (далее – группа контроля качества).

6.2.2. Система обеспечения качества доклинических исследований

Качество проведения доклинических исследований обеспечивается контролем со стороны:

- а) разработчика лекарственного средства;
- б) руководителя организации, проводящей доклиническое исследование, ответственного исполнителя;
- в) группы контроля качества, осуществляющей независимую систематическую проверку материалов, первичных данных доклинического исследования и деятельности ответственного исполнителя и соисполнителей, относящейся к доклиническому исследованию. Целью такой проверки является подтверждение факта осуществления указанной деятельности, оценка соответствия процедур сбора, обработки, документирования и предоставления полученных результатов доклинического исследования требованиям законодательства Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств, настоящих Правил, протоколу доклинического исследования лекарственного средства, утвержденным процедурам, а также оценка достоверности материалов доклинического исследования.

Руководитель организации, проводящей доклиническое исследование, соответствующим документом устанавливает периодичность независимой проверки доклинического исследования, а также определяет



процедуры допуска уполномоченных представителей разработчика лекарственного средства для осуществления контроля качества доклинического исследования.

Контроль за проведением доклинических исследований включает:

- оформление перечня доклинических исследований, проводимых в организации;
- контроль за выполнением плана доклинического исследования;
- назначение для каждого доклинического исследования ответственного исполнителя и соисполнителей;
- оформление протокола доклинического исследования лекарственного средства;
- оценку достоверности методов, протоколов и результатов доклинического исследования;
- соблюдение требований утвержденных стандартных процедур и их соответствие настоящим Правилам;
- мониторинг текущего доклинического исследования;
- составление отчетов о результатах проведенных независимых проверок, заключений о ходе доклинического исследования и рекомендаций по устранению выявленных недостатков.

В случае выявления группой контроля качества недостатков, отклонений от плана доклинического исследования, нарушений требований настоящих Правил ответственному исполнителю и руководителю организации, проводящей доклиническое исследование, в письменном виде представляются соответствующие замечания и рекомендации по их устранению.

К моменту окончания доклинического исследования группой контроля качества оформляется заключение о ходе его проведения. Оно доводится до сведения руководителя организации, осуществляющей проведение доклинического исследования, и ответственного исполнителя.

Помещения, предназначенные для проведения доклинических исследований, проектируются, располагаются и эксплуатируются в целях обеспечения качественного исполнения проводимых доклинических исследований.

Далее в Правилах указаны основные требования к помещению, оборудованию, материалам, условиям работы.

Указаны также требования к фиксированию результатов проведения профилактических осмотров оборудования и его текущего ремонта.

Доклинические исследования проводятся с использованием биологических, химических, физических и информационных систем или их комбинаций (далее – тест-системы).



Вид, размер и характеристики тест-систем должны соответствовать видам доклинических исследований. Условия проведения доклинических исследований на тест-системах должны исключать воздействие внешних факторов, способных повлиять на качество и достоверность получаемых данных.

Доклинические исследования проводятся на здоровых животных. Все процедуры, связанные с уходом за животными (кормление, поение, смена подстилки, пересаживание, мытье клеток, уборка помещений, в которых содержатся животные), описываются в утвержденных процедурах.

Для обеспечения индивидуального наблюдения в процессе выполнения исследования животные должны быть идентифицированы. Способ идентификации животного документируется. Все клетки, вольеры, контейнеры, предназначенные для содержания животных, подлежат маркировке. Животные, предназначенные для доклинического исследования разных лекарственных средств, пространственно изолируются друг от друга.

Организация, проводящая доклиническое исследование, должна иметь утвержденные процедуры, в которых подробно и последовательно описан порядок осуществления (выполнения) всех лабораторных и производственных операций, включая:

- поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранение и уничтожение/утилизацию исследуемых лекарственных средств и лекарственных средств сравнения;
- обслуживание и поверку измерительных приборов и оборудования для контроля окружающей среды;
- приготовление реактивов, питательных сред, кормов;
- ведение записей, отчетов и их хранение;
- обслуживание помещений, в которых содержатся тест-системы;
- прием, транспортировку, размещение, описание, идентификацию и уход за тест-системами;
- обращение с тест-системами, включая обезвреживание, уничтожение или утилизацию тест-системы;
- осуществление программы по обеспечению качества доклинического исследования лекарственного средства.

Утвержденные процедуры должны иметь четкое, последовательное изложение выполняемых работ, содержать указания на требования к реактивам, растворителям, приборам, оборудованию, времени и условиям проведения процедуры.

Соблюдение утвержденных процедур осуществляется в целях обеспечения качества, достоверности, точности и воспроизводимости результатов доклинического исследования.



Отклонение от утвержденной процедуры должно быть документально оформлено и согласовано с ответственным исполнителем и внесено в протокол доклинического исследования.

Утвержденные процедуры подлежат своевременному пересмотру в целях их актуализации. В организации, проводящей доклинические исследования, должен вестись каталог действующих утвержденных процедур с указанием их версии, даты вступления в силу и даты их пересмотра.

Работники организации, проводящей доклинические исследования, должны иметь на своих рабочих местах все необходимые утвержденные процедуры и проходить обучение в случае их пересмотра.

6.2.3. Исследуемые лекарственные средства и лекарственные средства сравнения

Разработчик лекарственного средства или иная организация, осуществляющая организацию доклинического исследования, предоставляет в организацию, проводящую доклиническое исследование, сопроводительную информацию по исследуемому лекарственному средству.

Исследуемое лекарственное средство и лекарственное средство сравнения должны иметь четко идентифицируемые упаковки, обеспечивающие защиту при транспортировке и хранении от загрязнения или порчи.

Организация, проводящая доклиническое исследование, должна:

- проводить учет лекарственных средств при поступлении, расходовании, возврате разработчику или их уничтожении/утилизации;
- принимать меры по обеспечению идентификации исследуемых материалов;
- организовать хранение исследуемого лекарственного средства отдельно от реактивов и лекарственных средств сравнения, при соблюдении условий хранения, обеспечивающих стабильность исследуемого лекарственного средства в течение всего срока годности, установленных в документах разработчика лекарственного средства.

6.2.4. Первичные данные доклинических исследований

В организации, проводящей доклинические исследования, должны сохраняться все первичные данные доклинического исследования, результаты измерений и наблюдений, вычислений и преобразования данных, записи о поверке оборудования, отчеты (в том числе промежуточные), а также другие материалы и документы, имеющие непосредственное отношение к конкретному доклиническому исследованию.

Образцы лекарственных средств, навески и другие материалы должны иметь индивидуальный шифр, позволяющий однозначно иден-



тифицировать исследование, использовавшуюся тест-систему, методы, вид исследования, а также ссылку на ответственного исполнителя и соисполнителей, принимавших непосредственное участие в их получении, в подготовке или проведении доклинического исследования.

Первичные данные доклинического исследования должны быть зарегистрированы, подписаны, датированы и подшиты в начале доклинического исследования. Не допускается их уничтожение, подмена, изменение дат или перезапись. Данные на электронных носителях по возможности дублируются в бумажном варианте.

Исправления первичных данных доклинического исследования оформляются в виде дополнений, которые подписываются и датируются ответственными исполнителями, с указанием причин ошибок.

Первичные данные доклинического исследования должны позволять восстановить ход конкретного доклинического исследования.

После проведения доклинического исследования материалы, образцы исследуемого лекарственного средства и лекарственного средства сравнения передаются в архив.

6.2.5. Отчет о результатах доклинического исследования

После окончания доклинического исследования оформляется отчет о его результатах, который подписывается ответственным исполнителем и соисполнителями, утверждается руководителем организации, проводившей доклиническое исследование, и заверяется печатью этой организации.

Отчет о результатах доклинического исследования должен содержать подробные результаты этого исследования, заключение о возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения, а также включать следующую информацию:

- наименование доклинического исследования;
- наименования и юридические адреса разработчика лекарственного средства, привлеченной разработчиком организации, осуществлявшей организацию доклинического исследования, и организации, его проводившей;
- даты начала и завершения доклинического исследования и его этапов;
- цель и задачи доклинического исследования;
- описание исследуемого лекарственного средства, включая сведения о его составе, физических, химических, биологических, фармацевтических и фармакологических свойствах;
- описание лекарственного средства сравнения, включая сведения о его составе, физических, химических, биологических, фармацевтических и фармакологических свойствах;



- вид доклинического исследования, характеристика и обоснование выбранной для проведения каждого вида исследований тест-системы;
- схема проведения доклинического исследования;
- описание методов статистической обработки результатов доклинического исследования;
- результаты доклинического исследования, предоставленные в виде обобщающих таблиц (графиков) с соответствующей статистической обработкой, комментарии к ним, обсуждение результатов;
- при наличии – датированные и подписанные промежуточные отчеты ответственного исполнителя по этапам или частям доклинического исследования лекарственного средства;
- описание всех отклонений, которые могли повлиять на качество получаемых результатов;
- указание, где и как будут храниться результаты доклинического исследования;
- выводы о качестве, эффективности и безопасности лекарственного средства;
- отчеты группы контроля качества.

В отчете о результатах доклинического исследования в случае проведения экспериментальных исследований с использованием животных указывается дополнительная информация.

6.2.6. Соблюдение конфиденциальности в отношении данных, полученных в ходе проведения доклинического исследования

Принимающие участие в доклиническом исследовании работники организации и группа контроля качества обязаны соблюдать конфиденциальность в отношении любых данных, полученных в ходе его проведения.

Организация, проводящая доклинические исследования, должна обеспечить конфиденциальность результатов, полученных в ходе доклинического исследования, в рамках принятых ею обязательств и в соответствии с законодательством Российской Федерации.

6.2.7. Хранение материалов доклинического исследования

После завершения доклинического исследования все первичные данные, а также заверенные в установленном порядке копии плана и протокола доклинического исследования, отчета о его результатах и заключения группы контроля качества должны храниться в отдельных помещениях, специально выделенных для этих целей.

Материалы доклинического исследования, помещенные в архив, должны быть обозначены в соответствии с порядком хранения для быст-



рого поиска. Срок хранения архивных материалов определяется внутренним актом организации, проводящей доклинические исследования.

Образцы исследуемого лекарственного средства и лекарственного средства сравнения должны храниться в течение срока, установленного разработчиком лекарственного средства.

Функции по архивированию и поддержанию архива должны быть возложены на специальных работников организации, проводящей доклинические исследования.

Руководитель организации, проводящей доклинические исследования, уведомляет в письменной форме разработчика лекарственного средства о намерении уничтожить какие-либо материалы доклинического исследования лекарственного средства, хранящиеся в архиве, а также о реорганизации и/или ликвидации организации и структурных подразделений, принимающих непосредственное участие в проведении доклинических исследований.

Любые материалы о доклиническом исследовании, хранящиеся в архивах организации, проводившей доклинические исследования, могут быть уничтожены только после официального согласия разработчика лекарственного средства.

6.3. ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ ЛАБОРАТОРИЙ ПРИНЦИПАМ GLP

По правилам надлежащей лабораторной практики компетентность лабораторий подтверждается при их оценке соответствия принципам GLP. Эти процедуры приведены в Постановлении Правительства РФ от 17.12.2013г. № 1172.

На основании этого приказа Министерством экономического развития Российской Федерации утвержден порядок формирования и ведения реестра испытательных лабораторий (центров), а также форма документа, подтверждающего факт внесения сведений о присвоении испытательной лаборатории (центру) статуса соответствия принципам надлежащей лабораторной практики.

При этом Федеральной службе по аккредитации, начиная с 1 июля 2015 г., обеспечена возможность предоставления государственных услуг по вопросам аккредитации.

Установлено, что Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство промышленности и торговли Российской Федерации, Министерство сельского хозяйства Российской Федерации, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному



надзору, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии обеспечивают в соответствии с настоящим постановлением участие работников федеральных органов исполнительной власти и подведомственных им федеральных государственных учреждений или федеральных унитарных предприятий в процедурах признания и оценки соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития.

Лаборатории, работающие по GLP, должны очень четко соблюдать Правила признания и оценки соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития, приведенные в этом Постановлении.

Лаборатории также должны учитывать требования основных правовых и нормативных документов по GLP:

- Постановление Правительства РФ от 20.09.2019 № 1227 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития»;
- ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;
- ГОСТ 33647-2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Термины и определения»;
- ГОСТ 31879-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Руководство по процедурам мониторинга соответствия Принципам GLP»;
- ГОСТ 31880-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Руководство по проведению инспекций испытательных центров и аудитов исследований»;
- ГОСТ 31881-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP»;
- ГОСТ 31882-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и контроль архивов»;
- ГОСТ 31883-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP»;



- ГОСТ 31884-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP»;
 - ГОСТ 31885-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение принципов GLP к исследованиям в полевых условиях»;
 - ГОСТ 31886-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение Принципов GLP к краткосрочным исследованиям»;
 - ГОСТ 31887-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение принципов GLP к компьютеризированным системам»;
 - ГОСТ 31888-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP»;
 - ГОСТ 31889-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Подача заявки и проведение инспекций и аудитов исследований в другой стране»;
 - ГОСТ 31890-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках»;
 - ГОСТ 31891-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение принципов GLP к исследованиям *in vitro*»;
 - ГОСТ 31900-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Руководство по подготовке отчетов об инспекциях испытательных центров»;
 - Приказ Минэкономразвития России от 04.04.2014 № 203 «Об утверждении Порядка формирования и ведения реестра испытательных лабораторий (центров), соответствующих принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития, и формы документа, подтверждающего внесение сведений об испытательных лабораториях (центрах) в указанный реестр»;
 - Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правки надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»;
 - Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы». Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 № 305.
- Данные документы подлежат рассмотрению на практических и лабораторных занятиях по дисциплине.



6.4. ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАДЕЖНОСТИ И ДОСТОВЕРНОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Для получения гарантий качества готовой продукции для каждого выпускаемого препарата необходимо установить объем испытаний для входного контроля (для сырья и материалов), внутрипроизводственного контроля полупродуктов и приемочного контроля готовой продукции. В большинстве случаев используются три схемы организации контроля качества – усиленный, нормальный и ослабленный контроль. В зависимости от выбранной схемы для конкретного объекта могут варьироваться объем отбираемой пробы, частота отбора проб, а соответственно и общее количество контролируемых единиц, количество показателей для рутинного контроля и т. п. Например, схема для входного контроля выбирается исходя из имеющихся знаний о поставщике, уровня его производства и накопленного опыта работы; для внутрипроизводственного контроля – по результатам валидации технологического процесса, результатам рассмотрения ежегодного Обзора качества.

На этапе составления стратегии контроля по каждому продукту важно иметь мужество и отказываться от лишних точек контроля. Умение сосредоточиться на наиболее критических показателях позволит более надежно обеспечивать качество выпускаемой продукции.

6.4.1. Отбор проб

Отбор проб по праву считается одним из наиболее важных шагов в контроле качества лекарственных средств. Именно на результатах контроля отобранной пробы принимается решение о качестве всей серии сырья, материалов или готовой продукции. Правила GMP уделяют отбору проб большое внимание. Ключевые требования можно структурировать по четырем категориям:

- обученность персонала, осуществляющего отбор проб;
- репрезентативность пробы;
- предотвращение перекрестного или микробного загрязнения продукта при отборе проб;
- прослеживаемость.

Для каждого объекта, подлежащего контролю, необходимо разработать свой подход к отбору проб, подобрать пробоотборник и составить план отбора проб. Отработанную последовательность действий по отбору проб следует описать в формате стандартных операционных процедур (СОП). Соответственно, любой работник, который может отбирать пробы, должен пройти обучение по таким СОП и аттестацию со стороны Отдела контроля качества.



Для обоснования объема и частоты отбора проб целесообразно использовать рекомендации ВОЗ, а также международные стандарты. При этом важно не забывать о том, что для активных субстанций тест на подлинность должен быть проведен для каждого контейнера сырья, а количество образцов для контрольной пробы должно быть достаточным для проведения двух полных испытаний.

Для предотвращения загрязнений отбор проб должен осуществляться в соответствующих условиях, например в зонах соответствующего класса чистоты.

Для обеспечения прослеживаемости необходимо: обеспечить маркировку образцов; маркировку контейнеров, из которых произведен отбор проб; проводить кодирование серий, если объект контроля не имеет своего уникального номера серии; обеспечить фиксацию поступающих проб в соответствующих журналах регистрации.

6.4.2. Проведение испытаний

Проведение испытаний может проводиться исключительно по документированным процедурам. Работа по памяти категорически запрещена. При этом необходимо подтверждать пригодность всех используемых методик контроля качества. Разрабатываемые на предприятии методики должны пройти валидацию, воспроизводимость фармакопейных методик должна быть подтверждена верификацией, а при привлечении контрактных лабораторий необходимо провести официальную передачу методики. Лабораторное оборудование, которое используется для проведения испытаний, должно пройти квалификацию, при необходимости своевременно калиброваться, а также проверяться перед началом использования.

Любые изменения в методиках или используемом оборудовании должны оформляться через систему контроля изменений.

Особое внимание при проведении испытаний необходимо уделять стандартным образцам и веществам. Каждому стандартному образцу, включая рабочие стандарты, необходимо присваивать идентификационный номер, который должен наноситься на флакон с веществом. Присвоенный номер необходимо указывать в протоколах контроля качества (рабочих журналах) в каждом случае использования стандартного вещества.

Дополнительно необходимо завести Журнал движения стандартных образцов, в котором в хронологическом порядке фиксировать использование каждого из стандартных образцов в лаборатории.

Некоторые особенности имеет организация по GMP визуального контроля качества. Прежде всего, персонал должен быть обучен навыкам



визуального контроля (освещенность, угол наклона, контрастирующая поверхность, наблюдательность и т. п.). На предприятиях, работающих по GMP, существует практика составления библиотеки дефектов и аттестации контролеров, осуществляющих визуальный контроль. Любые необычные наблюдения должны регистрироваться как отклонения.

Для своевременного и полного обеспечения лабораторий отдела контроля качества лабораторной посудой, реагентами и стандартными образцами необходимо выполнить документированный расчет их потребности для контроля каждого продукта, исходя из его спецификации контроля качества. Это позволит четче увязать ресурсы лаборатории, имеющийся остаток реактивов и стандартных веществ с потребностью производства, исходя из утверждаемых планов производства.

Для проведения испытаний могут привлекаться контрактные лаборатории. Однако важно понимать, что они должны соответствовать всем заявленным принципам GMP для организации деятельности лабораторий.

6.4.3. Оценка результатов

Полученные результаты контроля сопоставляются с критериями приемлемости, приведенными в соответствующих спецификациях качества. Для контроля достоверности полученных данных дополнительно требуется использование статистических инструментов, например контрольных карт Шухарта.

При получении положительных результатов (нахождение в пределах спецификации, отсутствие противоречий между данными, отсутствие трендов и др.) они передаются для оформления. А вот при получении несоответствующего результата следует определить, является ли он следствием отклонения в ходе испытания или в процессе изготовления препарата. Другими словами, каждый раз, когда контролер лаборатории получает несоответствующий результат, он должен проводить лабораторное расследование на выявление вероятности лабораторной ошибки. GMP требует письменной регистрации хода расследования, включая его выводы и последующие действия. При этом забраковка серии продукта не отменяет необходимости проведения расследования.

Для готовой продукции рекомендации по оформлению сертификата качества приведены в части 3 GMP. Для сырья, упаковочных материалов и полупродуктов каждая компания вправе самостоятельно принимать решение о формате оформления результатов контроля качества. Это могут быть аналитические листы, паспорта или сертификаты. Формат оформления результатов, как правило, регламентируется отдельной СОП.

Требования GMP не являются исчерпывающими для поддержания компетентности лабораторий фармацевтического анализа. Необходимо



обеспечить выполнение в лаборатории требований ISO 17025, регулярно участвовать в программах межлабораторных сравнительных испытаний и проводить внутрилабораторные проверки. Важно понимать, что от того, как функционирует отдел контроля качества, зависит успех производства лекарственных средств по правилам GMP.

Контрольные вопросы и задания

1. Какова роль испытательной лаборатории в контроле качества лекарственных средств?
2. Какие мероприятия должны проводиться в случае необходимости применения корректирующих действий?
3. Каким образом осуществляется управление записями?
4. Сформулируйте основные положения по обеспечению конфиденциальности в отношении результатов и данных, полученных на этапе доклинических испытаний лекарственного средства.
5. В ходе проведения доклинических исследований получен ряд первичных данных, выбивающихся из общей картины ранее полученных результатов. Какие действия следует предпринять персоналу лаборатории? Ответ поясните.
6. Что должен предоставить разработчик лекарственного средства в организацию, осуществляющую доклиническое исследование? Почему?
7. Что происходит с первичными данными и образцами исследуемого лекарственного средства после окончания доклинических испытаний?
8. ООО «Фрезениус Каби Рус» заказывало ООО «Новые технологии СТ» доклинические исследования лекарственного препарата «Новофлекс». После проведения исследований все данные были переданы работниками ООО «Новые технологии СТ» в архив организации. Спустя пять лет после окончания доклинических исследований ООО «Новые технологии СТ» подверглось реорганизации, в связи с чем возникла необходимость уничтожения части архива. Каковы дальнейшие действия работников ООО «Новые технологии СТ»? Поясните свой ответ.
9. Поясните роль Министерства экономического развития РФ в оценке соответствия испытательных лабораторий принципам надлежащей лабораторной практики.
10. Поясните, что такое GLP. Перечислите основные нормативные и правовые документы, связанные с реализацией принципов GLP.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем учебном пособии рассмотрены основные положения, касающиеся вопросов государственного регулирования, производственного и лабораторного контроля процессов получения лекарственных средств. Приведены требования основных правовых и нормативных документов, регламентирующих эту деятельность. Особое внимание обращено на основные правила надлежащей производственной практики, на контроль качества лекарственных средств и надлежащую лабораторную практику.

Пособие предназначено в первую очередь для студентов-магистров, обучающихся по дисциплине «Надлежащий производственный и лабораторный контроль процессов получения лекарственных средств» для подготовки к коллоквиумам и практическим занятиям по дисциплине, где основные положения документов будут рассматриваться применительно к конкретным организациям и предприятиям, которые занимаются производством конкретных лекарственных средств.

Следует обратить внимание на то, что в используемые правовые документы и документы по стандартизации могут вноситься изменения, поэтому в последующие годы актуальность документов следует проверять.

Дальнейшие планы разработчиков пособия включают рассмотрение вопросов производства и контроля качества широко используемых в настоящее время биологически активных добавок, относящихся к классу пищевых продуктов, требования к которым несколько отличаются от требований к лекарственным средствам.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О техническом регулировании : федеральный закон от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ (редакция, действующая с 10 авг. 2017 года) // Собрание законодательства Российской Федерации (часть I). – 2002. – № 52, ст. 5140.
2. Об обеспечении единства измерений : федеральный закон от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ (с изменениями на 13 июля 2015 года) // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2008. – № 26, ст. 3021.
3. Об аккредитации в национальной системе аккредитации : федеральный закон от 28 декабря 2013 года № 412-ФЗ (с изменениями на 29 июля 2018 года; редакция, действующая с 27 января 2019 года) // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2013. – № 52 (часть I), ст. 6977.
4. О стандартизации в Российской Федерации : федеральный закон от 29 июня 2015 года № 162-ФЗ (частично вступил в силу с 29 сентября 2015 года, полностью – с 3 июля 2016 года) // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2015. – № 27, ст. 3953.
5. Об обращении лекарственных средств : федеральный закон от 12 апреля 2010 № 61-ФЗ (с изменениями на 2 августа 2019 года) // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2010. – № 16, ст. 1815.
6. Александров А.В. 10 заповедей по внедрению GMP // Тезисы мастер-класса для Алматинского форума качества. – Алма-Ата : Казахстан, 2011. – С. 56–62. – Режим доступа: <http://www.vialek.ru/press/performances/678/>
7. О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля : федеральный закон от 26 декабря 2008 № 294-ФЗ (с изменениями на 2 августа 2019 года) // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2008. – № 52 (часть I), ст. 6249.
8. О лицензировании отдельных видов деятельности : федеральный закон от 22 апр. 2010 № 99-ФЗ (с изменениями на 2 августа 2019 года) // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 19, ст. 2716.
9. О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» : постановление Правительства РФ от 17 февр 2011 № 91 (с изменениями на 28 декабря 2017 года) // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 12, ст. 1628.



10. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. – Москва : Стандартинформ, 2009. – 132 с.
11. Организация системы качества биотехнологических и фармацевтических производств : учебное пособие / Л.Д. Быстрицкий, А.А. Бакибаев, Н.П. Пикула и др. – Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2011. – 262 с.
12. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики : приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14 июня 2013 (с изменениями на 18 декабря 2015 года) // Российская газета (специальный выпуск). – 2013. – № 252. – 178 с.
13. Александров А.В. Влияние человеческого фактора на соблюдение GMP. – 2017 – 3 с. – Режим доступа: <http://www.vialek.ru/press/articles/3244/>
14. ГОСТ Р 52537-2006. Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования. – Москва : Стандартинформ, 2006. – 51 с.
15. ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. – Москва : Стандартинформ, 2016. – 16 с.
16. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей практики». Зарегистрировано в Министерстве юстиции РФ 15 августа 2016 года, регистрационный номер № 43232. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420350679>.



Учебное издание

НАДЛЕЖАЩИЙ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ И ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССОВ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Учебное пособие

Составители

ПИКУЛА Нина Павловна
МАМАЕВА Елена Андреевна
ДЁРИНА Ксения Владимировна

Корректурa Д.В. Заремба
Компьютерная верстка Д.В. Сотникова
Дизайн обложки А.И. Сидоренко

Подписано к печати 10.03.2020. Формат 60х84/16. Бумага «Снегурочка».
Печать CANON. Усл. печ. л. 8,84. Уч.-изд. л. 8,00.
Заказ 53-20. Тираж 100 экз.



Издательство

ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

