

**Приказ Минздрава РФ и Минэкономики РФ
от 3 декабря 1999 г. N 432/512
"О введении в действие Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98
"Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)"
(с изменениями от 29 ноября 2001 г.)**

В соответствии с Федеральным законом "О лекарственных средствах",* постановлением Правительства Российской Федерации от 24 июня 1998 г. N 650 "О федеральной целевой программе "Развитие медицинской промышленности в 1998-2000 годах и на период до 2005 года""** и в целях реализации государственной политики в области развития медицинской промышленности и повышения качества медицинской продукции, выпускаемой организациями Российской Федерации, приказываем:

1. Руководителям организаций, осуществляющих производство лекарственных средств и фармацевтических субстанций (далее - предприятия-производители), независимо от форм собственности: обеспечить, начиная с 1 июля 2000 г., поэтапное введение в действие Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)", утвержденного Министерством здравоохранения Российской Федерации 25 февраля 1998 г.;

разработать планы мероприятий по поэтапному внедрению Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)", предусматривающие внедрение указанного стандарта в полном объеме до 31 марта 2005 г. (для предприятий, производящих фармацевтические субстанции, до 31 декабря 2008 г.) и до 1 марта 2000 г. представить их на согласование в Министерство экономики Российской Федерации.

2. Департаменту медицинской промышленности Министерства экономики Российской Федерации (Терещенко А.Г.) и Департаменту государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Российской Федерации (Хабриеву Р.У.):

до 1 мая 2000 г. разработать и представить руководству Министерства экономики Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации на утверждение план мероприятий по внедрению Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)", предусматривающий разработку необходимых методик и правил валидации, инспектирования и самоинспектирования производств и других необходимых документов, обеспечивающих гармонизацию требований ОСТА со строительными нормами и правилами (СНиП)- и другими действующими стандартами Российской Федерации.

обеспечить проведение инспекционных проверок по выполнению Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)" и планов мероприятий по его поэтапному внедрению на предприятиях-производителях.

3. Установить, что с 1 июля 2000 г. приемка в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий-производителей, выдача лицензий этим предприятиям на производство, хранение и распространение лекарственных средств и фармацевтических субстанций осуществляется в соответствии с требованиями ОСТ 42-510-98.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения Российской Федерации Вялкова А.И. и заместителя Министра экономики Российской Федерации Евсюкова В. С.

Министр здравоохранения
Российской Федерации

Ю.Шевченко

Министр экономики
Российской Федерации

А.Шаповальянц

* Собрание Законодательства Российской Федерации 29.06.98 N 26 ст.300

** Собрание Законодательства Российской Федерации 06.07.98 N 27, ст.3178

**Отраслевой стандарт ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества
лекарственных средств (GMP)
(утв. Минздравом РФ 25 февраля 1998 г.)
(Введен в действие совместным приказом Минздрава РФ и Минэкономики РФ
от 3 декабря 1999 г. N 432/512)
(с изменениями от 29 декабря 2001 г.)**

Настоящий стандарт представляет собой свод правил по организации производства и контроля качества лекарственных средств медицинского назначения. Отдельные положения настоящего документа распространяются также на производство лекарственных веществ, предназначенных для приготовления готовых лекарственных средств.

Стандарт обязателен для всех организаций, осуществляющих производство лекарственных средств независимо от их ведомственной подчиненности, юридического статуса и форм собственности, а также для организаций, осуществляющих экспертизу технологической документации на лекарственные средства, включая медицинские иммунобиологические препараты. Настоящий стандарт распространяется на все группы лекарственных средств, определенные отраслевым стандартом "Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения" N 91500.05.001-00.

Введение

Для оценки технического уровня производства и качества лекарственных средств Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) ("World Health Organization" - WHO) была создана "Система удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле" (далее Система), действующий в настоящее время вариант которой был принят в 1992 г.

Для участия в Системе необходимо наличие в стране трех условий:

- Государственная регистрация лекарственных средств;
- Регулярное государственное инспектирование фармацевтических предприятий;
- Соответствие действующих производств требованиям правил GMP ("Good manufacturing practice" - "Правила правильного производства").

В настоящее время к Системе присоединилось 140 государств. Россия не является участником данного соглашения, в частности из-за того, что не на всех предприятиях страны производство соответствует требованиям правил GMP. Необходимо подчеркнуть, что при регистрации вновь создаваемых или импортируемых лекарственных средств должен быть представлен сертификат на производство, которое должно соответствовать правилам GMP.

Правила GMP являются общим руководством, устанавливающим порядок организации производственного процесса и проведения контроля и содержащим минимальные практические указания по современному правильному ведению производства. В развитие правил GMP в разных странах создаются документы и стандарты, регламентирующие и конкретизирующие условия организации и ведения процесса производства отдельных видов фармацевтической продукции.

Первые правила GMP были приняты в 1963 году в США (дополнены в 1965, 1971, 1978, 1987, 1989, 1992 гг.), затем - в Канаде, Италии, Великобритании, Австралии и других странах. В настоящее время подобные документы (Национальные правила GMP) имеются более чем в 40 странах. Кроме того, существуют Региональные правила GMP, а именно: правила GMP стран Европейского Союза ("European Community" - EC), правила GMP стран-участников "Соглашения по фармацевтическому контролю" ("Convention for the Mutual Recognition of Inspection on Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products" - PIC), правила GMP ASEAN ("Association of South East Asian Nations" - ASEAN) - стран-членов Ассоциации стран Юго-Восточной Азии и Международные правила GMP - GMP ВОЗ.

В нашей стране правила GMP ("Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств" РД 64-125-91) впервые были разработаны в 1991 г. с учетом действующих в то время международных, региональных и национальных правил разных стран.

В последние годы появились новые правила GMP и ряд документов Международной организации по стандартизации ("International Organization for Standardization - ISO), так называемые стандарты ИСО 9000-9004, значительно развивающие ранее внесенные понятия или включающие впервые такие важные положения как управление качеством, валидация и прочие, а также расширяющие область использования правил применительно к производству отдельных групп лекарственных средств. Кроме того, за последние годы в России появился ряд новых производств, где в значительной степени уже учтены требования правил GMP.

Поэтому актуальным является составление новой редакции отечественных правил GMP взамен РД 64-125-91 (далее Правила).

Документ представляет собой свод правил и требований по организации производства и контроля качества лекарственных средств медицинского назначения. Основные положения распространяются также на последние стадии производства лекарственных веществ, предназначенных для изготовления готовых лекарственных средств. В полном объеме требования, предъявляемые к производству лекарственных веществ, а также отдельных групп лекарственных средств, должны быть изложены в специальных нормативных документах. Правила являются обязательными для всех производителей лекарственных средств независимо от их ведомственной подчиненности или форм собственности.

Настоящий документ включает следующие основные разделы: Определения, Управление качеством, Персонал, Здания и помещения, Оборудование, Процесс производства, Документация, Валидация, Рекламации и отзыв с рынка, Самоинспекция. Последние два раздела включены в документ впервые, а разделы "Управление качеством", "Здания и помещения", "Процесс производства" и подраздел "Документация" существенно переработаны. Кроме того, классификация "чистых" производственных помещений приведена в соответствии с классификацией GMP ЕС. В конце ряда разделов содержатся специфические требования к производству стерильных готовых лекарственных средств.

В настоящей редакции Правил учтены новые положения и рекомендации последних изданий перечисленных во введении документов.

В Правилах не рассматриваются вопросы техники безопасности, которые изложены в соответствующих нормативных документах.

Соблюдение Правил должно обеспечить производство лекарственных веществ и всех групп готовых лекарственных средств на современном уровне и таким образом гарантировать высокое качество готовых продуктов.

1. Определения

В настоящем документе применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Предприятие - производитель лекарственных средств - организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями Федерального закона "О лекарственных средствах".

Лекарственные средства - вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся также вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для производства и изготовления лекарственных средств.

Лекарственные препараты - дозированные лекарственные средства, готовые к применению.

Качество лекарственных средств - соответствие лекарственных средств государственному стандарту качества лекарственных средств.

Технологический регламент производства лекарственного средства - нормативный документ, устанавливающий научно-обоснованный метод производства фармацевтической продукции и обеспечивающий получение лекарственного средства с показателями качества, отвечающими требованиям нормативной документации (фармакопейная статья и фармакопейная статья предприятия), утвержденной Минздравом России, и Государственной фармакопеи.

Технологические регламенты подразделяются на следующие категории:

Лабораторный регламент - технологический документ, обобщающий научные исследования по разработке лабораторного метода получения и контроля качества лекарственного средства в соответствии с требованиями Федерального закона от 22.06.1998 N 86-ФЗ "О лекарственных средствах" (с изменениями и дополнениями)*⁽¹⁾ и нормативными актами Минздрава России. Лабораторный регламент является исходным документом для наработки лекарственного средства для проведения доклинических исследований и отработки технологии получения готовой лекарственной формы, а также используется при проектировании опытно-промышленной установки.*⁽²⁾

Опытно-промышленный регламент - нормативно-технологический документ, определяющий условия отработки технологии производства лекарственного средства на опытно-промышленной установке, используемый для производства опытных образцов (серий) лекарственных средств для проведения клинических исследований и отработки показателей качества лекарственного средства для включения в проект фармакопейной статьи (фармакопейной статьи предприятия).*⁽³⁾

Срок действия опытно-промышленного регламента должен соответствовать окончанию работ, для производства которых он составлен, не превышающий трех лет.

Промышленный регламент - нормативно-технологический документ действующего серийного производства лекарственного средства, разработанный на основании опытно-промышленного регламента с учетом дополнений, принятых при отработке на опытно-промышленной установке технологии производства и показателей качества лекарственного средства для включения в проект фармакопейной статьи (фармакопейной статьи предприятия).*⁽⁴⁾

2. Управление качеством

Под управлением качеством (Quality Management) в фармацевтической промышленности понимают обеспечение надежного производства и контроля качества на всех этапах процесса производства лекарственных препаратов.

Понятия "Контроль качества" (Quality Control), "Правила правильного производства (GMP)" и "Обеспечение качества" (Quality Assurance) являются взаимосвязанными частями управления качеством.

2.1. Обеспечение качества

2.1.1. Обеспечение качества - это широко распространенная концепция, включающая комплекс мероприятий, которые оказывают влияние на качество готового продукта и гарантируют соответствие его требованиям нормативной документации. Система обеспечения качества включает в себя выполнение требований данных Правил, в том числе и производственный контроль качества, а также другие требования, не включенные в них, а именно, "Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств" ("Good Laboratory Practice" - GLP), "Правила проведения клинических испытаний" ("Good Clinical Practice" - GCP).

2.1.2. Система обеспечения качества предназначена для того, чтобы фармацевтическое предприятие могло гарантировать, что:

- разработка, испытания и изготовление лекарственных препаратов проведены с учетом требований GLP, GCP и GMP;

- производство обеспечено утвержденными технологическими регламентами и методиками и/или инструкциями, учитывающими требования настоящих Правил;

- четко определена ответственность руководящего персонала за качество готового продукта, что должно быть установлено должностными инструкциями;

- контроль качества исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов проведены на стадиях их изготовления и/или поставки и перед применением в производстве;

- проведена регистрация всех производимых контрольных испытаний сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готовых продуктов, поэтапного контроля процесса производства, калибровки приборов и валидации;

- готовый продукт произведен в соответствии с утвержденными технологическими регламентами;

- реализация готового продукта осуществлена только после получения соответствующего разрешения руководителя отдела контроля качества;

- имеется документация, позволяющая контролировать условия хранения продукта в течение срока годности у производителя, а также при транспортировке и до реализации.

2.1.3. Предприятие-производитель должно нести ответственность за качество выпускаемых им лекарственных средств и гарантировать соответствие их требованиям нормативной документации. Ответственность за производство готовых лекарственных средств необходимого качества возлагается на руководящий персонал и персонал, занятый на всех стадиях производства и контроля, что должно быть определено и зафиксировано в соответствующих нормативных документах предприятия.

2.2. "Правила правильного производства (GMP)"

2.2.1. Настоящий стандарт является составной частью системы обеспечения качества, гарантирующей, что производство и контроль осуществляются на предприятии согласно требованиям соответствующей документации. Правила позволяют свести к минимуму риск производственных ошибок, которые не могут быть устранены или предотвращены только посредством контроля качества готового продукта. Наиболее часто встречаются ошибки двух типов:

- перекрестная контаминация;

- смешивание и/или перепутывание готовых продуктов.

2.2.2. Правила предусматривают:

- четкую регламентацию всех производственных процессов и контроля процесса для подтверждения его пригодности для выпуска готовых лекарственных средств требуемого качества;

- проведение валидации всех стадий производства, которые могут оказывать влияние на качество продуктов и всех существенных изменений в нем;

- обеспеченность производства должным образом обученным и квалифицированным персоналом, необходимыми помещениями, соответствующим оборудованием и обслуживанием, сырьем, вспомогательными, упаковочными и маркировочными материалами необходимого качества, а также хранение сырья и материалов в соответствующих условиях и надлежащая транспортировка;

- наличие написанных четко и однозначно технологических регламентов и инструкций для каждого конкретного производства;

- обучение персонала надлежащему выполнению технологических операций;

- регистрацию всех этапов производства, подтверждающую, что все требуемые по регламенту операции были выполнены, а полученные продукты по количеству и качеству соответствуют установленным требованиям. Все отклонения должны быть тщательно зарегистрированы и изучены;

- хранение текущей производственной документации (отчетов о серии, маршрутных карт и др.), включая документацию по реализации готового продукта, что делает возможным в течение определенного времени проследить прохождение каждой серии продукции, в доступной форме в определенном месте;

- хранение и реализацию готового продукта таким образом, чтобы свести к минимуму возможность риска снижения качества;

- порядок возврата при необходимости любой серии готового лекарственного средства на стадии продажи или поставки с последующим анализом причин нарушения его качества и для предупреждения повторения выявленных недостатков.

2.3. Контроль качества

2.3.1. Контроль качества - это часть Правил, посвященная отбору проб, проведению испытаний и выдаче соответствующих документов, гарантирующих, что все необходимые испытания действительно были проведены; что в производстве были использованы сырье, вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы требуемого качества и что готовый продукт был реализован только в том случае, если его качество отвечало требованиям соответствующей нормативной документации.

2.3.2. Каждое предприятие-производитель должно иметь отдел контроля качества (ОКК). ОКК является самостоятельным и независимым структурным подразделением фармацевтического предприятия и

возглавляется квалифицированным специалистом с достаточным стажем работы. В своей работе ОКК руководствуется государственными и отраслевыми документами, регламентирующими его деятельность.

2.3.3. Система контроля качества (объекты контроля, контрольные операции и их последовательность, техническое оснащение, методы, средства механизации, автоматизации и компьютеризации контрольных операций) являются неотъемлемой частью производственного процесса.

2.3.4. Основными требованиями, предъявляемыми к ОКК, являются следующие:

- наличие высококвалифицированного персонала; оснащение полным набором необходимого современного лабораторного оборудования, контрольно-измерительных приборов и реактивов; наличие необходимой утвержденной нормативной документации, а также аналитических методик и/или инструкций по проведению постадийного контроля процесса производства;

- проведение отбора проб (сотрудниками ОКК или в их присутствии) исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта в соответствии с утвержденными инструкциями;

- осуществление входного контроля исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта по соответствующей нормативной документации;

- осуществление контроля за соответствием их установленным требованиям при передаче из помещений для хранения в производство и из цеха в цех и/или на склад;

- валидация методов проведения анализов;

- осуществление контроля качества готового продукта и наблюдение за стабильностью препаратов при хранении в течение одного года после окончания установленных сроков годности, но не менее трех лет;

- участие в планировании, организации и проведении постадийного контроля процесса производства (совместно с работниками цеховых лабораторий, цехов и/или отделов);

- регистрация всех проведенных во время изготовления серии готового лекарственного средства анализов и полученных результатов, в том числе результатов проведения постадийного контроля процесса производства. Любое отклонение должно быть зарегистрировано и тщательно проанализировано;

- хранение достаточного количества образцов исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, лекарственных веществ и готовых лекарственных средств для обеспечения возможности проверки ОКК или органами государственного контроля во время хранения. Образцы каждой серии готового продукта в окончательной упаковке должны храниться в рекомендованных условиях в течение одного года после окончания срока годности готового продукта, но не менее трех лет. Образцы активных исходных веществ должны храниться в течение одного года после истечения срока годности лекарственного средства, в состав которого они входят, но не менее трех лет. Вспомогательные вещества (кроме растворителей, газов и воды) должны храниться минимально три года;

- хранение паспортов на все изготовленные серии лекарственных веществ или готовых лекарственных средств; копии результатов анализов исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, лекарственных веществ, готовых лекарственных средств и постадийного контроля процесса производства в течение одного года после окончания срока годности готового продукта, но не менее трех лет.

3. Персонал

3.1. Общие положения

3.1.1. На предприятии должно быть необходимое количество персонала, имеющего соответствующее образование и способного выполнять производственные операции или операции по контролю качества, что является одним из условий создания и поддержания уровня системы обеспечения качества. Весь персонал должен быть заинтересован в получении готового продукта высокого качества.

3.1.2. В должностных инструкциях предприятия должны быть отражены производственные задачи (права и обязанности) всех сотрудников, в том числе руководящего персонала, и области их ответственности.

3.1.3. Каждый сотрудник ознакомлен с основными положениями настоящих Правил, непосредственно относящимися к его производственной деятельности. В начале и в течение дальнейшей работы каждый сотрудник проходит курс обучения основам Правил, включающий в себя также необходимые знания по гигиене.

3.2. Руководящий персонал

3.2.1. Руководитель предприятия, как правило, имеет образование и практический опыт, связанные с производством лекарственных средств. В тесном контакте с ним работают независимые друг от друга специалисты, отвечающие за вопросы организации производства, контроля качества продукции, реализации продукции и другие ответственные специалисты.

На руководящих постах, как правило, должны работать сотрудники, занятые полный рабочий день.

3.2.2. Руководители всех уровней имеют полномочия, необходимые для выполнения своих обязанностей. Функции руководителей оговариваются в соответствующих должностных инструкциях во избежание неопределенностей или дублирования в работе.

На крупных предприятиях может оказаться необходимой передача некоторых функций руководящего персонала другим специалистам, но с сохранением за первыми ответственности за производство или качество готового продукта.

3.2.3. В обязанности руководителя производства, как правило, входят:

- организация производства в соответствии с требованиями технологической документации и "Правил..." для получения готового продукта надлежащего качества;
- утверждение производственных инструкций, включая инструкции по проведению постадийного контроля процесса производства, и обеспечение их точного соблюдения;
- обеспечение правильного ведения текущей производственной документации (отчетов о серии, маршрутных карт и др.) и утверждение их ответственными сотрудниками перед передачей в отдел контроля качества;
- осуществление контроля за состоянием производственных помещений, оборудования и его техническим обслуживанием;
- обеспечение проведения валидации технологического оборудования, производственного процесса и калибровки контрольно-измерительных приборов, хранения оригиналов документации и отчетов в доступной форме в определенном месте;
- контроль за проведением обучения персонала по утвержденным программам как в начале, так и в ходе дальнейшей работы на предприятии;
- обеспечение соблюдения персоналом правил техники безопасности.

3.2.4. В обязанности руководителя отдела контроля качества, как правило, входят:

- выдача разрешения на использование в производстве исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и полупродуктов, а также разрешение на реализацию, готового продукта;
- обеспечение составления и утверждение методик и/или инструкций по отбору проб, проведению анализов сырья и материалов, полупродуктов и готового продукта, инструкций по оценке и контролю условий производства и других документов, непосредственно связанных с контролем качества готового продукта;
- оценка производственной документации на серию продукта (отчетов о серии, маршрутных карт и др.);
- обеспечение проведения всех необходимых контрольных испытаний (анализов);
- осуществление контроля за состоянием помещений отдела, оборудованием, контрольно-измерительными приборами и их техническим обслуживанием;
- обеспечение проведения необходимого процесса валидации, включая валидацию аналитических методов, и калибровки контрольно-измерительных приборов;
- утверждение программ обучения персонала предприятия, в том числе отдела контроля качества, и контроль за проведением обучения как в начале, так и в ходе дальнейшей работы.

Кроме того, руководитель ОКК может выполнять функции Уполномоченного лица при экспорте лекарственных средств.

3.2.5. Руководитель производства и руководитель отдела контроля качества, кроте того, совместно отвечают за:

- контроль за соблюдением требований Правил;
- составление и утверждение технологических регламентов и другой текущей производственной документации, включая дополнения и изменения к ним;
- контроль за соблюдением на производстве соответствующих санитарно-гигиенических условий;
- проведение самоинспекции.

3.3. Обучение персонала

3.3.1. На каждом предприятии в соответствии с письменной программой проводится обучение всех сотрудников, работающих непосредственно на производстве или в контрольных лабораториях, включая лиц, занимающихся техническими вопросами, обслуживанием оборудования, уборкой помещений.

Обучению подлежат также персонал, деятельность которого может повлиять на качество готовых продуктов, например, персонал, работающий в помещениях для хранения (на складах) исходного сырья и готовых продуктов.

3.3.2. Вновь поступающие на работу проходят подготовку по специальности, включая ознакомление с настоящими Правилами. Периодически персонал проходит переподготовку. На предприятии хранится документация, содержащая сведения о прохождении обучения каждым сотрудником в течение всего времени его работы на предприятии.

3.3.3. Периодически следует проводить оценку эффективности программы обучения персонала для ее уточнения или изменения.

3.3.4. Персонал, работающий в особо опасных для здоровья помещениях с высокоактивными, токсичными, летучими, сенсibiliзирующими веществами, а также с инъекционными препаратами, проходит дополнительную подготовку по специальной программе.

3.3.5. Людей, не прошедших специальную подготовку, не следует допускать в производственные помещения. В отдельных случаях, если это необходимо, они должны быть проинструктированы заранее о правилах поведения на производстве.

3.3.6. Особое внимание уделяется подготовке персонала, работающего в "чистых" помещениях. Персонал должен обладать знаниями и опытом, необходимыми для производства стерильных лекарственных средств, в том числе знаниями по гигиене и основам микробиологии.

3.4. Личная гигиена персонала

3.4.1. На каждом фармацевтическом предприятии имеется подробная программа по гигиене, включающая

правила соблюдения персоналом личной гигиены, правила гигиены труда и правила использования и ношения технологической одежды. Эти правила должны быть понятны каждому сотруднику и точно соблюдаться.

3.4.2. В соответствии с пунктом 1 статьи 34 Федерального закона "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" от 30.03.99 N 52-ФЗ (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999 год, N 14, ст. 1650) персонал при выполнении своих трудовых обязанностей проходит предварительные при поступлении на работу и периодические медицинские осмотры.

3.4.3. К работе, связанной с изготовлением, контролем или хранением лекарственных средств, не допускаются носители патогенной микрофлоры и люди, страдающие аллергическими и кожными заболеваниями. Временно, до нормализации состояния здоровья, к работе не допускаются больные инфекционными заболеваниями или сотрудники, имеющие повреждения кожи различной степени.

3.4.4. Персонал, занятый в процессе производства лекарственных средств, соблюдает инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены.

3.4.5. Персонал ставит в известность своего руководителя о любых недомоганиях (кожные, острые респираторные и другие заболевания), способных оказать нежелательное воздействие на качество лекарственных средств.

3.4.6. Персонал не должен прикасаться руками к исходному сырью, вспомогательным материалам, материалам первичной упаковки, полупродуктам и, кроме того, к некоторым частям оборудования, если это не предусмотрено действующей технологической документацией.

3.4.7. Запрещается принимать пищу, пить, курить, а также хранить еду, курительные материалы и личные лекарства в производственных помещениях и на складах.

3.4.8. Все люди, входящие в производственные помещения, независимо от того, временно или постоянно они работают, а также посетители и инспектора должны строго соблюдать правила личной гигиены, включая ношение защитной одежды.

3.5. Одежда

3.5.1. Каждый человек, входящий в производственные помещения, одет в специальную одежду, соответствующую выполняемым им производственным операциям.

3.5.2. При работе в производственных помещениях различных классов чистоты (таблица) должна использоваться пригодная для этих целей технологическая одежда.

В помещениях класса чистоты D следует использовать комбинезон, куртку и брюки или халат; шапочку или косынку из хлопчатобумажных или льняных тканей; соответствующую обувь или бахилы, одеваемые сверху на обувь (переходная одежда).

В помещениях класса чистоты C следует использовать комбинезон или куртку и брюки (рукава должны быть собраны на запястьях, воротник должен быть выполнен в виде высокой стойки); шапочку или косынку; соответствующую обувь или бахилы, а при необходимости маску.

В помещениях классов чистоты A и B и в зоне A следует использовать комбинезон с воротником-стойкой, стянутый на поясе, с манжетами, плотно облегающими кисти рук, и с защипами, плотно облегающими щиколотки ног. Фабричные кромки должны быть заделаны, а швы обработаны. На комбинезоне не должно быть лишних складок, внутренних и наружных карманов. Головной убор должен иметь форму шлема-капюшона, полностью закрывающего волосы, нос, рот и подбородок. Работа должна проводиться в стерильных перчатках из резины или эластичных полимеров, а также в простерилизованной или продезинфицированной обуви. Сверху на обувь должны быть надеты бахилы, полностью закрывающие ступню. Нижняя часть брюк должна быть заправлена в бахилы, а рукава комбинезона - в перчатки.

Ни одна часть тела или нижнего белья не должна быть открыта.

Одежда должна быть удобной для работы и пригнанной по фигуре.

3.5.3. Технологическая одежда для работы в помещениях классов чистоты A, B, C и D при производстве стерильных лекарственных средств должна быть изготовлена из материала, отвечающего гигиеническим требованиям и обладающего минимальным ворсоотделением.

3.5.4. Технологическая одежда может быть однократного и многократного использования.

В отдельных случаях при производстве нестерильных лекарственных средств в помещениях класса чистоты C каждому вновь входящему или возвращающемуся в эти помещения следует выдавать стерильный комплект технологической одежды однократного или многократного использования. При входе или возвращении в помещения класса чистоты D допускается использование свежевывестиранного комплекта технологической одежды.

При производстве стерильных лекарственных средств каждому вновь входящему в помещения класса чистоты B, C или D или возвращающемуся в помещения классов чистоты B и C следует выдавать новый стерильный комплект технологической одежды однократного использования или стерильный комплект технологической одежды многократного использования. При возвращении в помещения класса чистоты D допускается использование того же комплекта технологической одежды.

3.5.5. Технологическую одежду необходимо стирать или чистить таким образом, чтобы она не подверглась дополнительному загрязнению. Должен быть предусмотрен периодический контроль ткани на ворсоотделение. Желательно на каждом предприятии иметь специализированную прачечную или отдельную машину для стирки (чистки) такой одежды.

3.5.6. Чистая или стерильная одежда должна храниться в условиях, предотвращающих ее загрязнение.

3.5.7. Передача технологической одежды в помещения подготовки персонала должна осуществляться, как

правило, через воздушный шлюз.

3.5.8. Перчатки и руки во время работы следует регулярно обрабатывать дезинфицирующими средствами.

3.6. Условия работы персонала "чистых" помещений

3.6.1. Персонал, работающий в "чистых" помещениях:

- ограничивает вход в "чистые" помещения и выход из них в соответствии со специально разработанными инструкциями;

-осуществляет производственный процесс минимально необходимым количеством персонала. Инспекционные и контрольные процедуры, в основном, следует проводить за пределами "чистых" зон;

-ограничивает перемещения персонала в помещениях классов чистоты В и С; избегает резких движений в рабочей зоне;

-не располагается между источником воздушного потока и рабочей зоной во избежание изменения направления потока воздуха;

-не наклоняется над открытым продуктом или открытыми емкостями и не прикасается к ним;

-не поднимает и не использует предметы, упавшие на пол во время работы;

-перед входом в "чистое" помещение (в помещении подготовки персонала) снимает все украшения и удаляет косметику, включая лак для ногтей, и осуществляет следующие процедуры: принять душ (при необходимости), вымыть руки, обработать руки дезинфицирующими средствами и надеть стерильную технологическую одежду и обувь;

-избегает разговоров на посторонние темы. Все устное общение с людьми, находящимися вне производственных помещений, происходит через переговорное устройство;

-сообщает обо всех нарушениях, а также неблагоприятных изменениях санитарно-гигиенического режима или климатических параметров своему руководству.

4. Здания и помещения

4.1. Общие положения

Здания и помещения должны быть расположены, спроектированы, построены и должны содержаться таким образом, чтобы они были пригодны для проведения соответствующих производственных операций, а также позволяли исключить возможность возникновения производственных ошибок. Подготовка помещений к работе и содержание их должны позволять устранять отрицательные воздействия на качество готового продукта: перекрестную контаминацию, скопление пыли и других загрязнений.

Использование помещений производства лекарственных средств для производства пестицидов и гербицидов запрещается.

4.2. Конструктивные особенности

4.2.1. Фармацевтическое предприятие должно располагаться вне пределов жилых зон и на достаточном расстоянии от производств, отрицательно влияющих на качество продукции.

4.2.2. Фармацевтическое предприятие должно располагаться в одном или нескольких производственных зданиях, размер, конструкция и расположение которых обеспечивают рациональное осуществление необходимого процесса производства.

4.2.3. Производственные здания, сооружения и помещения следует проектировать в соответствии с действующими строительными нормами и правилами, требованиями Инструкции по строительному проектированию предприятий медицинской промышленности и настоящего документа.

4.2.4. Производственные здания должны быть спроектированы и построены таким образом, чтобы свести к минимуму запыление, загрязнение и исключить проникновение в них насекомых и животных.

4.2.5. Планировка производственных зданий должна обеспечивать:

-поточность процесса с кратчайшими расстояниями между технологически связанными помещениями;

-исключение взаимопересечения путей следования персонала и технологических потоков и персонала;

-максимальную группировку помещений с одинаковой степенью чистоты;

-рациональное размещение оборудования и материалов для предотвращения смешивания различных видов и серий исходного сырья, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готовых лекарственных средств;

-полное соблюдение условий санитарно-гигиенического режима;

-исключение использования производственных помещений, помещений для хранения (складов) и санитарно-бытовых помещений для прохода персонала, не работающего в них;

-защиту исходного сырья, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готовых лекарственных средств от загрязнений при их перемещении внутри зданий и из одного здания в другое;

-соблюдение норм и правил техники безопасности и пожарной безопасности;

-использование отдельных помещений при производстве пенициллиновых антибиотиков, отличающихся высокой аллергенностью, для предотвращения перекрестной контаминации ими других групп лекарственных средств;

-использование отдельных помещений при производстве высокоактивных, токсичных, летучих или сенсibiliзирующих веществ. Для этих продуктов в исключительных случаях может использоваться принцип совмещенного производства при условии, что будут предприняты специальные меры безопасности.

4.2.6. В зданиях должны иметься:

-системы электроснабжения, освещения, вентиляции, водопровода и канализации, удаления отходов производства и другие, необходимые для обеспечения чистоты помещений, оборудования и готового продукта;

-установки кондиционирования, необходимые для поддержания в помещениях температуры и относительной влажности воздуха, требуемых для сохранения качества лекарственных средств во время их производства и хранения, для обеспечения гигиенических требований к персоналу, надлежащей эксплуатации и четкости работы используемого оборудования;

-чистые и удобные санитарно-бытовые помещения, расположенные вблизи производственных помещений.

4.2.7. Помещения (включая производственные, для хранения и санитарно-бытовые) должны быть объединены в функционально-технологические блоки, при необходимости, с автономными системами инженерного обеспечения.

4.2.8. Все производственные помещения классифицируются по степени загрязненности воздуха механическими частицами и микроорганизмами. Классы чистоты помещений или зон устанавливаются в зависимости от требований технологических процессов (приложение А 1).

При производстве стерильных лекарственных средств предусматривается классификация "чистых" помещений и/или зон по допустимому содержанию механических частиц в воздухе при двух состояниях - оснащенном и функционирующем, а также по допустимому содержанию колониеобразующих микроорганизмов в воздухе в функционирующем состоянии. Под оснащенным состоянием подразумевается, что все системы "чистого" помещения полностью готовы к работе, технологическое оборудование установлено и работоспособно, однако, персонал в рабочей зоне отсутствует. Под функционирующим состоянием подразумевается, что все системы "чистого" помещения и технологическое оборудование находятся в рабочем состоянии в режимах, соответствующих требованиям регламента, а также в присутствии необходимого количества персонала, выполняющего свои производственные функции.

4.2.9. Не допускается примыкание помещений классов чистоты В, С и D к наружным ограждающим конструкциям (стены помещений категорий А и В по противопожарным нормам не должны быть капитальными). Помещения более высокого класса чистоты необходимо располагать внутри помещений более низкого класса.

4.2.10. Помещения классов чистоты В, С и D запрещается располагать в подвале или в цокольном этаже.

4.2.11. Помещения для производства и контроля качества лекарственных средств:

-должны использоваться строго по назначению;

-должны быть достаточно просторными и оборудованы таким образом, чтобы свести к минимуму риск смешения различных лекарственных средств и их компонентов, перекрестное загрязнение, пропуск одной стадии в процессе изготовления лекарственных средств и контроля их качества;

-должны иметь гладкие внутренние поверхности (стены, полы, потолки, двери) с минимальным количеством выступающих частей и ниш, должны быть непроницаемы для жидкостей и легко доступными для мытья и обработки дезинфицирующими средствами. Материалы, применяемые при отделке производственных помещений, должны быть непылящими, легко моющимися, негорючими и устойчивыми к воздействию дезинфицирующих средств;

-трубопроводы, осветительные элементы, вентиляционные отверстия и т.д. должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы их можно было легко мыть и обрабатывать дезинфицирующими средствами. Для проведения технического обслуживания доступ к ним должен осуществляться, по возможности, вне производственных помещений;

-должны содержаться в безупречной чистоте, подвергаясь обязательной ежедневной, а также генеральной уборке и периодическому ремонту согласно соответствующим письменным инструкциям. В этих помещениях должен регулярно проводиться контроль за санитарно-гигиеническим состоянием во время работы и в состоянии покоя, чтобы гарантировать соответствие контролируемых параметров нормам, установленным в соответствующих инструкциях предприятия;

-могут подвергаться УФ-облучению для обеззараживания воздуха с помощью стационарных или переносных облучателей (в присутствии и в отсутствии людей);

-должны содержать минимально необходимое для ведения производственного процесса количество оборудования и мебели;

-должны иметь освещение, температурный режим, влажность воздуха и вентиляцию, не оказывающие прямого или косвенного отрицательного воздействия на качество готовых продуктов во время их производства, а также на функционирование оборудования и здоровье персонала;

-должны иметь локальное оборудование, удаляющее пыль в местах ее образования (во время отбора проб, взвешивания, смешивания и т.п.).

4.2.12. К помещениям для изготовления стерильных лекарственных средств предъявляются следующие дополнительные требования:

-следует избегать использования деревянных поверхностей. Использование неокрашенных деревянных поверхностей недопустимо;

-стыки между стенами, полами и потолками должны иметь закругленную форму;

-подвесные потолки должны быть тщательно загерметизированы для предотвращения выделения грязи из пространства над ними;

-для обеспечения надежной герметизации стыков всех конструктивных элементов должны применяться не выделяющие пыли упругие прокладки и строительные герметики;

- в помещениях классов чистоты В и С должны отсутствовать открытые коммуникации (за исключением природного газа) и воздуховоды (как правило, они нежелательны и в помещениях класса чистоты D);
- давление в них должно быть выше, чем в близлежащих помещениях (см. п.4.3.2.);
- использование раковин и сливных труб в помещениях классов чистоты В и С следует исключить, в помещениях класса чистоты D - желательно исключить. Если же это невозможно, сливные трубы должны быть легко доступны для мытья и обработки, снабжены устройствами для предотвращения обратного потока жидкости;
- фильтры тонкой очистки воздуха должны быть тщательно загерметизированы и расположены в месте подачи воздуха в "чистое" помещение или как можно ближе к нему;
- не допускается использование скользящих дверей;
- для передачи готового продукта из помещений более высокого класса чистоты в помещения более низкого класса чистоты допускается использование транспортеров, проходящих сквозь стены. Использование транспортеров для передачи в обратном направлении недопустимо;
- между помещениями различных классов чистоты должны иметься электромеханические или иные переговорные устройства;

- вход персонала и передача материалов в "чистые" помещения должны осуществляться через воздушные шлюзы, которые обеспечиваются подачей приточного, как правило, стерильного воздуха по схеме "сверху-вниз". Одновременное открывание более чем одной двери в шлюзе должно предупреждаться системой блокировки или посредством системы визуальной и/или звуковой предупредительной сигнализации; двери должны быть самозакрывающимися с уплотненным притвором.

4.2.13. Помещения для упаковки лекарственных средств должны:

- быть достаточно просторными, чтобы можно было правильно организовать технологические операции и не загромождать проходы для перемещения материалов;
- иметь оборудование, расположенное таким образом, чтобы устранить опасность смешивания продуктов, особенно на различных этапах упаковки лекарственных средств, а также упаковочных материалов;
- иметь освещение, температурный режим, влажность воздуха и вентиляцию, не оказывающие отрицательного воздействия на качество продукта во время упаковки, а также на функционирование оборудования.

4.2.14. Помещения для хранения (склады) должны:

- быть достаточно просторными для проведения растаривания и обеспечения упорядоченного и отдельного хранения исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов, готовых лекарственных средств, находящихся на карантине, разрешенных к реализации и/или забракованных;
- обеспечивать надежную защиту от хищений и случайного или злоумышленного загрязнения или заражения;
- отвечать действующим правилам хранения и обращения с воспламеняющимися и взрывчатыми продуктами производства, токсичными и наркотическими веществами;
- быть чистыми, сухими и иметь необходимые освещение, вентиляцию, температуру и влажность воздуха.

Отбор проб для проведения контроля следует осуществлять в установленном порядке в специальных помещениях, оборудованных при необходимости установками ламинарного потока стерильного воздуха.

Взвешивание исходного сырья и вспомогательных материалов для проведения производственного процесса и взвешивание для оценки практического выхода готового продукта следует выполнять в установленном порядке в отдельном помещении, находящемся в производственной зоне или в зоне хранения и предназначенном специально для этих целей.

При приемке и отправке следует обеспечить условия защиты продуктов и материалов от воздействия неблагоприятных климатических условий.

Вход в помещения хранения разрешается только персоналу, имеющему соответствующие полномочия.

4.2.15. Состав санитарно-бытовых помещений определяется характером производственных процессов.

Для хранения одежды различных видов (уличной и специальной одежды - переходной и технологической) предусматриваются гардеробные. Гардеробные для хранения уличной и переходной одежды должны располагаться при входе в здание. Технологическая одежда должна храниться в специальных гардеробных.

Душевые, помещения для мытья рук и туалеты должны быть изолированы от производственных помещений и помещений для хранения.

Помещения для приема пищи и отдыха должны быть изолированы от других помещений.

4.2.16. Для подготовки персонала должно быть создано необходимое количество помещений классов чистоты С и D (отдельно для каждого пола) с надлежащей вентиляцией и соответствующим оборудованием. Вторая гардеробная и вторая умывальная должны иметь в оснащении тот же класс чистоты, что и помещение, в которое они ведут.

Помещения для подготовки персонала должны быть сконструированы и использоваться таким образом, чтобы обеспечить разделение различных этапов переодевания и тем самым свести к минимуму возможность загрязнения технологической одежды микроорганизмами и механическими частицами. В эти помещения можно входить лишь в чистой переходной одежде и сменной обуви.

Помещения для подготовки персонала должны располагаться вне зоны производства лекарственных средств, особенно при производстве стерильной продукции, непосредственно примыкая к производственным "чистым" помещениям.

Помещения должны быть оборудованы умывальниками с холодной и горячей водой. Для сушки рук могут быть использованы стерильные полотенца однократного или многократного использования или воздушные сушилки. Кроме того, в помещениях должны находиться закрывающиеся емкости для использованной технологической одежды, а также моющие и дезинфицирующие средства для мытья и обработки рук.

Цеха и лаборатории отдела контроля качества должны быть дополнительно обеспечены аварийными душами, раковинами самопомощи или устройствами для промывки глаз.

4.2.17. Механические мастерские должны быть в максимальной степени отделены от помещений для производства и хранения. Если какие-либо приспособления (оборудование, приборы) и инструменты необходимы для работы непосредственно в производственных помещениях или в помещениях для хранения, их следует хранить в специально предназначенных для этих целей отдельных помещениях или шкафах.

4.3. Отопление. Вентиляция. Кондиционирование

4.3.1. Отопление, вентиляцию и кондиционирование в производственных зданиях следует проектировать в соответствии с действующими строительными нормами и правилами, требованиями Инструкции по строительному проектированию предприятий медицинской промышленности и настоящего документа.

4.3.2. Производственные помещения должны иметь эффективную систему приточной и вытяжной вентиляции с контролирующим воздушный поток оборудованием и приборами для измерения температуры, влажности, эффективности фильтрации и перепада давления на фильтрах.

Производительность приточных систем вентиляции и кондиционирования воздуха следует определять, исходя из условий обеспечения требуемых параметров воздуха в рабочей зоне с учетом принятой схемы организации воздухообмена и класса чистоты помещения.

Воздухозаборные устройства приточной вентиляции следует располагать в местах с максимальной чистотой воздуха с учетом направлений господствующих ветров.

Очистка приточного воздуха, подаваемого в помещения классов чистоты В и С, должна быть по крайней мере трехступенчатой.

Очистка приточного воздуха, подаваемого в помещения класса чистоты D, может быть двухступенчатой.

Системы подготовки вентиляционного воздуха должны обеспечивать его чистоту в "чистых" помещениях в соответствии с таблицей и поддерживать положительный перепад давления по отношению к окружающим помещениям более низкого класса чистоты. Соседние помещения разных классов чистоты должны иметь перепад давления, как правило, 10-15 Па.

Внутренние и наружные поверхности фильтрокамер и воздухопроводов вентиляционных установок "чистых" помещений должны иметь покрытие, допускающее их обработку дезинфицирующим раствором.

Необходимо регулярно проводить оценку эффективности работы воздушных фильтров с помощью контроля запыленности воздуха и DOP-теста (испытание на герметичность и утечку). Замена или герметизация фильтрующего оборудования должна проводиться строго по показаниям приборов в соответствии с нормативными требованиями. Сроки замены должны определяться при увеличении сопротивления потоку воздуха вдвое по сравнению с исходной нормативной величиной, что свидетельствует о снижении производительности фильтра или о возможности повреждения.

Системы воздухообеспечения в помещениях производства пенициллиновых антибиотиков должны быть полностью изолированы от воздушных систем производства других лекарственных средств.

4.3.3. Производительность систем вытяжной вентиляции должна составлять 80 - 90% от производительности систем приточной вентиляции для обеспечения требуемого подпора воздуха в "чистых" помещениях.

Очистка вытяжного воздуха должна осуществляться через фильтры тонкой очистки для защиты окружающей среды от возможных вредных выбросов из производственных помещений.

4.3.4. При производстве стерильных лекарственных средств в зависимости от потребности производства возможно создание с помощью специального оборудования горизонтальных или вертикальных ламинарных потоков во всем помещении или в отдельных локальных зонах для защиты наиболее ответственных участков или операций.

На "чистом" участке или в "чистом" помещении с вертикальным ламинарным потоком фильтры приточной вентиляции должны располагаться в потолке, а отверстия вытяжной вентиляции - в полу или нижней части стен. В "чистом" помещении или на "чистом" участке с горизонтальным ламинарным потоком фильтры приточной и отверстия вытяжной вентиляции должны располагаться на всей поверхности противоположных стен.

4.3.5. "Чистые" камеры должны отвечать следующим требованиям:

-направляющие потоки панели, колпак и рабочие поверхности должны быть изготовлены из гладкого и прочного материала;

-фильтры предварительной очистки должны быть одноразовыми или из материала, позволяющего тщательно очищать их и использовать вновь;

-конечная фильтрация должна осуществляться через предварительно испытанные и герметично установленные фильтры тонкой очистки;

-скорость ламинарного потока должна быть в пределах 0,45 м/с +- 20%.

Работа установок ламинарного потока стерильного воздуха должна постоянно контролироваться согласно соответствующей инструкции и графику проверок.

4.3.6. При необходимости производственные помещения должны быть оборудованы системой кондиционирования приточного воздуха, которая должна:

-обеспечивать соответствующую степень очистки воздуха от механических частиц и микроорганизмов;

-автоматически регулировать климатические параметры (температуру и относительную влажность воздуха) для создания наиболее благоприятных условий для технологического процесса и обслуживающего персонала;

-иметь высокую аэродинамическую устойчивость для поддержания оптимального распределения давления

и других параметров воздуха в здании и его отдельных помещениях;

- исключить возникновение статического электричества и связанного с ним накопления пыли;
- характеризоваться низким уровнем шума во время работы;
- конструироваться с использованием материалов и антикоррозионных покрытий, стойких к дезинфицирующим средствам, и непылящих.

4.3.7. Каждое здание должно иметь систему обеспечения сжатым воздухом, а при необходимости - азотом или другим инертным газом, а также технологическую систему распределения их по всем помещениям, где это необходимо.

Воздух, подаваемый от компрессоров без масла, не должен иметь примесей или паров масла.

Для предотвращения конденсации водяного пара в трубопроводах сжатый воздух и азот должны быть обезвожены.

4.4. Освещение

4.4.1. Электроснабжение и электрическое освещение производственных зданий следует проектировать в соответствии со строительными нормами и правилами и другими действующими нормативными документами.

4.4.2. Все производственные, санитарно-бытовые помещения и помещения для хранения, а особенно те, где осуществляется визуальный контроль, должны быть обеспечены надлежащим освещением с интенсивностью света, достаточной для создания нормальных условий труда.

4.4.3. В "чистых" помещениях осветительные приборы должны:

- иметь конструкцию, не допускающую накопление пыли и облегчающую уборку;
- быть закрытыми, что необходимо для предотвращения разброса осколков в случае поломки.

4.5. Водоснабжение. Канализация. Сточные воды

4.5.1. Проектирование систем внутреннего водоснабжения, канализации и внутренних водостоков в производственных зданиях следует выполнять в соответствии со строительными нормами и правилами, другими действующими нормативными документами и настоящим документом.

4.5.2. В системе водоснабжения в трубопроводы при необходимости ставятся фильтры.

4.5.3. В местах пересечения различных систем должно использоваться устройство, предотвращающее обратный поток жидкостей.

4.5.4. Трубопроводы системы водоснабжения и подачи газов должны:

- быть изготовлены из нержавеющей стали или других коррозионностойких материалов с учетом возможности их стерилизации паром;
- быть четко промаркированы с указанием их содержимого, а в случае необходимости, кроме того, направления движения потока;
- иметь надежные соединения или соединительные устройства (переходники, адапторы), особенно для некоторых газов и жидкостей.

Трубопроводы системы водоснабжения, кроме того, должны:

- иметь наклон вниз для полного стекания жидкости;
- не содержать участков, в которых может застаиваться вода (У-образные изгибы, "тупики", плохо сконструированные вентили).

4.5.5. Для мойки материалов первичной упаковки и оборудования должна использоваться питьевая вода или вода очищенная.

4.5.6. Для приготовления нестерильных лекарственных средств, последнего ополаскивания материалов первичной упаковки, оборудования и поверхностей, контактирующих с нестерильными лекарственными средствами и полупродуктами, должна использоваться вода очищенная.

4.5.7. Для приготовления стерильных лекарственных средств, последнего ополаскивания материалов первичной упаковки, оборудования и поверхностей, контактирующих со стерильными лекарственными средствами, должна использоваться вода для инъекций.

4.5.8. Оборудование, применяемое для получения воды очищенной и воды для инъекций, должно монтироваться и эксплуатироваться таким образом, чтобы обеспечить получение необходимого количества воды требуемого качества. Условия получения, хранения и распределения воды должны препятствовать росту микроорганизмов (преимущественно с помощью постоянной циркуляции при температуре не ниже 80 °С).

4.5.9. Качество воды и подготовка оборудования для ее получения должны регулярно контролироваться в соответствии с инструкциями, в которых должны содержаться данные о допустимом уровне микробного загрязнения и о мерах, которые следует предпринимать при его превышении.

4.5.10. Системы для стока жидких отходов производства должны быть приспособлены для предотвращения обратного тока жидкостей. Места их прохождения должны быть оборудованы соответствующей вентиляцией.

4.5.11. Системы для стока жидких отходов по возможности должны быть выведены из "чистых" помещений. При невозможности вывода таких систем они должны иметь эффективное приспособление с воздуходувом для очистки, предотвращающее возможный выброс через это приспособление, и устройство для дезинфекции.

4.6. Санитария

4.6.1. Производственные помещения следует содержать в соответствии с правилами санитарного режима в чистоте и надлежащем порядке. Не допускается разведение цветов, скопление мусора, появление насекомых-паразитов и грызунов.

4.6.2. Каждое предприятие должно иметь подробную программу проведения санитарных мероприятий, устанавливающую:

- перечень помещений и оборудования, подлежащих уборке и обработке, методы и периодичность их проведения;

- перечень инвентаря, материалов, моющих и дезинфицирующих средств, применяемых при уборке помещений и обработке оборудования;

- перечень сотрудников, непосредственно выполняющих уборку помещений и обработку оборудования и руководящих их проведением.

Эти инструкции постоянно доводят до сведения соответствующего персонала и включают в программу подготовки и повышения квалификации.

4.6.3. Необходимо выделить помещение для хранения моющих и дезинфицирующих средств, инвентаря и материалов, применяемых при уборке помещений и обработке оборудования.

4.6.4. Необходимо чередование дезинфицирующих средств для предотвращения устойчивых форм микроорганизмов. Желательно использование спороцидных дезинфицирующих средств. Дезинфицирующие растворы должны быть стерильны. Во избежание роста микроорганизмов разбавленные растворы следует хранить ограниченное время в заранее вымытых емкостях. Частично заполненные емкости нельзя доливать свежеприготовленными растворами.

4.6.5. Следует регулярно проводить контроль по соответствующим инструкциям содержания механических частиц и/или микроорганизмов в воздухе классифицируемых производственных помещений и контроль степени микробной контаминации оборудования, поверхностей помещения, рук персонала и технологической одежды.

4.6.6. Работники, занятые в производстве лекарственных средств, соблюдают правила личной и производственной гигиены в соответствии с разделом 3 настоящего документа.

5. Оборудование

5.1. Общие положения

5.1.1. Оборудование, используемое для производства и контроля качества лекарственных средств, должно конструироваться и размещаться так, чтобы максимально облегчить его подготовку к работе, эксплуатацию и обслуживание.

5.1.2. Вид, размер и характеристики оборудования и контрольно-измерительных приборов должны соответствовать проводимым технологическим процессам.

5.1.3. Весы и измерительные приборы, используемые для изготовления лекарственных средств и контроля их качества, периодически должны подвергаться калибровке и поверке общепринятыми методами.

5.1.4. При производстве, упаковке, хранении, транспортировке и контроле качества продукции целесообразно использование компьютерной техники.

5.2. Конструкция оборудования

5.2.1. К конструкции оборудования предъявляются следующие требования:

- поверхности оборудования, соприкасающиеся с исходным сырьем, полупродуктами или готовым продуктом, должны быть гладкими и изготовленными из нетоксичного, стойкого к коррозии материала, который не реагирует с используемым сырьем или материалами и выдерживает обработку дезинфицирующими средствами и/или стерилизацию;

- все детали оборудования, контактирующие с используемыми сырьем, материалами и полупродуктами, должны быть съемными для облегчения их мойки, обработки дезинфицирующими средствами или стерилизации;

- оборудование не должно загрязняться материалами, используемыми для его эксплуатации (например, смазочными веществами) во избежание ухудшения качества и загрязнения готовых продуктов;

- все передающие устройства (транспортеры, цепные передачи, приводы трансмиссии) должны быть закрыты или отгорожены;

- бункеры, емкости и аналогичное оборудование должны быть закрыты.

5.3. Размещение оборудования

5.3.1. Оборудование должно быть размещено таким образом, чтобы:

- оптимизировать потоки исходного сырья, материалов и свести к минимуму перемещение персонала;

- предотвратить возможность загрязнения лекарственных средств в процессе их производства;

- предотвратить риск смешивания разных продуктов или исключения какой-либо из стадий производственного процесса;

- облегчить мойку, обработку, эксплуатацию и обслуживание оборудования.

5.3.2. Неисправное оборудование должно быть удалено из производственных помещений и помещений отдела контроля качества или, в крайнем случае, должно быть отделено и четко соответствующим образом

промаркировано до его удаления из помещения.

5.4. Подготовка к работе и эксплуатация оборудования

5.4.1. Для каждого нового технологического процесса перед его внедрением в производство должна проводиться оценка монтажа и работоспособности оборудования. В случае замены или ремонта оборудования в соответствии с графиками проводится повторная валидация оборудования. Результаты ее проведения должны быть включены в отчет по валидации, а на каждую единицу оборудования должна быть помещена этикетка с указанием дат проведения последней валидации и повторной валидации.

5.4.2. Для облегчения надлежащей эксплуатации следует регулярно, в соответствии с графиками планово-профилактического ремонта, проводить осмотры оборудования, а при необходимости - текущий ремонт.

5.4.3. Подготовка оборудования к работе следует проводить согласно инструкциям по мойке и обработке дезинфицирующими средствами или по его стерилизации.

5.4.4. После обработки оборудования дезинфицирующими средствами или стерилизации рабочих деталей необходимо проводить контроль качества подготовки оборудования к работе в соответствии с инструкциями. Результаты контроля качества подготовки оборудования к работе, а также результаты проведения профилактических осмотров оборудования и текущего ремонта должны быть зафиксированы в специальном журнале.

5.4.5. Оборудование, используемое для производства только одного вида лекарственного средства, должно очищаться таким образом, чтобы не допустить смешивания различных серий продукта.

Оборудование, используемое для производства лекарственных средств нескольких наименований, должно тщательно очищаться до полного отсутствия в промывных водах следов лекарственных веществ, входящих в состав ранее изготовленного лекарственного средства. Перед производством лекарственного средства последующего наименования оборудование должно при необходимости обрабатываться дезинфицирующими средствами или стерилизоваться.

Оборудование, используемое для производства пенициллиновых антибиотиков и высокоактивных, токсичных или летучих веществ, не должно применяться для производства других лекарственных средств во избежание перекрестной контаминации.

5.4.6. Приспособления и материалы, используемые для обработки производственного оборудования, должны выбираться и использоваться таким образом, чтобы они сами не являлись источником загрязнения.

5.5. Требования к оборудованию "чистых" помещений

5.5.1. Оборудование, используемое для работы в "чистых" помещениях, по возможности должно быть сконструировано и размещено таким образом, чтобы его эксплуатацию, обслуживание и ремонт можно было проводить за пределами "чистых" помещений. После завершения работ помещения следует обработать дезинфицирующими средствами.

5.5.2. Оборудование, используемое для работы в асептических условиях, должно иметь регистрирующие устройства для контроля параметров процесса. Необходимо снабжение оборудования устройствами сигнализации, извещающими о неисправности.

6. Процесс производства

6.1. Общие положения

6.1.1. Основной целью фармацевтического производства является изготовление лекарственных веществ и готовых лекарственных средств. При этом используется исходное сырье и вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы.

6.1.2. Неотъемлемой частью системы обеспечения качества готовых продуктов является составленная надлежащим образом документация. Она должна быть связана со всеми разделами настоящих Правил и отражать их основные требования.

6.1.3. Процесс производства должен осуществляться в строгом соответствии с технологическим регламентом, отражающим требования Правил, что обеспечивает получение готовых продуктов надлежащего качества.

6.2. Исходное сырье

6.2.1. Фармацевтические предприятия должны иметь утвержденную в установленном порядке нормативную документацию на исходное сырье, в том числе стандарт предприятия.

6.2.2. На производстве должен быть утвержденный стандарт предприятия, который включает в себя:

- описание сырья с указанием его названия, условного обозначения и/или кода;

- ссылку на имеющуюся нормативную документацию;

- указание возможных поставщиков сырья, с которыми согласованы нормативная документация, объемы и сроки его поставок;

- инструкции по отбору проб и проведению входного контроля;
- требования к качеству, включая дополнительные, с учетом специфики производства;
- надлежащие условия хранения и меры предосторожности при обращении с сырьем;
- срок годности или дату, после которой требуется дополнительная проверка качества.

6.2.3. При получении серии сырья необходимо проверить совпадение сведений в бланке заказа, в накладной и на этикетках поставщика, отсутствие повреждения упаковки и ее чистоту, наличие документов, удостоверяющих качество сырья. Получение каждой серии сырья должно регистрироваться.

6.2.4. Если одновременно было поставлено несколько различных серий одного наименования сырья, каждую серию следует рассматривать отдельно в отношении отбора проб, проведения входного контроля по нормативной документации и выдачи разрешения на использование в производстве.

6.2.5. Полученное сырье подвергается входному контролю согласно действующей документации, для чего от каждой серии сырья отбирают средние пробы. Отбор проб должен проводиться в соответствии с письменной инструкцией в специально оборудованном помещении и с соблюдением условий, исключающих дополнительное загрязнение сырья или другое снижение качества. Желательно, чтобы отбор проб проводился одним уполномоченным сотрудником ОКК под контролем другого.

Любые отклонения от требований нормативной документации, в том числе повреждения упаковки, которые могут повлиять на качество исходного сырья, должны быть зарегистрированы.

6.2.6. Полученное сырье должно быть снабжено этикеткой, содержащей следующую информацию:

-название продукта, условное обозначение и/или код;

-номер серии;

-срок годности или дату, после которой требуется дополнительная проверка качества.

При этом целесообразно использовать цветные этикетки. В процессе прохождения различных стадий контроля и в зависимости от его результатов (например, сырье разрешено к использованию или забраковано) этикетки заменяются.

6.2.7. Сырье должно храниться в помещениях для хранения, изолированных от основного производства. Для предотвращения смешивания и загрязнения сырья необходимо предусмотреть отдельные помещения или участки приема, хранения и выдачи.

При хранении должен быть обеспечен удобный доступ к сырью имеющего полномочия персонала.

6.2.8. При проведении работ с сырьем должны строго соблюдаться существующие нормы санитарии, гигиены и техники безопасности.

6.2.9. Сырье выдается в производство при соответствии его требованиям нормативной документации по разрешению отдела контроля качества. Выдача и баланс запаса сырья должны регистрироваться.

6.2.10. От каждой полученной серии сырья необходимо оставлять образцы в достаточном количестве на случай проведения повторных аналитических проверок и хранить в соответствии с п.2.3.3.

6.2.11. В первую очередь следует использовать имеющие соответствующее разрешение ОКК те серии сырья, которые поступили на предприятие раньше.

6.2.12. Взвешивание и/или отмеривание сырья для использования в производстве должно осуществляться уполномоченным персоналом цеха в соответствии с письменной инструкцией. Перед взвешиванием и/или отмериванием сырья необходимо убедиться, что оно разрешено для использования, а емкости для сырья чистые и соответствующим образом промаркированы. Взвешивание должен проводить один сотрудник под контролем другого.

6.2.13. Во избежание вторичной контаминации должно быть уделено внимание условиям доставки исходного сырья к производственному участку.

6.2.14. Все компоненты, входящие в состав нестерильных лекарственных средств, должны регулярно подвергаться проверке на микробную контаминацию.

6.2.15. Все компоненты, входящие в состав стерильных лекарственных средств, должны регулярно подвергаться проверке на стерильность или микробную контаминацию и при необходимости на пирогенность. Допустимое количество микроорганизмов должно быть указано в стандартах предприятия на каждый вид сырья. При необходимости должно проводиться определение содержания механических включений в исходном сырье.

6.2.16. Забракованное сырье должно быть промаркировано и возвращено поставщику или уничтожено, что должно быть документально оформлено.

6.3. Материалы первичной упаковки

6.3.1. Материалы первичной упаковки, используемые в производстве лекарственных средств, должны:

- обеспечивать защиту лекарственных средств от воздействия неблагоприятных условий внешней среды;
- предохранять от механических воздействий;
- быть удобными для повседневного пользования;
- быть эстетичными по внешнему виду.

6.3.2. Фармацевтические предприятия должны разработать инструкции, охватывающие все аспекты обращения с материалами первичной упаковки (процесс подготовки, использование и методы контроля качества). Их осуществление гарантирует требуемый уровень чистоты материалов первичной упаковки по механическому и микробному загрязнению.

6.3.3. Для изготовления материалов первичной упаковки (ампулы, флаконы, банки, колпачки, пробки и т.д.) должны применяться материалы, не влияющие на стабильность и фармакотерапевтические свойства укупоренных лекарственных средств.

6.3.4. Форма, размеры и допустимые отклонения от размеров материалов первичной упаковки должны отвечать требованиям соответствующих стандартов.

6.3.5. Все материалы первичной упаковки должны соответствовать специально разработанным и утвержденным на предприятии стандартам или инструкциям предприятия и поступать на предприятия от поставщиков в упакованном виде, обеспечивающем их сохранность и предотвращающем возможность вторичного загрязнения на протяжении всего срока хранения.

6.3.6. Упаковочные материалы необходимо хранить в приспособленных для этого помещениях с учетом исключения возможности их смешивания или загрязнения. В первую очередь следует использовать имеющие соответствующее разрешение ОКК те серии упаковочных материалов, которые поступили на предприятие раньше. Старые или устаревшие материалы первичной упаковки следует уничтожать, что должно быть документально оформлено.

6.3.7. При транспортировке подготовленных материалов первичной упаковки из одного помещения в другое должны быть предусмотрены специальные устройства, приспособления или контейнеры, исключающие возможность их вторичного загрязнения или смешивания.

6.3.8. При упаковке лекарственных средств для детей целесообразно использование одноразовых пакетов из пленочных термосвариваемых материалов. Упаковки многоразового использования, содержащие растворы, сиропы и суспензии для приема внутрь, должны комплектоваться средствами дозирования в соответствии с возрастом ребенка. Применение упаковок многоразового использования для сильнодействующих лекарственных средств, предназначенных для детей, недопустимо. Все виды упаковки лекарственных средств для детей должны иметь отличительную маркировку.

6.3.9. Материалы первичной упаковки для инъекционных лекарственных средств (ампулы, флаконы, бутылки, резиновые пробки) должны проверяться на отсутствие механических включений. При производстве инъекционных лекарственных средств, не стерилизуемых в первичной упаковке, кроме того, следует контролировать их стерильность и, при необходимости, пирогенность. Если процесс подготовки материалов первичной упаковки был валидирован, контроль их стерильности и пирогенности может проводиться в отдельных случаях.

6.4. Процесс производства

6.4.1. Технологический процесс должен осуществляться в соответствии с технологическим регламентом с целью обеспечения выпуска готового продукта, соответствующего всем требованиям нормативной документации. Особое внимание следует уделять вопросам модернизации и совершенствования процесса производства.

6.4.2. Операции технологического процесса должны выполняться и контролироваться квалифицированным персоналом с использованием необходимого оборудования и приборов в специально предназначенных для этих целей помещениях.

6.4.3. Все виды обработки и использования сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта, включая приемку, карантин, отбор и анализ проб, хранение, маркировку и упаковку, должны осуществляться и регистрироваться в соответствии с письменными инструкциями и стандартами предприятия. Любые изменения в технологическом процессе должны вводиться и регистрироваться в установленном на предприятии порядке. Любые отклонения в ходе проведения производственных операций должны регистрироваться.

6.4.4. Условия проведения технологического процесса должны обеспечивать:

-создание поточности технологического процесса;
-согласованность, безопасность и безаварийность работы всего технологического оборудования и оптимальную его загрузку;

-исключение или сведение к минимуму контактов работающего персонала с сырьем, вспомогательными материалами, материалами первичной упаковки и готовым продуктом в процессе обслуживания оборудования и при выполнении производственных операций;

-строгое документирование всех стадий технологического процесса, включая составление материального баланса;

переработку образующихся отходов;

-автоматизацию и компьютеризацию технологических процессов, механизацию вспомогательных и погрузочно-разгрузочных работ.

6.4.5. Добавление взвешенного и/или отмеренного сырья при получении каждой серии продукта должно осуществляться уполномоченным персоналом цеха в соответствии с письменной инструкцией. Добавление сырья должен проводить один сотрудник под контролем другого. Расчетные количества загружаемых компонентов должны обеспечить содержание в готовом продукте не менее 100% указанного на этикетке количества действующего вещества.

6.4.6. Требования к допустимым срокам и условиям хранения полупродуктов должны быть установлены и отражены в технологических регламентах или другой производственной документации.

6.4.7. Особое внимание следует уделять процессу производства стерильных лекарственных средств, для подготовки которого необходимо выполнять комплекс мероприятий, описанных в соответствующих разделах настоящего документа (подготовка помещений, вентиляционного воздуха, оборудования, персонала к работе).

6.4.8. При производстве лекарственных средств применяют следующие методы стерилизации:

-термический (паровой или воздушный);

-стерилизующая фильтрация;

- химический (газовый);
- радиационный.

При выборе метода и режима стерилизации необходимо учитывать свойства, объем, массу стерилизуемых веществ или материалов и их микробную контаминацию до стерилизации. Для всех термостабильных веществ метод тепловой стерилизации является предпочтительным.

Контроль эффективности процесса стерилизации осуществляется с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических индикаторов. Процесс стерилизации должен быть валидирован.

В случае применения метода стерилизующей фильтрации она должна выполняться как можно ближе к моменту и месту розлива. Фильтрующий материал не должен влиять на продукт. Применение фильтров, содержащих асбест, разрешается в исключительных случаях при обязательном использовании конечного мембранного фильтра с размером пор не более 0,22 мкм. Целостность фильтра и герметичность собранной установки должны проверяться соответствующими методами перед началом и по окончании фильтрации.

6.4.9. Организация и проведение технологического процесса должны исключать возможность смешивания простерилизованного и еще не стерилизованного продукта. В этом случае следует использовать стерилизационное оборудование, вход и выход которого находятся в отдельных и не сообщающихся помещениях.

6.5. Маркировка и вторичная упаковка

6.5.1. На предприятии должны иметься инструкции, отражающие правила приемки и идентификации упаковочных и маркировочных материалов, проверки рабочих мест и оборудования, порядок работы при упаковке и маркировке.

6.5.2. Готовый продукт должен иметь четкую маркировку. Содержание маркировки и оформление надписей должны соответствовать требованиям, установленным действующей нормативной документацией на конкретные виды лекарственных средств. В маркировке продуктов целесообразно использовать кодирование, облегчающее автоматизированную идентификацию.

6.5.3. Маркировка может быть выполнена в виде специальных этикеток или нанесена непосредственно на первичную упаковку.

6.5.4. Изготовление этикеток и других печатных материалов должно быть организовано таким образом, чтобы избежать возможности их смешивания и/или перепутывания.

6.5.5. Этикетки и другие печатные материалы для маркировки и упаковки должны храниться в контейнерах в помещениях для хранения. Этикетки и другие маркировочные материалы, предназначенные для каждого наименования и дозы готового лекарственного средства, должны храниться отдельно. Их выдача в производство может быть разрешена только при наличии соответствующего письменного распоряжения.

6.5.6. Транспортирование этикеток из помещения для хранения к линии маркировки и упаковки должно быть организовано так, чтобы гарантировать невозможность их подделки, смешивания или перепутывания с этикетками, предназначенными для маркировки других лекарственных средств, сырья или вспомогательных материалов.

6.5.7. Устаревшие и вышедшие из употребления этикетки, маркировочные и упаковочные материалы, а также неиспользованные этикетки с проставленными на них номером серии или другими данными подлежат уничтожению, что должно быть документально оформлено.

6.5.8. Для обеспечения сохранности при транспортировке готовые лекарственные средства должны быть дополнительно упакованы во вторичную и групповую тару в соответствии с действующей нормативной документацией.

6.5.9. Маркировка вторичной упаковки должна отвечать требованиям действующей нормативной документации. Кроме того, она должна содержать указание о количестве первичных упаковок в одной коробке.

6.5.10. Маркировка групповой упаковки должна отвечать требованиям действующей нормативной документации с учетом маркировки вторичной упаковки.

6.5.11. Перед отправкой готового продукта с территории предприятия специально выделенным для этих целей персоналом должны быть проверены соответствие маркировки вторичной и групповой упаковки.

6.5.12. Транспортирование лекарственных средств, упакованных в групповую тару, должно осуществляться в закрытых транспортных средствах в соответствии с требованиями действующей нормативной документации и правилами, действующими на соответствующем виде транспорта.

6.6. Готовые продукты

6.6.1. Контроль качества готовых лекарственных средств должен осуществляться в соответствии с разделом 2.3.

6.6.2. Готовые лекарственные средства до получения разрешения на их реализацию должны храниться на карантине при условиях, установленных производителем и обеспечивающих их сохранность.

6.6.3. При необходимости должны быть указаны требования к срокам периодических осмотров хранимого продукта, способу укладки, а также специальные требования к хранению ядовитых и сильнодействующих (список А и В), огнеопасных, взрывоопасных продуктов и продуктов с ограниченным сроком хранения.

6.6.4. После выдачи разрешения на реализацию готовые лекарственные средства также должны храниться при условиях, установленных изготовителем и обеспечивающих их сохранность.

6.6.5. На каждое готовое лекарственное средство на предприятии следует вести досье, в котором должны

быть собраны: материалы, касающиеся разработки препарата, включая разрешение на медицинское применение, а также внедрения его на данном производстве; дополнительные требования к сырью, вспомогательным, упаковочным и маркировочным материалам, полупродуктам и готовому продукту; краткая характеристика процесса получения каждой производственной серии с указанием даты, возможных производственных ошибок и их устранения; документация по реализации готового лекарственного средства, включая возможные рекламации.

6.7. Остатки продукта, возвращение и переработка брака

6.7.1. Использование остатков продукта от серии посредством включения их в последующие серии должно проводиться в исключительных случаях на основе соответствующего письменного разрешения ОКК. Предельное количество остаточного продукта, добавляемого к последующей серии, должно быть четко регламентировано.

6.7.2. Серии продукта, содержащие остатки от предыдущих серий, могут быть разрешены к выпуску только при наличии разрешений на выпуск серий, из которых образовались эти остатки. Использование остатков, способных оказать отрицательное воздействие на качество продукта, недопустимо.

6.7.3. Забракованный продукт должен быть зарегистрирован, промаркирован и передан на карантин, не допускающий его использование в процессе производства вплоть до принятия решения ОКК о возможности утилизации брака.

6.7.4. Переработка забракованного продукта допускается ОКК лишь при условии, что в результате переработки будет получен продукт, полностью удовлетворяющий всем требованиям нормативной документации. В противном случае забракованный продукт подлежит уничтожению. Уничтожение должно быть осуществлено в соответствии с письменной инструкцией и документально оформлено.

6.8. Отходы

6.8.1. Необходимо обеспечить правильное и безопасное хранение отходов производства, подлежащих уничтожению, и мусора. Их следует помещать в специальные промаркированные емкости. Токсические вещества и горючие материалы следует хранить в пригодных для этих целей, промаркированных, закрытых емкостях. Емкости с отходами следует ежедневно выносить в специально отведенные места вне производственных зданий, а их содержимое следует регулярно вывозить на переработку или утилизацию.

6.8.2. Жидкие отходы не разрешается хранить в зданиях. Они должны быть собраны в специальные приемники для последующего удаления из зданий по трубопроводам. Удаление их должно быть безопасным и проводиться регулярно через небольшие промежутки времени при соблюдении необходимых санитарно-гигиенических условий.

6.8.3. На предприятии должны быть созданы условия для предотвращения хищений подлежащих уничтожению вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, исходного сырья и забракованной продукции.

6.9. Контроль процесса производства

6.9.1. С целью предотвращения выпуска готового продукта, не соответствующего требованиям нормативной документации, должен проводиться постадийный контроль процесса производства, который осуществляется сотрудниками цеховой лаборатории (регулярно) и отдела контроля качества (периодически) в соответствии с действующими отраслевыми документами, технологическими регламентами и письменными инструкциями. Периодичность проверок определяется руководством предприятия и отдела контроля качества применительно к данному продукту и процессу производства.

6.9.2. В ходе постадийного контроля проверяется:

- соответствие используемых сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и полупродуктов требованиям нормативной документации;
- санитарное состояние цехов, рабочих мест и оборудования;
- выполнение регламентированных технологических операций и соблюдение технологических режимов работы.

Результаты постадийного контроля отражаются в соответствующих журналах и в досье на препарат. При обнаружении отклонений от режимов и норм технологического процесса должны быть выявлены причины и приняты меры по их ликвидации, что должно быть документально оформлено и внесено в досье.

6.10. Документация

6.10.1. Документация должна быть тщательно разработана, составлена, проверена, утверждена и распределена. Она должна отвечать соответствующим положениям производства и реализации готового продукта.

6.10.2. Все документы должны быть утверждены и подписаны с указанием даты компетентными и правомочными лицами. Любое исправление записи в документах должно быть завизировано ответственным лицом, а причина исправления, при необходимости, должна быть отражена в досье на препарат.

6.10.3. Содержание документов должно быть однозначным и не иметь двойного толкования. Они должны быть доступными и легко контролируемыми. Копии документов должны быть четкими и разборчивыми.

6.10.4. Отдельные документы относительно производства каждого продукта должны регулярно пересматриваться с указанием даты пересмотра. Если документ был пересмотрен, необходимо исключить ошибочное применение старой редакции.

6.10.5. Документы не должны быть рукописными. Однако, если в них необходимо внести какие-либо данные, записи могут быть сделаны от руки, при условии их визирования правомочным сотрудником. Записи должны быть однозначными, разборчивыми, четкими и нестираемыми.

6.10.6. Данные могут быть записаны при помощи систем электронной обработки информации (компьютеров), фотографическим или иным надежным способом. Инструкции, относящиеся к используемой системе записи, должны быть доступны, а правильность записей должна контролироваться ответственными лицами. Если документацию ведут с использованием компьютеров, только правомочные сотрудники могут вводить данные в компьютер или изменять их.

Изменения в записях или их уничтожение должны быть запротоколированы. Доступ к информации должен быть защищен паролем (кодом) или иным способом, а ввод основных данных должен подвергаться независимому контролю. Записи, хранящиеся в электронной памяти, должны быть дополнительно защищены переносом на магнитную ленту, микрофильм, бумагу или другими способами.

6.10.7. Записи, отражающие все стадии производственного процесса или проведения контрольных испытаний, должны выполняться одновременно с проведением процесса производства или контроля. Все регистрационные записи должны храниться в течение определенного периода времени, но не менее 1 года после окончания срока годности лекарственного средства.

6.10.8. Основными документами, которые должны использоваться в процессе производства, являются:

- технологические регламенты;
- инструкции;
- производственные регистрационные записи;
- аналитические методики, спецификации качества и другие стандарты предприятия.

6.10.9. В соответствии с утвержденными технологическими регламентами процесс производства каждого лекарственного средства должен быть описан специальными инструкциями. Эти инструкции должны содержать как минимум следующие данные:

- название, вид лекарственной формы и дозировку лекарственного средства;
- подлинность, количество и качество каждого вида исходного сырья, используемого в производстве на всех стадиях;
- описание операций по производству и хранению полупродуктов и готовых лекарственных средств;
- теоретический выход готового продукта на различных стадиях производства и допустимые пределы фактического выхода;
- описание способов упаковки и маркировки лекарственного средства;
- описание необходимых контрольных анализов, которые следует проводить на каждой стадии производства, и название подразделений, осуществляющих контроль.

6.10.10. Производственные регистрационные записи (отчет о серии, маршрутные карты и др.) должны содержать следующую информацию обо всех этапах производства и контроля каждой серии лекарственных средств, показывая, что серия была изготовлена и проанализирована в соответствии с технологическим регламентом и письменными инструкциями:

- название фармацевтического предприятия;
- название и дозировку лекарственного средства;
- дату изготовления серии;
- полную химическую формулу активного вещества;
- номер серии (или контрольный номер анализа) каждого компонента, используемого при изготовлении лекарственного средства;
- фактический выход готового продукта на различных стадиях производства по отношению к теоретическому выходу;
- должным образом составленную и подписанную регистрационную запись последовательных этапов производства, принятых мер предосторожности и специальных мер, которые принимались при изготовлении данной серии лекарственного средства;
- регистрационные записи всех проведенных во время изготовления лекарственных средств анализов и полученных результатов;
- образец этикетки, пачки, инструкции, используемых для данной серии;
- номер серии материалов первичной упаковки;
- подпись специалиста, осуществляющего контроль проведения технологических операций, и дата проставления подписи;
- паспорт (сертификат качества), свидетельствующий о соответствии серии лекарственного средства действующей нормативной документации;
- указание по переработке или ликвидации забракованной серии лекарственного средства.

7. Валидация

7.1. Валидация заключается в документированном подтверждении соответствия оборудования, условий

производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации.

7.2. Основными элементами валидации являются:

- оценка монтажа и работоспособности основного технологического и вспомогательного оборудования, в том числе компьютерных систем;
- оценка условий и параметров технологического процесса;
- оценка предела возможного отклонения в ведении процесса;
- оценка методов анализа;
- составление протоколов и отчета, аттестующих технологический процесс.

7.3. Валидация должна проводиться для:

- каждого нового технологического процесса перед его внедрением в производство;
- существующих процессов производства стерильных лекарственных средств (валидация технологического процесса и оборудования);

7.4. Повторная валидация (ревалидация) проводится в случаях:

- изменения нормативной документации на готовое лекарственное средство, сырье, вспомогательные, упаковочные или маркировочные материалы;
- изменения технологической документации;
- замены или ремонта оборудования;
- переоборудования производственных помещений и/или вспомогательных систем (отопительной, вентиляционной, кондиционирования и др.);
- выявления нерегламентированных отклонений при проведении технологического процесса;
- плановой валидации с учетом соответствующих графиков.

7.5. На фармацевтическом предприятии должен быть определен сотрудник, ответственный за проведение валидации, который формирует рабочую группу и назначает ее руководителя. Руководитель рабочей группы составляет план проведения валидации с максимальным учетом накопленной ранее информации. План должен быть согласован всеми заинтересованными подразделениями (проектные, конструкторские, научно-исследовательские, производственные, по контролю за качеством) и утвержден сотрудником, ответственным за проведение валидации.

7.6. Рабочая группа и представители заинтересованных подразделений, выполняющие работу по валидации, несут ответственность за ее проведение в соответствии с планом.

7.7. Персонал, привлекаемый к работе по проведению валидации, проходит соответствующее обучение (инструктаж).

7.8. Отчет о проведении валидации должен содержать:

- цель;
- исходную информацию;
- сведения о калибровке измерительных средств;
- протоколы полученных результатов по проверке соответствия монтажа, работоспособности оборудования и условий и параметров технологического процесса спецификациям и нормативной документации;
- анализ полученных результатов, предложения и выводы;
- требования по проведению повторной проверки.

7.9. На основании полученных результатов руководитель рабочей группы составляет отчет о проведении валидации. Сотрудник, ответственный за проведение валидации, утверждает отчет и выдает заключение о соответствии объекта (оборудование, технологический процесс и т.д.) требованиям нормативной и/или технологической документации.

8. Рекламации и отзыв продуктов с рынка

8.1. Общие положения

8.1.1. Все рекламации и другая информация относительно некачественных лекарственных веществ и готовых лекарственных средств (продукт) должны тщательно рассматриваться в соответствии с письменными инструкциями.

8.1.2. На фармацевтическом предприятии должна быть разработана система быстрого и эффективного отзыва с рынка лекарственных веществ и готовых лекарственных средств с предполагаемыми или доказанными дефектами качества.

8.2. Рекламации

8.2.1. На фармацевтическом предприятии должен быть определен сотрудник, ответственный за рассмотрение рекламаций и принимающий решение о подлежащих осуществлению мероприятиях.

Он должен иметь возможность привлекать к работе необходимое количество сотрудников. Если этот сотрудник не является руководящим сотрудником или ответственным специалистом (п.3.2.1.), то он должен довести до сведения последних каждую рекламацию, ход ее расследования или отзыв с рынка лекарственных веществ или готовых лекарственных средств.

8.2.2. На предприятии должны иметься письменные инструкции с указанием мер, которые следует

предпринять в случае получения рекламаций, включая, при необходимости, отзыв продукта с рынка.

8.2.3. Каждая рекламация относительно некачественного продукта должна быть подробно зафиксирована и тщательно изучена с участием руководителя отдела контроля качества.

8.2.4. При обнаружении серии некачественных лекарственных веществ или готовых лекарственных средств необходимо рассмотреть вопрос о проведении контроля качества других серий этого же продукта.

8.2.5. Все решения и меры, принятые как результат рекламации, должны быть зафиксированы и отражены в соответствующих производственных регистрационных записях и в досье на препарат.

8.2.6. Записи о рекламациях регулярно должны анализироваться относительно возможности брака в связи с неустраненными проблемами производства.

8.3. Отзыв продуктов с рынка

8.3.1. На фармацевтическом предприятии должен быть определен сотрудник, ответственный за сбор и учет отзывов с рынка лекарственных веществ и готовых лекарственных средств. Он имеет возможность привлекать к работе необходимое количество сотрудников для безотлагательного рассмотрения всех аспектов отзыва продуктов с рынка. Этот сотрудник, как правило, независим от руководителя по реализации продукции. Если этот сотрудник не является руководящим сотрудником или ответственным специалистом (п.3.2.1.), то он доводит до сведения последнюю информацию о каждом случае отзыва продукта с рынка.

8.3.2. На предприятии должны иметься письменные, регулярно проверяемые и пересматриваемые инструкции для того, чтобы быть готовыми к возможному отзыву продукта с рынка.

8.3.3. Отзыв лекарственных веществ и готовых лекарственных средств должен осуществляться как можно быстрее, по крайней мере на уровне больниц и аптек.

8.3.4. Протоколы реализации продукции должны храниться у сотрудника, ответственного за отзыв продукта с рынка, и должны содержать достаточную информацию о реализации лекарственных веществ и готовых лекарственных средств потребителю.

8.3.5. Отозванные продукты должны быть промаркированы и храниться в отдельном помещении, исключающем возможность их хищения или использования до принятия компетентного решения.

8.3.6. Осуществление отзыва продукта с рынка должно быть зафиксировано и отражено в соответствующих производственных регистрационных записях. Кроме того, должен быть составлен отчет, содержащий баланс между поставленными для реализации и полученными обратно количествами продукта. Отчет и производственные регистрационные записи должны быть включены в досье на препарат.

9. Самоинспекция

9.1. Общие положения

Целью самоинспекции является оценка производителем соответствия его фармацевтического производства всем аспектам настоящих Правил. Программа проведения самоинспекции должна быть поставлена таким образом, чтобы выявить любые недостатки в выполнении Правил и рекомендовать мероприятия, необходимые для их устранения. Самоинспекция должна проводиться по плану и, кроме того, может быть проведена дополнительно, например, в случае отзыва продукта с рынка. Проведение самоинспекции должно быть запротоколировано.

9.2. Проведение самоинспекции

9.2.1. На предприятии формируется группа по проведению самоинспекции. Членами группы могут быть как сотрудники предприятия, являющиеся высококвалифицированными специалистами в своей области и хорошо знающие Правила, так и независимые эксперты.

9.2.2. На предприятии должны иметься письменные инструкции по проведению самоинспекции. Они должны включать следующие основные вопросы:

- персонал;
- помещения, включая помещения для подготовки персонала;
- эксплуатация зданий и оборудования;
- хранение сырья и готовых продуктов;
- контроль производства и постадийный контроль;
- контроль поступления, хранения и использования упаковочных и маркировочных материалов;
- контроль качества;
- документация;
- санитария и гигиена;
- программы по проведению валидации и ревалидации;
- калибровка инструментов и измерительных приборов;
- процедура отзыва продуктов с рынка;
- порядок рассмотрения рекламаций;
- результаты проведения предыдущих самоинспекций и принятые меры.

9.2.3. Частота проведения самоинспекций должна определяться самим фармацевтическим предприятием.

9.2.4. После окончания проведения самоинспекции должен быть составлен отчет, включающий результаты проведения самоинспекции, их оценку, заключение и рекомендации. Выполнение рекомендаций должно быть зафиксировано в производственных регистрационных записях. Отчет и производственные регистрационные записи должны быть включены в досье на препарат.

* (1) Сборник законодательства Российской Федерации, 1998, N 26, ст.3006; 2000, N 2, ст.126.

* (2) Лабораторный регламент утверждается руководителем организации - разработчика нового лекарственного средства.

* (3) Опытнo-промышленный регламент на новые лекарственные средства утверждается руководителем организации-разработчика и руководителем промышленного предприятия и направляется на согласование в Минздрав России.

* (4) Промышленный регламент утверждается руководителем промышленного предприятия и направляется на согласование в Минздрав России.

Приложение А 1

Классификация помещений производства лекарственных средств

Класс чистоты помещений или зон	Максимально допустимое количество частиц в 1 м3 воздуха размером, мкм				Макс. допустимое кол. Жизнеспособных Микроорганизмов в 1 м3 воздуха
	>=0,5	>= 5	>=0,5	>=5	
	Оснащенное состояние (*2)		Функционирующее состояние		
A	3500	0	3500	0	менее 1
B (*1)	3500	0	350000	2000	10
C (*1)	350000	2000	3500000	20000	100 (*4)
D (*1)	500000	20000	не определено (*3)		200-500 (*4), (*5)

Примечания:

(*1) Для зон или помещений классов чистоты А, В и С система снабжения воздухом должна иметь соответствующие фильтры, например, фильтры HEPA. Для достижения классов чистоты В, С и D необходима кратность воздухообмена, учитывающая размер помещения, находящееся в нем оборудование и персонал.

(*2) Значения максимально допустимого числа частиц в оснащенном состоянии примерно соответствуют классификациям по Федеральному стандарту США 209 Е, стандартов ISO, ГОСТа Р 50766-95 и РД 64-125-91 следующим образом:

А и В - класс 100; М 3,5 ISO 5; P5(100); 1 (в РД 64-125-91 класс В отсутствовал)

С - класс 10000; М 5,5 ISO 7; P7(10000); 2

Д - класс 100000; М 6,5 ISO 8; P8(100000); 3

(*3) Требования и нормы зависят от вида готового продукта и характера выполняемых операций.

(*4) Производство нестерильных лекарственных средств должно осуществляться в помещениях классов чистоты С и D. При этом предусматривается нормирование содержания жизнеспособных микроорганизмов в воздухе. Нормирование содержания механических частиц, как правило, не предусматривается.

(*5) В помещениях класса чистоты D производства стерильных лекарственных средств допускается не более 200 жизнеспособных микроорганизмов в 1 м3 воздуха, в помещениях класса чистоты D производства нестерильных лекарственных средств - не более 500.

Рекомендации при работе по контракту при производстве или анализе лекарственных средств

1.1 Общие положения

1.1.1. При производстве и анализе лекарственных веществ и готовых лекарственных средств (продукты) по контракту во избежание недоразумений, которые могли бы привести к их неудовлетворительному качеству, должны быть точно в письменном виде определены цели работы и обязанности каждой из Сторон.

1.1.2. Контракт должен давать Заказчику возможность ознакомления с условиями производства, методами

анализа, используемыми оборудованием и приборами и контроля за ними.

1.1.3. В случае проведения анализа по контракту окончательное разрешение на выпуск продукта должен давать уполномоченный персонал Заказчика.

1.1.4. В контракте должно быть четко указано, каким образом уполномоченный персонал, выдающий разрешение на выпуск каждой серии продукта для реализации (паспорт), несет ответственность за свою деятельность.

1.2. Заказчик

1.2.1. Заказчик несет ответственность за компетентность Исполнителя заказа по выполнению необходимой работы или проведению анализов.

1.2.2. Заказчик должен предоставить Исполнителю заказа всю необходимую информацию для того, чтобы последний мог правильно и в соответствии с существующей документацией выполнить указанные в контракте работы. Заказчик должен нести ответственность за полную информацию Исполнителя заказа по вопросам, связанным с продуктом, условиями работы или проведением анализов, которые могли бы представлять опасность для персонала, оборудования, помещений, других веществ или продуктов.

1.3. Исполнитель заказа

1.3.1. Исполнитель заказа должен иметь необходимые знания и опыт работы, а также располагать требуемыми помещениями, оборудованием и компетентным персоналом для удовлетворительного выполнения порученной ему заказчиком работы. Контракт на производство может быть заключен только с изготовителем, имеющим лицензию.

1.3.2. Исполнитель заказа не должен передавать порученную ему работу третьей Стороне без предварительной оценки и одобрения заказчиком. Договоренности между Исполнителем заказа и третьей Стороной должны гарантировать, что полная информация по изготовлению и анализу продукта имеется как у первоначального Заказчика, так и у Исполнителя заказа.

1.3.3. Исполнитель заказа должен гарантировать, что все поставленное ему сырье, вспомогательные и упаковочные материалы, полупродукты и продукты отвечают требованиям соответствующей нормативной документации и пригодны для предусмотренных целей.

1.3.4. Исполнитель заказа не должен предпринимать никаких действий, которые могли бы неблагоприятно повлиять на качество изготовленного и/или анализируемого продукта.

1.4. Контракт

1.4.1. Между Заказчиком и Исполнителем должен быть заключен контракт, в котором конкретно устанавливаются их обязанности в отношении производства и контроля. Технические стороны контракта должны быть сформулированы компетентными сотрудниками, хорошо разбирающимися в технологии, аналитике и в ОСТе 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)".

1.4.2. В контракте должно быть точно определено, каким образом компетентный сотрудник, выдающий разрешение на реализацию серии продукта, гарантирует, что каждая серия изготавливалась и контролировалась в соответствии с требованиями технологической и нормативной документации.

1.4.3. В контракте должно быть четко записано, кто является ответственным за приобретение и испытание сырья, вспомогательных и упаковочных материалов, полупродуктов и выпуск продуктов, за осуществление производства и контроля качества, включая контроль процесса производства, а также кто ответственен за отбор проб и проведение анализов. В случае контракта на проведение анализов в нем должно быть указано, разрешается ли Исполнителю заказа проводить отбор проб в помещениях изготовителя.

1.4.4. Производственные регистрационные записи и стандартные образцы должны храниться у Заказчика или находиться в его распоряжении. Все записи, относящиеся к оценке качества продукта, в случае рекламации или наличия предполагаемого дефекта, должны быть доступными и включены в производственные регистрационные записи Заказчика и в досье на препарат.

1.4.5. Контракт должен предусматривать порядок переработки или любого другого использования забракованной продукции. Он также должен содержать информацию по анализу и установлению брака лекарственных веществ и/или готовых лекарственных средств.

Библиографические данные

1. РД 64-125-91 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)". М., Минмедпром СССР, 1991.

2. МУ 42-51-1-93 - МУ 42-51-26-93 "Организация и контроль производства лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства" М., МЗ РФ, 1993.

3. РДИ 64-28-84 - РДИ 64-31-84 "Сборник руководящих нормативных документов (инструкций) по предупреждению микробной обсемененности нестерильных лекарственных средств в процессе их производства, хранения и транспортировки". М., Минмедпром СССР, 1984.

4. РДИ 64-029-87 Инструкция "Классификация помещений для производства нестерильных лекарственных средств по содержанию микроорганизмов в воздухе". М., Минмедбиопром СССР, 1987.
5. СП 3.3.2.015-94. Санитарные правила "Производство и контроль медицинских иммунологических препаратов для обеспечения их качества". М., Госкомсанэпиднадзор России, 1994.
6. Методические рекомендации МУ 44-116. "Асептическое производство иммунобиологических препаратов". М., Минздрав РФ, 1997.
7. ВСН 64-064-88 "Инструкция по строительному проектированию предприятий медицинской и микробиологической промышленности". М., Минмедбиопром СССР, 1988.
8. РДП 64-090-90 "Проектирование отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха чистых производств медицинских изделий из полимерных материалов". М., Минмедпром СССР, 1990.
9. ГОСТ 12.1.005-88. "Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны".
10. ГОСТ Р 50766-95 "Помещения чистые. Классификация. Методы аттестации. Основные требования". М., Госстандарт России, 1995.
11. МУ 3.3.2.056-96 "Определение класса чистоты производственных помещений и рабочих мест". М., Госкомсанэпиднадзор России, 1996.
12. ГОСТ 25991-83 "Боксы и кабины пылезащитные с ламинарным потоком воздуха".
13. Federal Standard USP 209E "Airborne particulate cleanliness classes in cleanrooms and clean zones". September 11, 1992.
14. Система разработки и постановки продукции на производство. Терминология. М., Стандарт, 1985.
15. ОСТ 42-505-96 "Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения".
16. ОСТ 42-506-96 "Порядок разработки, согласования и утверждения нормативной документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье".
17. ОСТ 42-507-96 "Порядок организации работ по созданию и промышленному освоению новых лекарственных средств. Основные положения".
18. ГОСТ 2874-82 "Вода питьевая. Гигиенические требования и контроль за качеством".
19. ФС 42-2619-97 "Вода очищенная".
20. ФС 42-2620-97 "Вода для инъекций".
21. ОСТ 42-504-96 "Контроль качества лекарственных средств на промышленных предприятиях и в организациях. Основные положения".
22. Положение об отделе технического контроля предприятия, комбината, производственного, научно-производственного объединения Минмедбиопрома СССР (Утверждено приказом Минмедбиопрома СССР от 17.12.86 г. N 967).
23. Государственная Фармакопея СССР XI издания, вып. 1-2, М., 1987, 1989.
24. Шилова С.В., Пузакова С.М., Назаров А.Д., Никульшина Н.И., Граковская Л.К. "Организация производства лекарственных средств с учетом правил GMP". Хим.-фарм. производство. Обзорная информация, вып.2, М., ВНИИСЭНТИЮ, Минмедпром СССР, 1990, с.1-26.
25. Мотина Г.Л., Калинина Н.М., Тарасова Т.М. "Система подготовки воздуха для "чистых" помещений в фармацевтической промышленности". Процессы и аппараты хим-фарм производств, вып.7, М., ВНИИСЭНТИ, Минмедпром СССР, 1992.
26. Граковская Л.К., Шилова С.В., Пузакова С.М., Мотина Г.Л., Плетень А.П. "Значение правил GMP для развития фармацевтической промышленности России". Ж. Технология чистоты., М., 1993, N 2, с.12-14.
27. Шилова С.В., Пузакова С.М., Граковская Л.К., "Валидация как первый этап сертификации фармацевтических производств". В сб. докладов 4-ой конференции АСИНКОМ. Июнь 1994, С.-П., с.41 - 47.
28. Шилова С.В., Пузакова С.М. "Требования к персоналу и подготовка его к работе в "чистых" производственных помещениях при производстве готовых лекарственных средств". Ж. Технология чистоты, М., 1995, N 1, с.16 - 19.
29. РД 64-126-91 "Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)". М., Минмедпром СССР, 1991.
30. Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing or holding of drugs. Current good manufacturing practice pharmaceutical.- Code of Federal Regulations. Vol.21. Part 210, 211, p.81-100 - Washington, 1992.
31. Guide to good pharmaceutical manufacturing practice. London, 1983.
32. Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community. Commission of the European Communities. 1992.
33. Manufacture of sterile medicinal products. Annex I to the EU Guide to GMP. 1996.
34. Guide to good manufacturing practice for pharmaceutical products. Convention for the Mutual Recognition of Inspection in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products (PIC), (PH 5./89), 1989.
35. ASEAN good manufacturing practices guidelines, 3rd ed. Association of South East Asian Nations. 1996.
36. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. WHO Technical Report Series N 823. 1992.
37. Pharma-Betriebs-Verordnung. Grundregeln für die Herstellung von Arzneimitteln (GMP). Kommentar. Stuttgart, 1988.
38. "Pharmaceutical Process Validation". Edited by B.T. Loftus, R.A. Nash. Marel Dekker, Inc. N-Y - Basel, 1984.
39. ISO 9000-9004 standards for quality systems. International Organization for Standardization. 1987-1990.
40. МВ 64О-1-97 "Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества". Киев,

Госкоммедбиопрот Украины, 1997.

41. Good Manufacturing Practice: Guidelines on the validation of manufacturing processes. Annex 6. WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. 1996.

42. Guide to Validation. Master Plan, Installation and Operation Qualification, Non-sterile Process Validation and Cleaning Validation (PH 1/96). PIC, 1996.

43. Федотов А.Е. "Отечественные GMP: какими им быть?" Ж. Технология чистоты, 1997. N 1, с.3-4.

44. Мешковский А.П. "Фармакопейные стандарты и спецификации производителей". Ж. Фарматека, 1997, N 3, с.3-8.

45. Мешковский А.П. "Заместитель директора фармацевтического предприятия по качеству: роль и функции". Ж. Фарматека, 1997, N 4, с.6 - 8.

Терминологический словарь

Асептические условия - условия изготовления стерильных лекарственных веществ или стерильных готовых лекарственных средств, исключающие попадание в готовый продукт микроорганизмов и механических частиц.

Брак (забракованная продукция) - продукт, изготовленный с нарушением требований технологической документации и/или не соответствующий требованиям нормативной документации.

Валидация (validation) - документированное подтверждение соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации.

Вентиляционный воздух - воздух соответствующей степени очистки, поступающий в помещение через вентилятор или вентиляционную систему и обеспечивающий соответствующую чистоту производственного помещения.

Воздушный шлюз (airlock) - замкнутое помещение с двумя или более дверями, расположенное между двумя или более помещениями, например, различных классов чистоты, и служащее для предотвращения проникновения механических частиц и микроорганизмов в соседние помещения. Шлюз может быть предназначен и использован для перемещения людей, оборудования и/или различных материалов.

Вспомогательные материалы - вещества и материалы, используемые в процессе производства готового продукта, но не предназначенные для отдельного использования как лекарственные средства.

Готовый продукт (finished product) - лекарственное вещество, прошедшее все стадии производственного процесса, включая упаковку и маркировку.

Карантин (quarantine) - статус сырья, вспомогательных, упаковочных, маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта, который предполагает их хранение отдельно или каким-либо иным эффективным способом исключает их применение или реализацию до тех пор, пока не будет принято решение о выдаче разрешения на их использование: реализацию, отбраковку или переработку.

Качество (quality) - совокупность признаков, определяющих свойства готового продукта, его соответствие предназначенному применению и основным параметрам технологического процесса, включенным в регистрационные материалы.

Класс чистоты помещения (grade of cleanliness) - статус "чистой" зоны или "чистого" помещения, устанавливающий пределы содержания механических частиц определенного размера и/или жизнеспособных микроорганизмов в 1 м³ воздуха.

Кодирование - система записи, обеспечивающая автоматизированную идентификацию готового продукта.

Контроль процесса производства (in-process control) - виды контроля, включая постадийный контроль, выполняемые во время производства с целью наблюдения за производственным процессом и при необходимости корректировки технологических параметров для обеспечения соответствия качества готового продукта требованиям нормативной документации. Контроль окружающей среды и чистоты оборудования являются также частью контроля процесса производства.

Материальный баланс (reconciliation) - сравнение теоретически возможного и практически полученного выхода готового продукта.

Номер серии - цифровое, буквенное или буквенноцифровое обозначение, которое специфически идентифицирует серию и позволяет определить всю последовательность производственных и контрольных операций, ведущих к получению данной серии.

Однонаправленный поток воздуха (ламинарный поток, laminar-airflow) - поток воздуха с параллельными, как правило, струями (линиями тока), проходящими в одном направлении с одинаковой в поперечном сечении скоростью.

Отходы - побочные продукты, получаемые в процессе производства готового продукта.

Перекрестная контаминация (cross contamination) - возможное загрязнение исходного сырья, материалов, полупродукта или готового продукта во время производства другим видом сырья, полупродукта или готового продукта.

Полупродукт - частично обработанное сырье или лекарственные вещества, которые должны пройти дальнейшие стадии производственного процесса, прежде чем они станут лекарственным средством.

Производство (производственный процесс; manufacture) - все операции по производству готовых лекарственных средств, начиная от приобретения сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и полупродуктов, до изготовления и упаковки, включая выдачу разрешения на реализацию,

хранение, реализацию и транспортирование готовых лекарственных средств и относящиеся к этому виды контроля, включая контроль качества готового продукта.

Серия (batch, lot) - определенное количество однородного готового продукта, изготовленного за один производственный цикл при постоянных условиях.

Срок годности - период времени, в течение которого гарантируется соответствие качества готового лекарственного средства требованиям нормативной документации. Кроме того, в соответствии со сроком годности, маркировка должна содержать указание об истечении срока годности (expiry date).

Сырье - исходные вещества и материалы, используемые для получения готового продукта, за исключением упаковочных и маркировочных материалов.

Технологическая одежда - комплект одежды, предназначенной для защиты сырья, вспомогательных и упаковочных материалов, полупродуктов и готового продукта, оборудования и помещений от вторичного загрязнения механическими частицами и микроорганизмами, выделяемыми персоналом, и служащий средством индивидуальной защиты (personal protective equipment).

Упаковка (packaging) - все технологические стадии и операции по заполнению упаковочных материалов и маркировке, которые должен пройти полупродукт, чтобы стать готовым продуктом.

Заполнение первичной упаковки при производстве стерильных лекарственных средств (фасовка или розлив в материалы первичной упаковки), как правило, не относится к стадии упаковки.

Наполненные, но окончательно не упакованные материалы первичной упаковки, следует считать полупродуктами.

Упаковочный материал (packaging material) - любой материал, используемый для упаковки или дозирования, а также для хранения готовых лекарственных средств (за исключением транспортной тары).

Упаковочные материалы подразделяются на:

-материалы первичной упаковки, непосредственно соприкасающиеся с лекарственными формами (ампулы, флаконы, пробки, крышки, банки, тубы, прокладки и др.);

-материалы вторичной упаковки, используемые для упаковывания готовых лекарственных форм (коробки, картон, пленка, фольга и др.).

"Чистые" помещения (clean area) - производственные помещения и/или зоны для изготовления стерильных готовых лекарственных средств с чистотой воздуха, нормируемой по содержанию механических частиц определенного размера и жизнеспособных микроорганизмов, сконструированные и используемые таким образом, чтобы свести к минимуму проникновение, распространение, образование и сохранение механических частиц и микроорганизмов внутри этих помещений.

"Чистая" камера - установка, создающая однонаправленный поток воздуха с нормируемым содержанием механических частиц определенного размера.