

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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное унитарное предприятие
**«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ВАКЦИН И СЫВОРОТОК»**

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Составители
**Е.А. Краснокутская, Н.П. Пикула, О.А. Лесина,
В.П. Трухин**

Издательство
Томского политехнического университета
2022

УДК
ББК
К

Краснокутская Е.А.

К00 Системный подход к обеспечению качества лекарственных средств: учебное пособие / сост. Е.А. Краснокутская, Н.П. Пикула, Ю.А. Лесина, В.П. Трухин. – Томск : Изд-во Томского политехнического университета, 2022. – 161 с.

Данное учебное пособие посвящено актуальным вопросам управления качества на фармацевтических производствах. Основное внимание уделено системному подходу обеспечения качества лекарственного средства на всех этапах его жизненного цикла. Приводится описание основных этапов жизненного цикла лекарственного средства. При этом особое внимание уделено этапу «фармацевтическое производство». В учебном пособии обсуждается основанная на принципе гармонизации система правового регулирования обращения лекарственных средств в условиях членства России в Евразийском экономическом союзе.

Пособие предназначено для студентов, аспирантов, преподавателей высших учебных заведений, а также специалистов, работающих в области разработки и производства лекарственных препаратов.

УДК
ББК

Рецензенты

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

Кандидат химических наук, доцент СибГМУ
И.А. Передерина

© ФГАОУ ВО НИ ТПУ, 2022

© Е.А. Краснокутская, Н.П. Пикула, Ю.А. Лесина,
В.П. Трухин, составление, 2022

© Оформление. Издательство Томского политехни-
ческого университета, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| Глава 1. ОСНОВНЫЕ ЗАКОНЫ И НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ | 7 |
| 1.1. Основные требования федерального закона «Об обращении лекарственных средств» | 7 |
| 1.2. Требования Евразийского экономического союза в области обращения лекарственных средств | 11 |
| 1.3. Гармонизированные международные требования в области обращения лекарственных средств | 12 |
| 1.4. Надлежащие фармацевтические практики (GxP)..... | 14 |
| 1.5. Требования федерального закона «О техническом регулировании»..... | 15 |
| 1.6. Стандарты ISO серии 9000 | 19 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 1 | 24 |
| ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И САМОКОНТРОЛЯ К ГЛАВЕ 1 | 25 |
| Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА ЛЕКАРСТВЕННО- ГО СРЕДСТВА | 26 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 2 | 30 |
| ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И САМОКОНТРОЛЯ К ГЛАВЕ 2..... | 31 |
| Глава 3. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА..... | 32 |
| 3.1. Научно-исследовательская деятельность..... | 35 |
| 3.2. Доклинические (лабораторные) исследования..... | 36 |
| 3.3. Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения..... | 40 |
| 3.4. Государственная регистрация лекарственных средств | 47 |
| 3.4.1. Номенклатура лекарственных средств..... | 47 |
| 3.4.2. Нормативно-правовое регулирование государственной регистрации | 51 |
| 3.5. Лицензирование фармацевтического производства | 55 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 3 | 57 |
| ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И САМОКОНТРОЛЯ К ГЛАВЕ 3..... | 59 |
| Глава 4. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА..... | 61 |
| 4.1. Государственная фармакопея Российской Федерации | 61 |
| 4.2. Международные правила надлежащей производственной практики лекарственных средств. Принципы GMP | 63 |

| | |
|---|------------|
| 4.3. Правовые и нормативные документы по надлежащей производственной практике лекарственных средств, действующие на территории Российской Федерации | 65 |
| 4.4. Фармацевтическая система качества (Pharmaceutical Quality System, PQS) | 69 |
| 4.5. Персонал фармацевтического производства | 71 |
| 4.6. Помещения, оборудование, инженерные системы фармацевтического производства | 75 |
| 4.7. Документация фармацевтического производства..... | 78 |
| 4.8. Метрологическое обеспечение производства лекарственных средств..... | 82 |
| 4.9. Виды производственных лабораторий. Роль лабораторий в обеспечении качества лекарственных средств..... | 89 |
| 4.10. Самооценка деятельности. Управление отклонениями, несоответствиями и изменениями..... | 199 |
| 4.11. Квалификация и валидация | 104 |
| 4.11.1. Квалификация | 107 |
| 4.11.2. Валидация технологического процесса | 112 |
| 4.11.3. Валидация очистки..... | 115 |
| 4.11.4. Валидация и верификация аналитических методик | 116 |
| 4.11.5. Контроль измерений | 120 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 4 | 121 |
| ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И САМОКОНТРОЛЯ К ГЛАВЕ 4..... | 123 |
| Глава 5. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ..... | 125 |
| 5.1. Маркировка продукции..... | 125 |
| 5.2. Ввод лекарственного средства в гражданский оборот | 129 |
| 5.2.1. Уполномоченное лицо производителя лекарственных средств | 129 |
| 5.2.2. Подтверждение соответствия продукции Уполномоченным лицом | 130 |
| 5.2.3. Национальные особенности ввода продукции в гражданский оборот | 132 |
| 5.3. Хранение фармацевтической продукции | 134 |
| 5.3.1. Требования к оборудованию и оснащению основных видов помещений для хранения медицинских и фармацевтических товаров..... | 134 |
| 5.3.2 Особенности хранения различных групп медицинских и фармацевтических товаров..... | 138 |
| 5.4. Транспортировка фармацевтических грузов | 142 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 5 | 150 |
| ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И САМОКОНТРОЛЯ К ГЛАВЕ 5..... | 151 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 153 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 1 | 154 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 2 | 156 |

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение здоровья населения занимает основное место в глобальных вопросах национальной безопасности Российской Федерации. Решение поставленной задачи невозможно без создания и развития фармацевтической отрасли, способной производить доступные, качественные, безопасные и эффективные лекарственные средства (ЛС).

Особенностью ЛС, как готового продукта производства, являются социальная значимость в обществе, длительность и высокая стоимость разработки новых ЛС, неспособность потребителей самостоятельно оценить качество. Все перечисленное обуславливает необходимость проведения государственного регулирования качества ЛС, которое реализуется посредством контроля, надзора, мониторинга и управления на всех стадиях обращения лекарственных средств.

Под обращением ЛС понимается сложный комплекс действий от идеи создания нового ЛС до снятия с производства и уничтожения: разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение. Таким образом, можно выделить основные этапы жизненного цикла лекарственного средства: разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, регистрация, производство и маркировка, хранение, перевозка, уничтожение. Каждый этап характеризуется специфическими целями, содержанием, предъявляемыми требованиями. Отсюда следует важный вывод: в настоящее время под качеством ЛС следует понимать не только требования, предъявляемые к готовому продукту. Качество лекарственного средства создается на всех этапах жизненного цикла. И только так может быть достигнута основная цель – обеспечения конечных потребителей безопасными и эффективными лекарственными средствами с гарантированным, стабильно высоким уровнем качества.

В настоящем учебном пособии обобщены, систематизированы и проанализированы сведения, требования и рекомендации, изложенные в различных правовых документах, регламентирующих обращение ЛС. Особое внимание уделено требованиям к организации фармацевтического производства.

Настоящее пособие, включающее актуализированные правовые и нормативные документы, составлено с учетом положений учебных пособий более ранних изданий:

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

Обеспечение жизненного цикла лекарственного средства от фармразработки до вывода с рынка: учебно-методическое пособие. Издательство ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, 2021. – 300 с.

Для удобства работы с настоящим учебным пособием список литературы часто приводится не после всей главы, а после раздела или подраздела. Для контроля и самоконтроля предусмотрены вопросы после каждого подраздела соответствующей главы.

В написании отдельных разделов пособия принимали участие сотрудники Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток: И. Н. Полякова, Э.А. Рузанова, С. В. Невинская, Л.С. Карнаухова, К.В. Покачалов, Т.Н. Назыров, Д.Л. Демиденко, С.В. Костюченко, А.С. Шкляева. К.С. Поляков, А.А. Кондаков под руководством директора института В.П. Трухина.

Пособие предназначено для студентов, аспирантов, преподавателей высших учебных заведений, а также специалистов, работающих в области разработки и производства лекарственных препаратов.

Авторы надеются, что данное учебное пособие будет использовано в практической работе, и просят присылать свои отзывы, замечания и предложения, которые будут учтены при переиздании пособия.

Глава 1. ОСНОВНЫЕ ЗАКОНЫ И НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В Российской Федерации сфера обращения лекарственных средств, биотехнологические и фармацевтические производства функционируют строго в соответствии с правовыми документами. К правовым документам относятся федеральные законы РФ, указы Президента, постановления правительства, приказы министерств и ведомств. Кроме этих документов в работе используются документы по стандартизации, к которым относятся национальные стандарты, правила, рекомендации, стандарты организаций, технические условия. Ниже приведены требования основных документов, касающихся производства лекарственных средств.

1.1. Основные требования федерального закона «Об обращении лекарственных средств»

Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1] регулирует отношения, возникающие в связи с обращением – разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, со стандартизацией и с контролем качества, производством, изготовлением, хранением, перевозкой, ввозом в Российскую Федерацию, вывозом из Российской Федерации, рекламой, отпуском, реализацией, передачей, применением, уничтожением лекарственных средств.

Закон устанавливает приоритет государственного регулирования безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении.

Законодательство об обращении лекарственных средств состоит из Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», других федеральных законов и иных нормативных правовых актов Российской Федерации.

- Законодательство об обращении лекарственных средств в отношении юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих деятельность на территории международного медицинского кластера, применяется с учетом особенностей, установленных Федеральным законом «О международном медицинском кластере и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».
- Действие Федерального закона распространяется на обращение наркотических лекарственных средств и психотропных лекарственных средств с учетом особенностей, установленных законодательством Российской Федерации о наркотических средствах, психотропных веществах и об их прекурсорах.
- Действие Федерального закона также распространяется на обращение радиофармацевтических лекарственных средств с учетом особенностей, установленных законодательством Российской Федерации в области обеспечения радиационной безопасности.

- Если международным договором Российской Федерации установлены иные правила, чем те, которые предусмотрены настоящим Федеральным законом, применяются правила международного договора. В Российской Федерации в соответствии с международными договорами Российской Федерации и (или) на основе принципа взаимности признаются результаты клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, проведенных за пределами территории Российской Федерации.

Отметим наиболее важные понятия, термины и их определения, регламентируемые Федеральным законом [1]:

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

- фармацевтическая субстанция – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность;

- лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности;

- лекарственная форма – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта;

- биологические лекарственные препараты – лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов. К биологическим лекарственным препаратам относятся иммунобиологические лекарственные препараты, лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови), биотехнологические лекарственные препараты, генотерапевтические лекарственные препараты;

- иммунобиологические лекарственные препараты – лекарственные препараты, предназначенные для формирования активного или пассивного иммунитета либо диагностики наличия иммунитета или диагностики специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на аллергизирующие вещества. К иммунобиологическим лекарственным

препаратам относятся вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены;

– биотехнологические лекарственные препараты – лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридного метода и метода моноклональных антител;

– генотерапевтические лекарственные препараты – лекарственные препараты, фармацевтическая субстанция которых является рекомбинантной нуклеиновой кислотой или включает в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности;

– общий технический документ – комплект документов и материалов, состоящий из нескольких разделов – документации административного характера, химической, фармацевтической и биологической документации, фармакологической, токсикологической документации, клинической документации и представляемый одновременно с заявлением о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения в формате, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

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

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

– эффективность лекарственного препарата – характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности;

– серия лекарственного средства – количество лекарственного средства, произведенное в результате одного технологического цикла его производителем;

– регистрационное удостоверение лекарственного препарата – документ, подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата;

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

– производственная площадка – территориально обособленный комплекс производителя лекарственных средств, предназначенный для выполнения всего процесса производства лекарственных средств или его определенной стадии;

– производитель лекарственных средств – организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;

– фальсифицированное лекарственное средство – лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе;

– недоброкачественное лекарственное средство – лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или нормативного документа;

– контрафактное лекарственное средство – лекарственное средство, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства.

Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» регулирует ряд основных полномочий и сфер деятельности:

– полномочия федеральных органов исполнительной власти, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации при обращении лекарственных средств;

– разработку и издание государственной фармакопеи, размещение данных о ней;

– государственный контроль при обращении лекарственных средств;

– лицензирование производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности;

– разработку, доклинические исследования лекарственных средств, а также клинические исследования лекарственных препаратов для ветеринарного применения;

– осуществление государственной регистрации лекарственных препаратов;

– клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, договор об их проведении, права пациентов, участвующих в этих исследованиях;

– производство и маркировку лекарственных средств;

– ввоз лекарственных средств в Российскую Федерацию и вывоз лекарственных средств из Российской Федерации;

– фармацевтическую деятельность;

– уничтожение лекарственных средств;

– государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения;

– мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации;

– информацию о лекарственных препаратах, систему мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения;

– ответственность за нарушение законодательства Российской Федерации при обращении лекарственных средств и возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов.

Все эти полномочия и сферы действий подлежат подробному рассмотрению на практических и лабораторных занятиях при изучении соответствующей дисциплины.

Согласно Федеральному закону от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» государственному контролю подлежат все лекарственные средства, произведенные на территории Российской Федерации и ввозимые на территорию Российской Федерации.

Порядок осуществления государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств устанавливается этим законом, нормативными правовыми актами Российской Федерации, в том числе нормативными правовыми актами федерального органа исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств.

Федеральным органом исполнительной власти в данном случае является Министерство здравоохранения Российской Федерации.

1.2. Требования Евразийского экономического союза в области обращения лекарственных средств

Основные требования к обращению лекарственных средств в условиях членства России в Евразийском экономическом союзе (далее – ЕАЭС) закреплены Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза [2]. Соглашение [2] является рамочным законом, который постоянно дополняется и уточняется актами в сфере обращения лекарственных средств Евразийской экономической комиссии [3].

Евразийская экономическая комиссия (ЕЭК) – постоянно действующий регулирующий орган Евразийского экономического союза. Начала функционировать со 2 февраля 2012 года. Основное назначение Евразийской экономической комиссии – обеспечение условий функционирования и развития ЕАЭС, разработка предложений по дальнейшему развитию интеграции.

В Соглашении [2] законодательно закреплено, что общий рынок лекарственных средств ЕАЭС должен быть основан на принципах гармонизации и унификации требований законодательства государств-членов в сфере обращения лекарственных средств; обеспечения единства обязательных требований к качеству, эффективности и безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории ЕАЭС; принятии единых правил в сфере обращения лекарственных средств; разработка и применение одинаковых или сопоставимых методов исследования и контроля при оценке качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и др. Ниже приведены некоторые нормативные документы, уточняющие Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза:

- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016г. №81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»;

- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»;
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»;
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 (ред. от 23.04.2021 г.) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»; Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 14 июня 2018 г. № 55 «О внесении изменений в Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78»; Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 30 января 2020 г. № 9 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»; Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 23 декабря 2020 г. № 128 «О внесении изменений в Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78»; Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 5 марта 2021 г. № 14 «О внесении изменений в Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78»; Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 23 апреля 2021 г. № 34 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»;
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»; Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 14 июля 2021 г. № 65 «О внесении изменений в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»;
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 84 «О порядках формирования и ведения единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и информационных баз данных в сфере обращения лекарственных средств».

В Соглашении [2] установлено, что лекарственные средства, зарегистрированные в государствах-членах до вступления в силу настоящего Соглашения, должны быть приведены в соответствие с требованиями и правилами Союза до 31 декабря 2025 года в соответствии с процедурой, установленной правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств.

1.3. Гармонизированные международные требования в области обращения лекарственных средств

В связи с непрерывным развитием внешнеэкономической деятельности, страны всего мира стремятся к унификации и гармонизации требований, которые бы упростили взаимо-

понимание между всеми субъектами деятельности: от производителей и разработчиков лекарственных средств до регуляторных органов.

Для гармонизации международных требований в области обращения лекарственных средств создана Международная Конференция по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского использования (англ. *International Conference of Harmonization – ICH*).

Итогом ее работы являются Гармонизированные руководства по качеству, безопасности лекарственных средств и препаратов.

ICH состоит из представителей регуляторных органов, Фармакопей и производителей лекарственных препаратов из США, Японии и стран Европы. Россия представлена Росздравнадзором в статусе наблюдателя.

Цель ICH – разработка единых требований к стандартизации, контролю качества, эффективности, безопасности, производству и регистрации лекарственных средств. Регулирующие документы ICH классифицированы по нижеприведенным следующим разделам:

Q – рекомендации по качеству. Здесь представлены гармонизированные требования к проведению исследований стабильности, определению соответствующих пороговых значений для тестирования на примеси и к системе качества на основе управления рисками. Для этого разработаны следующие руководства:

Q1A – Q1F – Стабильность;

Q2 – Аналитическая валидация;

Q3A – Q3E – Примеси;

Q4A – Q4B – Фармакопеи;

Q5A – Q5E – Качество биотехнологических продуктов;

Q6A – Q6B – Технические характеристики;

Q7 – Надлежащая производственная практика;

Q8 – Фармацевтическая разработка;

Q9 – Управление рисками качества;

Q10 – Фармацевтическая система качества;

Q11 – Разработка и производство лекарственных веществ;

Q12 – Управление жизненным циклом;

Q13 – Непрерывное производство лекарственных веществ и лекарственных препаратов;

Q14 – Разработка аналитических процедур.

Все указанные документы находятся в свободном доступе [4].

S – рекомендации по безопасности. ICH разработал комплексный набор руководств по безопасности для выявления потенциальных рисков, связанных с канцерогенностью, генотоксичностью и репротоксичностью. Для этого разработаны следующие руководства:

S1A – S1C – Исследование канцерогенности;

S2 – Исследование генотоксичности;

S3A – S3B – Токсикокинетика и фармакокинетика;

S4 – Тестирование токсичности;
S5 – Репродуктивная токсикология;
S6 – Биотехнологические продукты;
S7A – S7B – Фармакологические исследования;
S8 – Иммунотоксикологические исследования;
S9 – Доклиническая оценка противоопухолевых лекарственных средств;
S10 – Оценка фотобезопасности;
S11 – Доклиническая безопасность при разработке детских лекарственных средств;
S12 – Доклинические исследования биораспределения продуктов генной терапии.
Все указанные документы находятся в свободном доступе [5].

Е – рекомендации по достижения эффективности. Работа, проводимая ICH по теме «Эффективность», связана с дизайном, проведением, безопасностью и отчетностью клинических испытаний. Здесь также затронуты проблемы новых типов лекарств, полученных в результате биотехнологических процессов, использование методов фармакогенетики и фармакогеномики для производства более эффективных лекарств. Разработано двадцать Руководств E1 – E20, с оригинальными документами можно ознакомиться [6].

М – междисциплинарные рекомендации. В данном разделе рассмотрены темы, которые не входят однозначно в одну из перечисленных выше категорий. Здесь рассмотрены медицинская терминология ICH (MedDRA), Общий технический документ (CTD) и разработка электронных стандартов передачи нормативной информации (ESTRI). По указанным вопросам разработано тринадцать Руководств [7], среди которых можно выделить:

- Терминология M1 MedDRA;
- Электронные стандарты M2;
- M3 Доклинические исследования безопасности;
- Общетеchnический документ M4.

1.4. Надлежащие фармацевтические практики (GxP)

Отраслевые стандарты серии GxP (Good ... Practice, Надлежащая ... практика) – признанная во всем мире система обеспечения качества лекарственных средств. Требования, изложенные в указанных нормативных документах, направлены на обеспечение соответствия и безопасности лекарственных средств. Данная система мер является составной частью государственной системы обращения лекарственных средств в Российской Федерации. Информацию об истории развития стандартов серии GxP можно найти в учебном пособии [8].

Система GxP охватывает все этапы жизненного цикла лекарственного средства: от фармацевтической разработки, испытаний, изготовления, хранения до использования конечным потребителем, а именно:

– Доклинические (лабораторные) исследования, которые регулируются правилами GLP (Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика). Национальным аналогом

GLP в Российской Федерации является стандарт ГОСТ 33044-2014 Межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики», текст которого идентичен GLP;

– Клинические испытания, которые регулируются правилами GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика). Национальным аналогом GCP в Российской Федерации является стандарт ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», текст которого идентичен GCP;

– Производство, которое регулируется правилами GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика). Национальным аналогом GMP в Российской Федерации является стандарт ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», текст которого идентичен GMP;

– Хранение, которое регулируется правилами GSP (Good Service Practice, Надлежащая практика обслуживания, хранения);

– Оптовая торговля, которая регулируется правилами GDP (Good Distribution Practice, Надлежащая практика оптовой продажи);

– Розничная торговля, которая регулируется правилами GPP (Good Participatory Practice, Надлежащая практика розничной продажи).

1.5. Требования федерального закона «О техническом регулировании»

Федеральный закон от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании» [9] определяет права и обязанности участников отношений, возникающие при реализации следующих видов деятельности:

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

Закон определяет права и обязанности участников, перечисленных выше отношений.

Из приведенного выше следует, что лекарственные препараты и лекарственные средства, которые являются продукцией, также должны производиться с учетом требований этого закона.

Отметим следующие основные понятия, регламентируемые данным Федеральным законом [9]:

– безопасность продукции и связанных с ней процессов производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации (далее – безопасность) – состояние, при ко-

тором отсутствует недопустимый риск, связанный с причинением вреда жизни или здоровью граждан, имуществу физических или юридических лиц, государственному или муниципальному имуществу, окружающей среде, жизни или здоровью животных и растений;

– техническое регулирование – правовое регулирование отношений в области установления, применения и исполнения обязательных требований к продукции или к продукции и связанным с требованиями к продукции процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, а также в области применения на добровольной основе требований к продукции, процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнению работ или оказанию услуг и правовое регулирование отношений в области оценки соответствия;

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

– идентификация продукции – установление тождественности характеристик продукции ее существенным признакам;

– контроль (надзор) за соблюдением требований технических регламентов – проверка выполнения юридическим лицом или индивидуальным предпринимателем требований технических регламентов к продукции или к продукции и связанным с требованиями к продукции процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации и принятие мер по результатам проверки;

– оценка соответствия – прямое или косвенное определение соблюдения требований, предъявляемых к объекту;

– подтверждение соответствия – документальное удостоверение соответствия продукции или иных объектов, процессов проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ или оказания услуг требованиям технических регламентов, документам по стандартизации или условиям договоров;

– продукция – результат деятельности, представленный в материально-вещественной форме и предназначенный для дальнейшего использования в хозяйственных и иных целях;

– риск – вероятность причинения вреда жизни или здоровью граждан, имуществу физических или юридических лиц, государственному или муниципальному имуществу, окружающей среде, жизни или здоровью животных и растений с учетом тяжести этого вреда.

Закон вводит понятие «технического регламента» как основного правового документа, устанавливающего обязательные требования к продукции и этапам жизненного цикла продукции. Особое внимание в законе также уделено проблемам оценки и подтверждения соответствия продукции при ее выпуске. В настоящее время действует около 60 технических регламентов РФ и Таможенного союза, но только 2 из них касаются фармацевтических и медицинских проблем. Эти вопросы подлежат подробному рассмотрению на практических и лабораторных занятиях при изучении дисциплин программ «Фармацевтическая биотехнология», «Химия и технология БАВ».

Особо отметим положения Федерального закона, которые касаются информации о нарушении требований технических регламентов и отзыв продукции.

Изготовитель (исполнитель, продавец, лицо, выполняющее функции иностранного изготовителя), которому стало известно о несоответствии выпущенной в обращение продукции требованиям технических регламентов, обязан сообщить об этом в орган государственного контроля (надзора) в соответствии с его компетенцией в течение десяти дней с момента получения указанной информации. Продавец (исполнитель, лицо, выполняющее функции иностранного изготовителя), получивший указанную информацию, в течение десяти дней обязан довести ее до изготовителя.

Лицо, которое не является изготовителем (исполнителем, продавцом, лицом, выполняющим функции иностранного изготовителя) и которому стало известно о несоответствии выпущенной в обращение продукции требованиям технических регламентов, вправе направить информацию о несоответствии продукции требованиям технических регламентов в орган государственного контроля (надзора). При получении такой информации орган государственного контроля (надзора) в течение пяти дней обязан известить изготовителя (продавца, лицо, выполняющее функции иностранного изготовителя) о ее поступлении.

Настоящим Федеральным Законом определены обязанности изготовителя (продавца, лица, выполняющего функции иностранного изготовителя) в случае получения информации о несоответствии продукции требованиям технических регламентов:

– в течение десяти дней с момента получения информации о несоответствии продукции требованиям технических регламентов, если необходимость установления более длительного срока не следует из существа проводимых мероприятий, изготовитель (продавец, лицо, выполняющее функции иностранного изготовителя) обязан провести проверку достоверности полученной информации. По требованию органа государственного контроля (надзора) изготовитель (продавец, лицо, выполняющее функции иностранного изготовителя) обязан представить материалы указанной проверки в орган государственного контроля (надзора). В случае получения информации о несоответствии продукции требованиям технических регламентов изготовитель (продавец, лицо, выполняющее функции иностранного изготовите-

ля) обязан принять необходимые меры для того, чтобы до завершения проверки возможный вред, связанный с обращением данной продукции, не увеличился;

– при подтверждении достоверности информации о несоответствии продукции требованиям технических регламентов изготовитель (продавец, лицо, выполняющее функции иностранного изготовителя) в течение десяти дней с момента подтверждения достоверности такой информации обязан разработать программу мероприятий по предотвращению причинения вреда и согласовать ее с органом государственного контроля (надзора) в соответствии с его компетенцией. Программа должна включать в себя мероприятия по оповещению приобретателей, в том числе потребителей, о наличии угрозы причинения вреда и способах его предотвращения, а также сроки реализации таких мероприятий. В случае, если для предотвращения причинения вреда необходимо произвести дополнительные расходы, изготовитель (продавец, лицо, выполняющее функции иностранного изготовителя) обязан осуществить все мероприятия по предотвращению причинения вреда своими силами, а при невозможности их осуществления объявить об отзыве продукции и возместить убытки, причиненные приобретателям в связи с отзывом продукции. Устранение недостатков, а также доставка продукции к месту устранения недостатков и возврат ее приобретателям, в том числе потребителям, осуществляются изготовителем (продавцом, лицом, выполняющим функции иностранного изготовителя) и за его счет;

– в случае, если угроза причинения вреда не может быть устранена путем проведения всех мероприятий, изготовитель (продавец, лицо, выполняющее функции иностранного изготовителя) обязан незамедлительно приостановить производство и реализацию продукции, отозвать продукцию и возместить приобретателям, в том числе потребителям, убытки, возникшие в связи с отзывом продукции;

– на весь период действия программы мероприятий по предотвращению причинения вреда изготовитель (продавец, лицо, выполняющее функции иностранного изготовителя) за свой счет обязан обеспечить приобретателям, в том числе потребителям, возможность получения оперативной информации о необходимых действиях.

Законом [9] также регламентирован принудительный отзыв продукции:

– в случае невыполнения предписания или невыполнения программы мероприятий по предотвращению причинения вреда орган государственного контроля (надзора) в соответствии с его компетенцией, а также иные лица, которым стало известно о невыполнении изготовителем (продавцом, лицом, выполняющим функции иностранного изготовителя) программы мероприятий по предотвращению причинения вреда, вправе обратиться в суд с иском о принудительном отзыве продукции;

– в случае удовлетворения иска о принудительном отзыве продукции суд обязывает ответчика совершить определенные действия, связанные с отзывом продукции, в установленный судом срок, а также довести решение суда не позднее одного месяца со дня его вступления в законную силу до сведения приобретателей, в том числе потребителей, через средства массовой информации или иным способом. В случае неисполнения ответчиком решения суда в установленный срок исполнение решения суда осуществляется в порядке, уста-

новленном законодательством Российской Федерации. При этом истец вправе информировать приобретателей, в том числе потребителей, через средства массовой информации о принудительном отзыве продукции;

– за нарушение требований Федерального закона об отзыве продукции могут быть применены меры уголовного и административного воздействия в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Федеральным законом «О техническом регулировании» определена также ответственность аккредитованной испытательной лаборатории (центра): аккредитованная испытательная лаборатория (центр), эксперты в соответствии с законодательством Российской Федерации и договором несут ответственность за недостоверность или необъективность результатов исследований (испытаний) и измерений. Аккредитованная лаборатория обязана обеспечивать достоверность результатов измерений и испытаний.

Необходимо отметить, что кроме этих законов в главе 4 настоящего пособия будут также рассмотрены требования закона «Об обеспечении единства измерений», которые необходимо учитывать при работе метрологических служб, испытательных и химических лабораторий производителей лекарственных средств.

1.6. Стандарты ISO серии 9000

Использование стандартов ISO серии 9000 направлено на создание в организации системы менеджмента качества, способной обеспечить конкурентное преимущество на рынке. Сертификация на соответствие требованиям стандартов ISO серии 9000 относится к области добровольной сертификации, если не является специально оговоренным требованием заинтересованных сторон.

Стандарты ISO серии 9000 иногда справедливо называют «стандартизированной философией» качества. В основе стандартов лежат базовые принципы концепции Всеобщего управления качеством (англ. *Total Quality Management, TQM*).

Для понимания сути проблемы перечислим основных авторов, принимавших участие в истории становления TQM.

В XX веке с быстрым развитием производительных сил развиваются и методы управления. В 1924 г. У.А. Шухарт разработал принципы оперативного управления на основе контрольных карт, а в 1954 г. Й. Пейдж на их основе создал кумулятивные карты, позволяющие принимать рациональные решения. У.Э. Деминг ввел в практику принципы статистических методов контроля качества, Дж.М. Джуран разработал принципы стимулирования деятельности руководителей высшего и среднего звена, А.Б. Фейгенбаум в 1961 г. ввел понятие «комплексное управление качеством». Постепенно принципы классического тейлоризма были заменены принципами теории систем и системного подхода к управлению.

Системный подход – это подход, при котором любая система рассматривается как совокупность взаимосвязанных элементов, имеющая выход (цель), вход (ресурсы), связь с внешней средой, обратную связь. Организация рассматривается как система взаимосвязан-

ных процессов, имеющих общую цель. Разрабатываются методы, позволяющие изменять или улучшать всю систему в целом.

Так формируется Всеобщее управление качеством – ключевая концепция современного менеджмента качества, главная идея которой состоит в том, что компания должна работать не только над качеством продукции, но и над качеством организации работы в компании, включая работу персонала. Постоянное параллельное усовершенствование трех составляющих: качества продукции, качества организации процессов, уровня квалификации персонала – позволяет достичь более быстрого и эффективного развития бизнеса.

Total Quality Management как метод управления компанией успешно стартовал в середине XX века в Японии, а в середине 90-х годов был на пике интереса в Европе и США.

Здесь следует отметить, что в Советском Союзе также велись активные работы, связанные с поиском решений в области эффективного управления качеством. Был накоплен большой опыт организации работ по улучшению качества продукции: Саратовская система бездефектного изготовления продукции (БИП), Львовская система бездефектного труда (СБТ), система обеспечения высокого качества, надежности изделий с первых промышленных образцов (КАНАРСПИ), система НОРМ (научная организация работ по повышению моторесурса), комплексная система управления качеством продукции (КСУКП) и другие. В первой половине 80-х годов прошлого века был разработан комплекс государственных стандартов серии 4525, посвященных данной проблеме.

Согласно методологии, принятой в этих стандартах, система управления должна охватывать все основные аспекты деятельности предприятия и состоять из шести целевых подсистем: выполнение плана производства и поставок продукции, качество продукции, ресурсы, техническое развитие производства, социальное развитие коллектива, охрана окружающей среды. Появление комплекса государственных стандартов на целевые подсистемы менеджмента в России опередило создание международных стандартов. Но формальный подход к их внедрению не позволил использовать их потенциал для реорганизации производственной сферы.

В настоящее время базовые принципы TQM остаются фундаментом, необходимым для работы лучших систем управления, и важным фактором, позволяющим добиться успеха в условиях конкуренции.

Еще раз отметим, что система менеджмента качества модели ISO 9000 базируется на принципах Всеобщего управления качеством. Стандарты ISO 9000, описывающие модель системы менеджмента качества, разработаны для того, чтобы помочь организациям стабильно предоставлять клиентам и другим заинтересованным сторонам продукцию или услуги, способные удовлетворять их требования и ожидания (рис. 1).

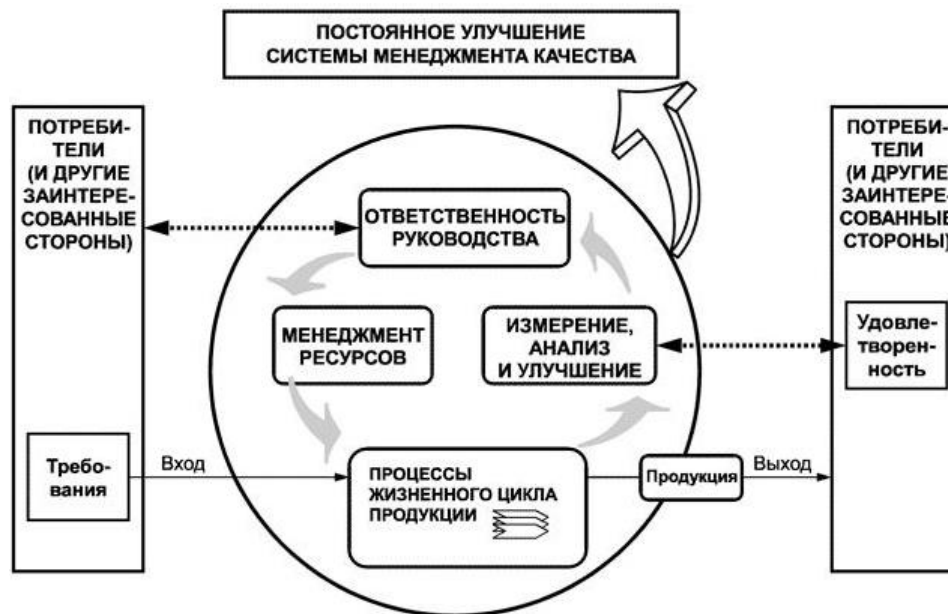


Рис. 1. Модель системы менеджмента качества, основанной на процессном подходе

Ядром философии Всеобщего управления качеством являются семь уточненных основных принципов, действующих с 2015 г.:

- ориентация на потребителя;
- лидерство;
- взаимодействие людей;
- процессный подход;
- улучшение;
- принятие решений, основанных на свидетельствах;
- менеджмент взаимоотношений.

Серия стандартов ISO 9000 разработана Техническим комитетом 176 (ТК 176) Международной организации по стандартизации. Серия стандартов ISO 9000 неоднократно пересматривалась. Первая версия была подготовлена в 1987 году. В настоящее время действует пятая версия серии стандартов ISO 9000. Серия ISO 9000 включает в себя:

– ISO 9000. Словарь терминов о системе менеджмента, свод принципов менеджмента качества. Текущая версия – «ISO 9000:2015. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь».

– ISO 9001. Содержит набор требований к системам менеджмента качества. Текущая версия – «ISO 9001:2015 Системы менеджмента качества. Требования».

– ISO 9004. Содержит руководство по достижению устойчивого успеха любой организацией в сложной, требовательной и постоянно изменяющейся среде, путём использования подхода с позиции менеджмента качества. Текущая версия – «ISO 9004:2018 Менеджмент для достижения устойчивого успеха организации. Подход на основе менеджмента качества».

Стандарты серии ISO 9000, принятые более чем 190 странами мира в качестве национальных, применимы к любым предприятиям, независимо от их размера, форм собственности и сферы деятельности. На основе этих стандартов национальные организации по стандартизации могут разработать национальные аналоги, в частности, в России это стандарты ГОСТ Р ИСО серии 9000.

В настоящее время на территории России действуют следующие основные стандарты, регламентирующие системы менеджмента, которые могут быть использованы также и в области фармацевтических и биотехнологических производств:

- ГОСТ Р ИСО 9000–2015 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.
- ГОСТ Р ИСО 9001–2015 Системы менеджмента качества. Требования.
- ГОСТ Р ИСО 9004–2001 ГОСТ Р ИСО 9004–2019 Менеджмент качества. Качество организации. Руководство по достижению устойчивого успеха организации.
- ГОСТ Р ИСО 19011–2019 Руководящие указания по аудиту систем менеджмента.
- ГОСТ Р ИСО 10007–2019 Менеджмент качества. Руководящие указания по менеджменту конфигурации.
- ГОСТ Р ИСО 10006–2019 Менеджмент качества. Руководящие указания по менеджменту качества в проектах.
- ГОСТ Р ИСО/ТО 10013–2007 Менеджмент организации. Руководство по документированию системы менеджмента качества.
- ГОСТ Р ИСО/ТО 14969–2007 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Руководство по применению ИСО 13485:2003.
- ГОСТ ISO 14971–2011 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям.
- ГОСТ ISO 13485–2017 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования.
- ГОСТ Р ИСО 10015–2007 Менеджмент организации. Руководящие указания по обучению.
- ГОСТ Р ИСО 10005–2019 Менеджмент качества. Руководящие указания по планам качества.
- ГОСТ Р ИСО/ТО 10017–2005 Статистические методы. Руководство по применению в соответствии с ГОСТ Р ИСО 9001.
- ГОСТ Р ИСО 11462–1–2007 Статистические методы. Руководство по внедрению статистического управления процессами. Часть 1. Элементы.
- ГОСТ Р ИСО 11462–2–2012 Статистические методы. Руководство по внедрению статистического управления процессами. Часть 2. Методы и приемы.

Особо хотелось бы отметить стандарт «ГОСТ Р ИСО 9000–2015 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь» [10]. Кроме основных терминов в этом стандарте представлены диаграммы понятий, наглядно показывающие связи между понятиями и их графическим представлением.

В стандарте «ГОСТ Р ИСО 9001–2015 Системы менеджмента качества. Требования» [11] приведено схематичное изображение элементов процесса (рис. 2) и изображение структуры стандарта в соответствии с циклом PDCA (рис. 3). Цикл PDCA означает следующие этапы работ: «Планируй – Делай – Проверь – Действуй».



Рис. 2 Схематичное изображение элементов процесса [11]

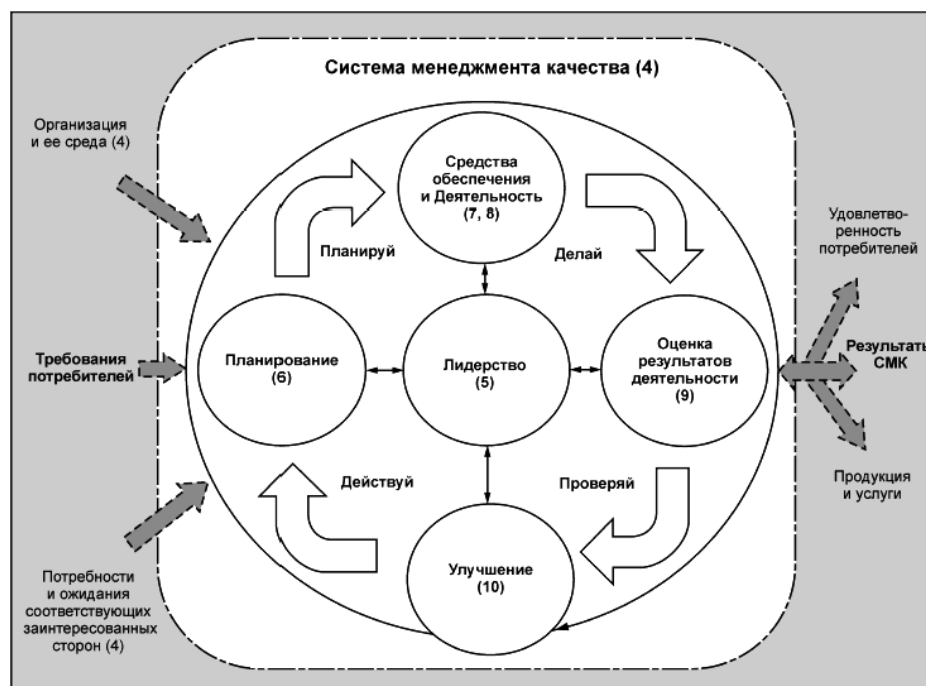


Рис. 3 Изображение структуры настоящего стандарта в соответствии с циклом PDCA [11]. Цифры в скобках являются ссылками на разделы стандарта ГОСТ Р ИСО 9001-2015

Отечественные фармацевтические компании, выстраивая стратегию конкурентного преимущества, руководствуются в своей деятельности как стандартами ISO 9000, так и стандартами серии GxP. В связи с этим повторимся, что основная задача системы менеджмента качества модели ISO 9000 – обеспечение конкурентного преимущества за счет эффективного управления бизнес-процессами. Это минимизирует ошибки менеджмента, а значит, временные и финансовые затраты на выпуск продукции. Задача системы менеджмента качества модели GxP – обеспечивать эффективность и безопасность лекарственного препарата. Другими словами: действия стандартов ISO 9000 направлены на систему процессов, при этом операционные уровни, как правило, не затрагиваются. Действие стандартов GxP направлено на изменение операционных характеристик.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 1

- 1 Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств: федер. закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ // Собрание законодательства РФ. – 2010. – № 16. – Ст. 1815.
- 2 Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза: международное соглашение от 23.12.2014 // Собрание законодательства РФ. – 2016. – № 20. – Ст. 2776.
- 3 Акты в сфере обращения лекарственных средств. – Текст электронный // Евразийская экономическая комиссия: официальный сайт. – 2022. – Режим доступа: www.eaeunion.org.
- 4 Руководство по качеству. – Текст электронный // ICH: официальный сайт. – 2022. – Режим доступа: www.ich.org/page/quality-guidelines.
- 5 Руководство по безопасности. – Текст электронный // ICH: официальный сайт. – 2022. – Режим доступа: www.ich.org/page/quality-guidelines
- 6 Руководство по эффективности. – Текст электронный // ICH: официальный сайт. – 2022. – Режим доступа: www.ich.org/page/quality-guidelines
- 7 Мультидисциплинарные рекомендации. – Текст электронный // ICH: официальный сайт. – 2022. – Режим доступа: www.ich.org/page/quality-guidelines.
- 8 Пикула Н.П. Надлежащий производственный и лабораторный контроль процессов получения лекарственных средств : учебное пособие / Н.П. Пикула, Е.А. Мамаева, К.В. Дерина; М-во образования и науки Рос. Федерации, Томский политех. ун-т. – Томск : Изд-во ТПУ, 2020, 151 с.
- 9 Российская Федерация. Законы. О техническом регулировании : федер. закон от 27.12.2002 № 184-ФЗ // Собрание законодательства РФ (часть I). – 2002. – № 52, – Ст. 5140.
- 10 ГОСТ Р ИСО 9000–2015. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь. – Москва : Стандартинформ, 2018. – 48 с.
- 11 ГОСТ Р ИСО 9001–2015. Системы менеджмента качества. Требования. – Москва : Стандартинформ, 2018. – 23 с.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И САМОКОНТРОЛЯ К ГЛАВЕ 1

1. Каковы основные цели закона «Об обращении лекарственных средств»?
2. Для кого предназначен закон «Об обращении лекарственных средств»?
3. Какие термины и определения вы считаете самыми главными по закону «Об обращении лекарственных средств»?
4. Каковы основные функции Министерства здравоохранения Российской Федерации?
5. Для кого предназначен закон «О техническом регулировании»?
6. Какие документы относятся к Надлежащим фармацевтическим практикам?
7. Что означает термин «система менеджмента качества»?
8. Перечислите основные принципы Всеобщего управления качеством.
9. Какова цель Международной Конференции по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам?
10. Какие основные Руководства подготовлены Конференцией по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам?

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Термин «жизненный цикл» лекарственного препарата можно рассматривать со стороны классической экономической схемы жизненного цикла товара, включающего в себя стадии: производство товара, вывода товара на рынок, рост объема продаж, достижение максимального объема продаж и поддержание его на стабильном уровне, а затем уход с рынка [1]. Однако такой подход является недостаточно информативным для описания жизненного цикла лекарственных средств.

В 2008 г. Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека был разработан документ «Система фармацевтического качества Q 10» (англ. *Pharmaceutical Quality System Q 10*) (см. раздел 1.3), который описывает модель эффективной системы менеджмента качества для фармацевтической промышленности – Модель фармацевтической системы качества ICH Q10 (англ. *ICH Q10 Pharmaceutical Quality System Model, ICHQ10 PQS*) (рис. 4). Этот документ также дает понятие основных стадий жизненного цикла лекарственных средств: фармацевтическая разработка, трансфер (перенос) технологий, промышленное производство, вывод продукта из обращения [2].

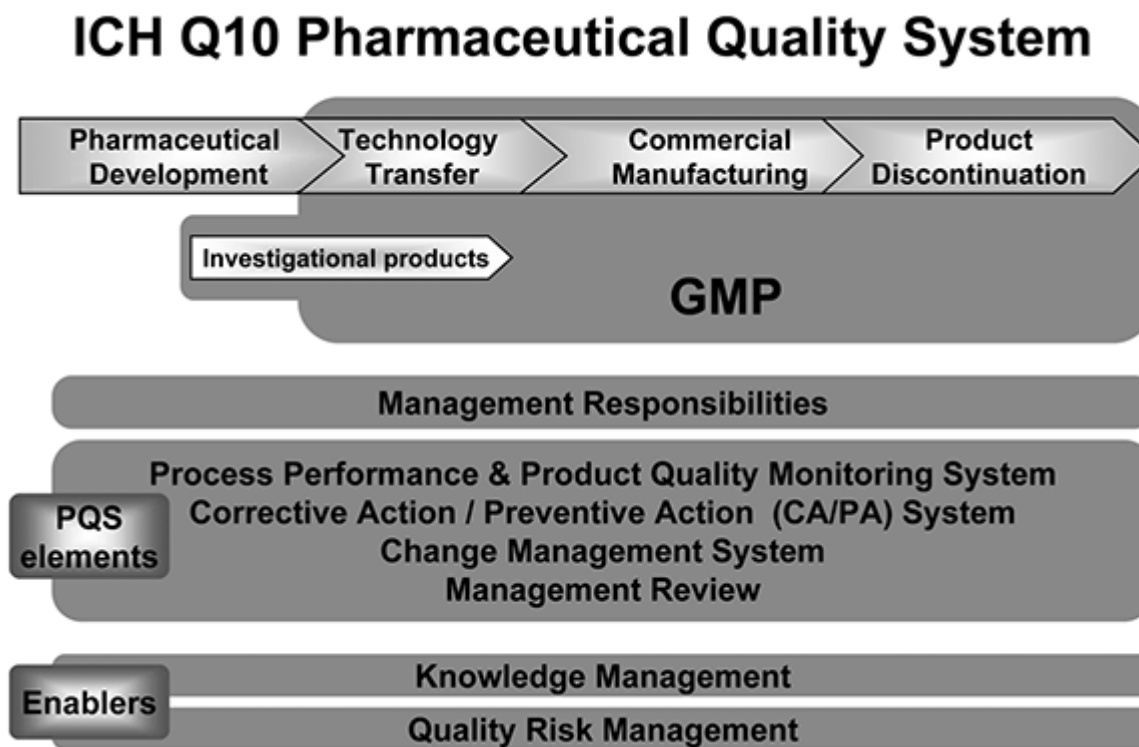


Рис. 4. Модель фармацевтической системы качества ICH Q10 [2]

В гармонизированном трехстороннем руководстве *ICH* (2009 г.) «Фармацевтическая разработка Q8 (R2)» дается следующее определение жизненного цикла лекарственного средства:

Жизненный цикл – все фазы жизни препарата от первоначальной разработки на протяжении продажи и до вывода препарата с рынка [3].

Рассмотрим кратко основные стадии жизненного цикла лекарственных средств.

Фармацевтическая разработка (англ. *Pharmaceutical Development*).

Цель фармацевтической разработки состоит в создании качественного препарата и процесса его производства, чтобы на постоянной основе обеспечивать планируемое качество препарата [4].

Фармацевтическая разработка направлена на достижение свойств лекарственной формы, зависимости этих свойств от параметров ее производства и от характеристик активного фармацевтического ингредиента, равно как и вспомогательных веществ, включая различные их соотношения. Фармацевтическая разработка наиболее критична для тех лекарственных препаратов, действующие вещества которых не попадают непосредственно во внутренние среды организма, а нуждаются в дополнительной стадии абсорбции на границе раздела сред. В качестве примера можно указать случаи принимаемых внутрь лекарств для системного действия, трансдермальных пластырей или аэрозолей для ингаляций. По этой причине формуляционная стратегия для таких препаратов должна быть хорошо продуманной и желательно опираться на принципы проектирования качества (*Quality by Design, QbD*). Более подробно материал по данной проблеме изложен в монографии [5].

Принцип *QbD* является стержневым в документе *ICH Q8* и используется для описания систематизированного подхода к разработке, которая должна начинаться с заранее сформулированных целей и быть сосредоточена на понимании препарата и процесса, а также контроле процесса, основанных на строгих научных принципах и управлении рисками для качества.

Таким образом, можно констатировать, что этап фармацевтической разработки включает в себя научно-исследовательскую деятельность, направленную на поиск новых фармакологически активных веществ, последующее изучение их лекарственных свойств; доклинические и клинические исследования; разработку технологий производства фармацевтических субстанций; разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов.

Перенос технологий (англ. *Technology Transfer*).

Передача производственных процессов и аналитических процедур между объектами или лабораториями является необходимой частью фармацевтических разработок и коммерциализации. При передаче технологии используются результаты деятельности по разработке процесса или метода и эти знания переносятся в другое место, где будет выполняться процесс или аналитическая процедура.

На этом этапе выполняется трансляция технологических процедур и информации, созданных при разработке лекарственного средства, на производственные площадки или меж-

ду различными производителями с целью организации производственной базы для последующей реализации продукции. Передаваемая информация формирует информационную базу о производственных процессах, способах контроля, подходах к валидации и сопутствующему непрерывному совершенствованию данных процессов [1].

Таким образом, трансфер можно определить как логичную, контролируруемую и задокументированную процедуру переноса технологии и методов контроля лекарственного препарата от разработчика к производителю или от одного производителя к другому.

Основными документами, наиболее полно описывающими процесс трансфера технологии, являются:

- Руководство по передовой практике Международного общества фармацевтической инженерии: передача технологий, третье издание (англ. *ISPE Good Practice Guide: Technologytransfer*). Отметим, что Международное общество фармацевтической инженерии (англ. *International Society of Pharmaceutical Engineering, ISPE*) – это крупнейшая в мире некоммерческая ассоциация, обеспечивающая своих членов важнейшей научной, технической и нормативной информацией, охватывающей весь жизненный цикл лекарственного средства.
- Надлежащая практика производства фармацевтической продукции ВОЗ: Основные принципы. Серия технических отчетов ВОЗ, № 961, 2011 г., приложение 7 (англ. *WHO Technical Report Series, 2011, No 961. Annex 7, pp. 28–309. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing*). Это хорошо представлено в работе [6].

Согласно этим документам, процесс трансфера имеет следующие основные стадии:

- 1 Подписание договора, включающего в себя положения о создании команды для трансфера, распределение ответственности при проведении трансфера, сроков.
- 2 Разработка документации.
- 3 Обучение сотрудников принимающей стороны.
- 4 Трансфер аналитических методик.
- 5 Трансфер технологии.
- 6 Валидация и верификация.
- 7 Пост-трансферный контроль.

Каждый этап должен быть задокументирован (табл. 1).

Таблица 1

Документирование процесса передачи технологии

| Этап/задача | Исходная документация | Трансферная документация |
|---------------|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Старт проекта | План проекта и план контроля качества, протокол оценки рисков, план миграции рисков, GAP-анализ | Соглашение по качеству, План внедрения проекта, ТОТ-протокол (протокол трансферта технологии) |

| 1 | 2 | 3 |
|----------------------------------|--|---|
| Оценка оснащения | План и оснащение производственных мощностей, список всего оборудования и систем, квалификационные статусы (DQ, IQ, OQ) и отчеты, руководства, СОПы и др. | Пошаговое сравнение с производственными мощностями, GAP-анализ, Протокол и отчет квалификации |
| Оценка безопасности | Специфические отходы, их утилизация | |
| Обучение персонала | Стандартные операционные процедуры и программы обучения | Протокол тренинга, оценка результатов |
| Трансфер аналитических методик | Спецификации, включая внутрипроизводственный контроль, отчеты по валидации методик | Протокол и отчет по трансферу методик |
| Обеспечение сырьем и материалами | Спецификации и дополнительная информация по АФС и вспомогательным материалам и ингредиентам | |
| Процесс трансфера | Информация о референтных партиях, отчет о разработке, данные о стабильности, отчеты об отклонениях, информация об АФС и др. | Протокол и отчет валидации процесса |
| Очистка | Валидация очистки, включая: информацию о растворимости; терапевтических дозах; категорию (токсикология), СОП по очистке и др. | Протокол и отчет валидации очистки |

Квалификация проекта (англ. *Design qualification (DQ)*) – документированное свидетельство того, что помещения, вспомогательные системы, инженерные сети, оборудование и процессы были спроектированы в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP).

Квалификация установки (англ. *Installation qualification (IQ)*) – проведение испытаний для подтверждения того, что оборудование (например, машины, измерительные приборы, инженерные сети и производственные помещения), используемое в производственном процессе, правильно выбрано, правильно установлено и работает в соответствии с установленными спецификациями.

Эксплуатационная квалификация (англ. *Operational qualification (OQ)*) – документированная проверка того, что система или подсистема работает должным образом во всех ожидаемых рабочих диапазонах.

Более подробно эти термины рассмотрены в [7].

Стандартная операционная процедура, СОП (англ. *Standard operating procedure (SOP)*) – уполномоченная письменная процедура, дающая инструкции по выполнению операций, не обязательно относящихся к конкретному продукту или материалу (например, эксплуатация оборудования, техническое обслуживание и очистка, проверка, очистка помещений и экологический контроль, отбор проб и проверка). Некоторые СОП могут использоваться для дополнения основной документации по конкретному продукту и серийной производственной документации.

Активная фармацевтическая субстанция, АФС (англ. *Active pharmaceutical ingredient, API*) – вещество или смесь веществ, которое предназначено для использования в производстве лекарственного препарата и при таком использовании становится его активным ингредиентом (действующим веществом). Такие вещества обладают фармакологическим или другим непосредственным действием. АФС предназначена для лечения, диагностики или профилактики заболеваний, для ухода, обработки и облегчения симптомов, оказывающие влияние на структуры или физиологические функции организма.

Коммерческое производство (англ. *Commercial Manufacturing*).

Целями этого этапа являются реализация производимой продукции, обеспечение и поддержка системы контроля качества и упрощение процессов непрерывного совершенствования как продукции, так и производственных процессов.

Вывод продукта из обращения (англ. *Product Discontinuation*).

Вывод лекарственного средства из обращения неизбежно. Для эффективного проведения данной процедуры ее порядок должен быть спланирован заранее [8]. В практике российских фармацевтических компаний используются Правила принятия решения о прекращении гражданского оборота серии или партии лекарственного препарата для медицинского применения.

Приведенный перечень основных этапов жизненного цикла лекарственного средства не является догмой и может быть детализирован. В данном учебном пособии будут более детально рассмотрены научно-исследовательская деятельность, доклинические и клинические испытания, вопросы государственной регистрации, собственно фармацевтическое производство с акцентом на иммунобиологические препараты, маркировка, ввод в гражданский оборот, хранение и транспортировка лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 2

- 1 Жизненный цикл лекарственных средств / под ред. д-ра мед. наук Ю.В. Олефира, д-ра мед. наук А.А. Свистунова. Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2018. – 280 с.
- 2 ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system Step 5. – Текст электронный // European Medicines Agency : официальный сайт. – 2022. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf.

- 3 Руководство по качеству. – Текст электронный // ICH: официальный сайт. – 2022. – Режим доступа: www.ich.org/page/quality-guidelines.
- 4 Гармонизированное трехстороннее руководство ICH «Фармацевтическая разработка» Q8(R2) на русс. яз. – Текст электронный. – Режим доступа: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3614/>.
- 5 Путь создания продукта : монография / Ж.И. Аладышева, В.В. Береговых, Н.Б. Демина и др.; под ред. А.Л. Хохлова и Н.В. Пятигорской. – М.: 2019. – 394 с.
- 6 WHO Technical Report Series, 2011, No 961. Annex 7, pp. 286-309. WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing). – Текст электронный. – Режим доступа: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex7-transfer-technology-pharmaceutical-manufacturing.pdf?sfvrsn=2e302838_0.
- 7 Обеспечение жизненного цикла лекарственного средства от фармразработки до вывода с рынка : учебно-методическое пособие / В.П. Трухин, И.Н. Полякова, О.А. Поварушкина и др. – С.-Петербург : Изд-во ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, 2021. – 300 с.
- 8 Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств: федер. закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ // Собрание законодательства РФ. – 2010. – № 16. – Ст. 1815.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И САМОКОНТРОЛЯ К ГЛАВЕ 2

1. Какова цель фармацевтической разработки?
2. Кто и как проводит работы по фармацевтической разработке?
3. Какова цель трансфера (переноса) технологий?
4. Каковы основные стадии трансфера (переноса) технологий?
5. Какие документы необходимо разработать в процессе трансфера (переноса) технологий?
6. Какова цель промышленного производства?
7. Какова цель вывода продукта из обращения?

Глава 3. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

3.1. Научно-исследовательская деятельность

Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР; англ. *Research and Development, R&D*) – это совокупность работ, направленных на получение новых знаний и практическое применение при создании нового изделия или технологии [1].

НИОКР включает в себя научно-исследовательские работы (НИР). Это работы поискового, теоретического и экспериментального характера, выполняемые с целью определения технической возможности создания новой биологически активной субстанции и лекарственного препарата на ее основе. НИР подразделяются на фундаментальные (получение новых знаний) и прикладные (применение новых знаний для решения конкретных задач) исследования.

Также научно-исследовательская деятельность включает в себя опытно-конструкторские работы (ОКР) и технологические работы (ТР). Это комплекс работ по созданию конструкторской и технологической документации на опытный образец, по изготовлению и испытанию опытного образца. Для биологически активных субстанций эти исследования проводятся в рамках фармакологических исследований (доклинические исследования).

В Национальном исследовательском Томском политехническом университете (НИ ТПУ) с середины 20-го века ведутся исследования в области разработки лекарственных препаратов и материалов медицинского назначения. Основателем этого направления по праву считается Леонид Петрович Кулев, д.х.н., профессор (основатель и заведующий кафедрой технологии органических красителей с 1945 по 1962 г.г.) (рис. 5).

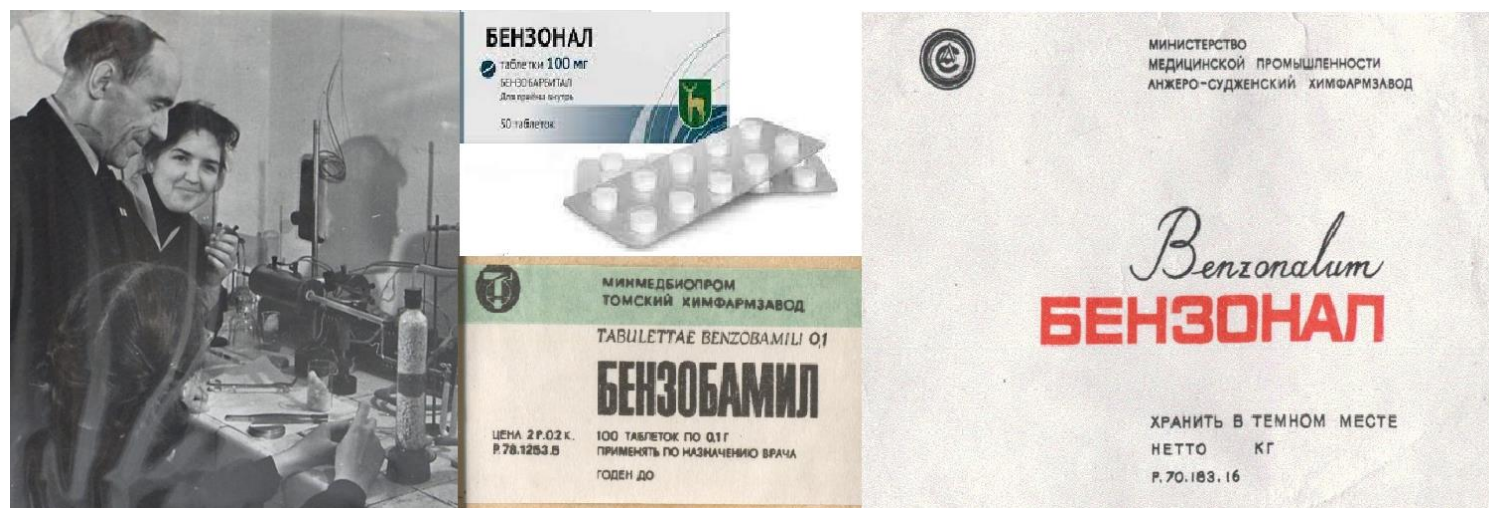


Рис. 5. Профессор Л.П. Кулев (автор медицинских препаратов «Бензонал», «Бензобамил») со студентами в Проблемной научно-исследовательской лаборатории синтеза лекарственных веществ (создана в 1957 г.)

Под его руководством были разработаны и внедрены в промышленное производство медицинские препараты «Бензонал» и «Бензобамил», использующиеся для лечения эпилепсии. Позже (1984 г.) была разработана технология получения медицинского препарата «Йодантипирин» для лечения и профилактики клещевого энцефалита.

Высокие научные результаты были положены в основу новой инженерной специальности – Химия и технология биологически активных соединений. Таким образом, с 1949 г. началась подготовка инженеров химиков технологов для фармацевтической индустрии, а с 1991 г. и инженеров биотехнологов по специальности «Фармацевтическая биотехнология».

В настоящее время в Научно-образовательном центре Н.М. Кижнера (НОЦ Н.М. Кижнера) (преемник кафедры органической химии, кафедры технологии органических красителей) НИ ТПУ продолжают активные исследования в области разработки новых лекарственных препаратов. Научные работы ведутся совместно с НИИ Кардиологии, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, НИИ Онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, фармацевтическими компаниями: впервые осуществлен синтез энантиомеров препарата «Галодиф» (проф. В.Д. Филимонов, В.Н. Худолей, директор ООО «Наука-техника-медицина»), с использованием методов молекулярного моделирования разработан новый нейропротектор (проф. А.И. Хлебников, проф. М.Б. Плотников, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, к.м.н. Д.Н. Аточин, Harvard Medical School, д.м.н. И.А. Щепеткин, Montana State University), на основе комплексов марганца разработаны первые отечественные контрастные вещества для МРТ-исследований (доц. М.Л. Белянин, проф. В.Ю. Усов, Сибирский государственный университет) [4]. Исследования поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ), Российским научным фондом (РНФ), программой ФАРМА–2020, Министерством науки и высшего образования РФ (ГЗ Наука).

Федеральный закон от 29 декабря 2012 г. (ОНФ) №273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» предполагает интеграцию образовательной и научной (научно-исследовательской) деятельности в высшем образовании. Такая деятельность может осуществляться в различных формах.

НОЦ Н.М. Кижнера ТПУ совместно с фармацевтическими компаниями ведет подготовку специалистов для фармацевтической отрасли (рис. 6).



Рис. 6 Выпускники и студенты-бакалавры образовательной программ «Фармацевтическая биотехнология» (руководитель программы доц. Ю.А. Лесина) на предприятии «Арт Лайф» (г. Томск)

Индустриальные партнеры не только предоставляют свои производственные площадки для проведения учебных практик, но и все более активно принимают участие в реализации теоретических образовательных модулей. Так, в рамках договора о стратегическом партнерстве между НИ ТПУ и Санкт-Петербургским НИИ вакцин и сывороток СПбНИИВС осуществляется повышение квалификации преподавателей ТПУ, прохождение производственной практики студентами-бакалаврами и магистрами. Ведущие специалисты СПбНИИВС читают лекции и ведут семинарские занятия по актуальным проблемам производства современных иммунобиологических препаратов (рис. 7). Кроме того, настоящее учебное пособие разработано при активном участии специалистов СПбНИИВС.



Рис. 7. А.А. Екимов – заместитель руководителя Департамента новых технологий ФГУП СПбНИИВС ФМБА России – читает лекцию для магистров ТПУ

Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России) активно занимается научно-исследовательской деятельностью, как фундаментальной, так и прикладного характера, посвященной микробиологии и вирусологии, экспериментальной иммунологии, биомедицине в целом и вакцинологии в частности. Ключевой особенностью научно-исследовательской работы в Институте является внедрение продуктов в реальную практику, как в части совершенствования имеющихся процессов, так и новых препаратов. Среди выполняемых проектов можно отметить разработку гриппозных вакцин и ферментных препаратов.

3.2. Доклинические (лабораторные) исследования

Доклинические (лабораторные) исследования являются одним из видов работ, которые прописаны в федеральном законе [6].

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

Целью доклинических исследований является определение токсичности биологически активного вещества, оценка возможности создания лекарственного средства на его основе.

В рамках проведения доклинических исследований достигаются следующие задачи:

- устанавливается схема применения разрабатываемого лекарственного препарата (дозы, кратность, путь введения);
- доказываемая эффективность и безопасность разрабатываемого лекарственного препарата;
- принимается решение о дальнейшей разработке препарата и переходе на этап клинических исследований.

Доклинические исследования может проводить организация-разработчик лекарственного препарата, или в случае, если у организации недостаточно мощностей – передавать исследования в специализированную лабораторию (испытательный центр). Однако ответственность за проведение и качество доклинических исследований остается на организации-разработчике.

Доклинические (лабораторные) исследования регулируются международными правилами GLP (Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика).

GLP – система качества, охватывающая организационный процесс и условия, при которых выполняются неклинические исследования лекарственных средств, связанные со здоровьем и экологической безопасностью.

Следует отметить, что Правила надлежащей лабораторной практики используются не только на этапе доклинических исследований, но и при проведении лабораторной деятельности в процессе производства и выпуска готовых лекарственных средств.

Правила GLP включают в себя:

- требования к организации испытаний;
- требования к условиям проведения испытаний;
- требования к личному составу исследователей;
- требования к помещениям, в которых проводятся испытания и содержатся животные;
- требования к качеству животных, к условиям их содержания и кормления;
- требования к лабораторному оборудованию и к его метрологическому обеспечению, включая требования по поверке и калибровке средств измерений;
- требования к испытываемому и контрольному веществу;
- требования к составлению и проведению подробной стандартной методики экспериментальных работ и к порядку проведения испытаний;
- требования к регистрации данных и оформлению отчета;
- требования к службе контроля за качеством испытаний;
- стандартные методики экспериментальных работ.

На национальном уровне доклиническое исследование регулируется статьями 10 и 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [2], стандартом ГОСТ 33044–2014 Принципы надлежащей лабораторной практики [3], текст которого идентичен GLP, Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» [4].

Кроме того, в целях проведения в государствах членах ЕАЭС доклинических (неклинических) исследований безопасности лекарственных средств и (или) веществ, содержащихся в лекарственных препаратах, решением Совета Евразийской экономической комиссии (далее – ЕЭК) от 3 ноября 2016 г. N 81 утверждены «Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» [5]. Применение указанных Правил и Рекомендаций призвано обеспечить сопоставимость качества результатов доклинических (неклинических) исследований в рамках ЕАЭС и, соответственно, устранить технические барьеры во взаимной торговле.

В соответствии с требованиями [3] в организации обязательно должны быть разработаны стандартные операционные процедуры, описывающие:

- поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранение, уничтожение, утилизацию исследуемых веществ, лекарственных средств и образцов сравнения;
- обслуживание и поверку измерительных приборов и оборудования;
- приготовление реактивов, питательных сред, кормов;
- ведение записей, отчетов и их хранение;
- содержание помещений, используемых при проведении исследования;
- прием, транспортировку, размещение, описание, идентификацию исследуемых веществ и тест-систем;
- выполнение и заполнение протокола исследования.

Стандартные операционные процедуры подлежат пересмотру в целях их актуализации с учетом накопленного опыта и научных достижений. Должен вестись каталог действующих стандартных операционных процедур с указанием их версии, даты вступления в силу и даты их пересмотра. Перечень СОП может быть расширен по усмотрению организации. Однако основная цель СОП – иметь в наличии документально оформленные процессы, необходимые для качественного обеспечения качества доклинических исследований.

Кроме того, доклинические исследования должны проводиться в соответствии с планом (протоколом/программой) исследований. В этом документе, в обязательном порядке должна быть отражена следующая информация [2, 3]:

- сведения, идентифицирующие доклиническое исследование, исследуемое вещество, лекарственное средство и образец сравнения;
- описание дизайна доклинического исследования, целей и задач доклинического исследования;
- описание исследуемого вещества, лекарственного средства (его природа происхождения и характеристики);
- наименование и адрес организатора доклинического исследования;
- наименования и адреса, участвующих в проведении доклинического исследования испытательных лабораторий, испытательных площадок;
- фамилии, имена, отчества (при наличии) и адреса руководителя доклинического исследования, ведущего исследователя, исследователей, принимающих участие в доклиническом исследовании;
- планируемые даты начала и завершения доклинического исследования;
- подробное описание методов исследований, наименований тест-систем, используемых в доклиническом исследовании, с обоснованием их выбора, способы и пути введения исследуемого вещества, лекарственного средства, методы статистической обработки.

Дизайн и методы исследования прорабатываются заранее на основании целей и задач исследования, особенностей его применения, а также в зависимости от того, оригинальным или воспроизведенным является лекарственное средство (табл. 2).

Оригинальное лекарственное средство – лекарственный препарат с новым действующим веществом, который первым зарегистрирован в Российской Федерации или в иностранных государствах на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, подтверждающих его качество, эффективность и безопасность (п. 10.1 введен Федеральным законом 27.12.2019 N 475-ФЗ).

Воспроизведенное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства.

Дизайн доклинических исследований оригинального и воспроизведенного лекарственного средства

| Лекарственное средство | Дизайн доклинических исследований |
|------------------------|--|
| оригинальное | Общетоксические свойства: токсичность при однократном и многократном введениях, местно-раздражающее действие |
| | Специфические виды токсичности: мутагенность; репродуктивная токсичность; канцерогенное действие; аллергизирующее действие; иммунотоксическое действие |
| | Фармакологическая безопасность |
| | Специфическая фармакологическая активность |
| | Фармакокинетические исследования |
| воспроизведенное | Общетоксические свойства: токсичность при однократном и многократном введениях (в источниках можно часто встретить острая и хроническая токсичность), местно-раздражающее действие в сравнении с зарегистрированным аналогом |

Для некоторых классов лекарственных препаратов, например вакцин, не проводится изучение мутагенности, канцерогенности, фармакокинетики.

Методические рекомендации для разработчиков новых лекарственных средств по проведению научных исследований, необходимых и достаточных для экспертной оценки эффективности и безопасности новых лекарственных средств, представлены в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Руководство), подготовленном Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ НЦЭСМП) Минздрава России [6, 7]. Руководство состоит из двух частей. Первая часть Руководства посвящена общим вопросам проведения доклинических исследований лекарственных средств (рис. 7).

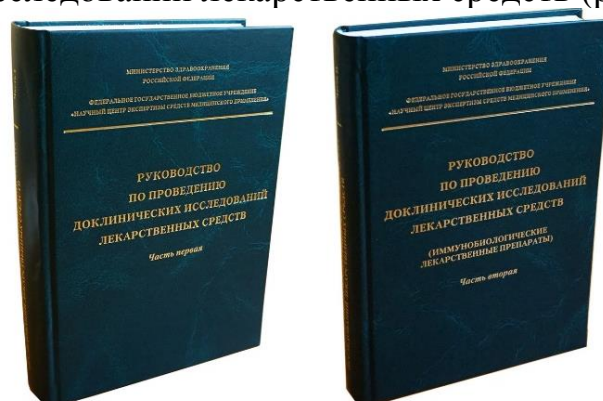


Рис. 7. Первая и вторая части Руководства по доклиническим исследованиям лекарственных средств

Здесь систематизированы и процитированы все действующие нормативные акты, регламентирующие доклинические исследования безопасности и эффективности лекарственных средств в Российской Федерации.

Научный материал структурирован на 3 раздела. Раздел I «Доклинические исследования безопасности лекарственных средств» содержит 11 глав. Раздел II «Доклинические исследования эффективности лекарственных средств» содержит 45 глав. Раздел III «Общие методологические подходы к оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств» содержит 5 глав.

Вторая часть Руководства (рис. 7) посвящена особенностям проведения доклинических исследований иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП). ИЛП обладают рядом особенностей, обусловленных сложностью технологии их изготовления, многофазностью испытаний, многообразием механизмов действия на организм и необходимостью особого надзора за качеством и правилами их применения.

Научный материал второй части Руководства систематизирован, в нем процитированы все действующие нормативные правовые акты, регламентирующие особенности доклинических исследований безопасности и эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации. Вторая часть Руководства структурирована на 2 раздела. Раздел I «Общие положения» состоит из 16 глав. Раздел II «Особенности исследования отдельных видов ИЛП» состоит из 14 глав.

При подготовке Руководства особое внимание было уделено гармонизации национальных требований к доклиническим исследованиям иммунобиологических лекарственных препаратов с международными требованиями и требованиями ВОЗ:

- Руководства ICH: S6(R1), ICHS5(R2), S1A, S9, M3(R2);
- Руководство Организации экономического сотрудничества и развития (англ. сокр. ОЭСР, англ. *Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD*) по тестированию химических веществ, раздел 4 [8–10];
- Рекомендации ВОЗ по доклинической оценке вакцин [11].

Кроме того, следует отметить документы Евразийской экономической комиссии, посвященные вопросам доклинических исследований [12–14].

Результаты проведенных доклинических исследований должны быть оформлены в виде отчетов, в которых в обязательном порядке согласно [3] должны быть отражены следующие разделы:

а) характеристика и обоснование тест-системы, отобранной для доклинических исследований. В случае использования биологической тест-системы (животных) указываются вид, возраст, количество животных в каждой группе, пол, показатель массы тела, источник питания;

б) режим дозирования, кратность и путь введения исследуемого вещества, лекарственного средства;

в) описание методов статистической обработки и краткий обзор результатов доклинического исследования;

г) результаты доклинического исследования, включая расчеты и количественное определение статистической значимости, обобщающие таблицы (графики) с соответствующей статистической обработкой и комментариями к ним;

д) оценка результатов и выводы доклинического исследования;

е) сведения о принятых исследователями, ведущим исследователем и руководителем доклинического исследования, обязательствах предоставлять достоверные данные и соблюдать конфиденциальность при проведении доклинического исследования.

В заключение отметим, что в России государственный контроль за проведением доклинических исследований лекарственных средств осуществляет Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

3.3. Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения

Клиническое исследование лекарственного препарата – изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами [2].

Этот этап реализуется после успешного окончания доклинических исследований и требует разрешения на проведение от регуляторного органа (ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, см. Приложение 1). При проведении клинических исследований работа ведется как с биологическими образцами, так и с пациентами.

Клинические исследования – один из самых длительных и дорогостоящих этапов жизненного цикла лекарственного средства. Выделяют 4 фазы клинической разработки лекарственного препарата:

– I фаза – это первое введение нового исследуемого препарата человеку.

Целью этапа является определение переносимости определенного диапазона доз, а также характера ожидаемых нежелательных явлений. Исследования проводятся на здоровых добровольцах, у которых отсутствуют какие-либо медицинские риски. Вторая задача, которая решается на I фазе, – изучение фармакокинетики и фармакодинамики препарата. В данных исследованиях принимает участие до 100 здоровых добровольцев. Длительность фазы составляет до 1 года.

Исследования I фазы отвечают на самый важный вопрос – продолжать или нет дальнейшую разработку лекарственного препарата.

– II фаза – изучение терапевтической эффективности нового лекарственного препарата. Здесь требуется включения большего количества пациентов с определенным заболева-

нием, для лечения (диагностики и/или профилактики) которого предназначено действующее вещество.

Целью Фазы II клинических исследований является: доказать клиническую эффективность лекарственного средства у определенной группы пациентов; оценить краткосрочную безопасность активного ингредиента; определить уровень терапевтической дозы препарата; определить схему дозирования.

- III фаза – продолжение изучения краткосрочной и долгосрочной безопасности и эффективности лекарственного препарата, специфических характеристик, которые могут проявиться при длительном применении; исследуется профиль безопасности с целью оценки показателя «польза/риск».

Клинические испытания III фазы проходят с участием больших (и, по возможности, разнообразных) групп пациентов (в среднем 1000–3000 человек), спланированные таким образом, чтобы быть максимально приближенными к тем условиям, в которых лекарственный препарат будет использоваться в медицинской практике.

Данные, полученные в результате клинических испытаний III фазы, являются основой для создания инструкции по применению препарата и важным фактором для принятия регуляторными органами решения о регистрации лекарственного препарата и возможности его медицинского использования.

- IV фаза, или постмаркетинговые испытания – проводятся на очень большом количестве участников и используются для определения новых режимов приема препарата, выявления новых побочных эффектов, в целом, позволяют получить более подробную информацию о безопасности и эффективности препарата.

На этой стадии препарат имеет статус разрешенного в медицинской практике. В данной фазе продолжается усовершенствования схем дозирования лекарственного препарата, взаимодействия с пищей или другими лекарственными средствами, влияния отдаленных эффектов препарата на выживаемость (снижение или повышение уровня смертности) и др.

В мировой практике планирование, проведение и этические аспекты клинических исследований регламентируются следующими основополагающими документами, приведенными в [2–3].

Хельсинская декларация (англ. *Declaration of Helsinki*) [15], разработанная Всемирной медицинской ассоциацией (ВМА) (англ. *World Medical Association (WMA)*) – набор этических принципов для медицинского сообщества, касающихся исследовательской этики и экспериментов на людях. Первая её редакция была принята в июне 1964 г. в Хельсинки (Финляндия), после чего претерпела девять пересмотров, последний из которых имел место в 2013 г. Декларация расширяет принципы, впервые сформулированные в Нюрнбергском кодексе, и применяет эти идеи непосредственно к клинической исследовательской работе [15].

Стандарт GCP «Надлежащая клиническая практика» (англ. *Good Clinical Practice (GCP)*) [16] – международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформле-

ния и представления результатов таких исследований. Правила GCP призваны обеспечить достоверность результатов клинических испытаний, а также безопасность и охрану прав и здоровья людей, принимающих участие в данных испытаниях в качестве субъектов.

Соответствие исследования этому стандарту говорит о публичном соблюдении: прав участников исследования; правил по обеспечению их безопасности; стремления к ненанесению вреда; требований к достоверности исследований.

Руководство Международной конференции по гармонизации «Надлежащая клиническая практика (англ., ICH Guideline for good clinical practice E6(R2) – международный этический и научный стандарт качества для разработки, проведения, регистрации и отчетности испытаний, в которых участвуют люди. Его цель – предоставить единый стандарт для регионов ICH, чтобы облегчить взаимное принятие клинических данных регулирующими органами [16].

Согласно ICH E6(R2) клинические исследования должны проводиться в соответствии с принципами:

- клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией, а также в соответствии с GCP;
- до начала исследования должна быть проведена оценка соотношения, предвидимого (предсказуемого) риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества;
- права, безопасность и благополучие субъектов исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества;
- информация об исследуемом препарате должна быть достаточной для обоснования предполагаемого клинического исследования;
- клинические исследования должны соответствовать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе клинического исследования;
- клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, одобренным независимым этическим комитетом;
- ответственность за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач;
- все проводящие исследование лица должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач;
- добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в исследование;
- всю полученную в клиническом исследовании информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы обеспечить точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации;
- конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, должна быть обеспечена в целях соблюдения права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с применимыми требованиями;

- производство и хранение исследуемых препаратов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики. Исследуемые препараты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом;
- для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены соответствующие системы и операционные процедуры.

На национальном уровне нормативно-правовое регулирование клинических исследований осуществляется в рамках Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» согласно статье 7 [2]. Здесь формулируются требования к планированию, проведению, документальному оформлению и контролю клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения. Определены также требования к субъективному составу лиц, которые вправе осуществлять организацию проведения клинических исследований. К ним относятся: разработчик лекарственного препарата или уполномоченное им лицо; образовательные организации высшего образования, организации дополнительного профессионального образования; научно-исследовательские организации.

Кроме того, на территории Российской Федерации клинические исследования регулируются стандартом ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» [17], текст которого идентичен международному стандарту GCP.

Как было уже отмечено выше, клинические исследования проводятся на основании разрешения, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти по результатам успешных доклинических испытаний, а также экспертизы документов и этической экспертизы.

Процедура получения разрешения на клиническое исследование включает следующие основные этапы [2]:

- подача заявления и клинического досье в Министерство здравоохранения РФ;
- проведение проверки полноты и достоверности сведений, содержащихся в клиническом досье (в течение 5 рабочих дней);
- принятие решения о выдаче задания на проведение экспертизы документов и этической экспертизы, либо выдается заявителю отказ в проведении указанных экспертиз. Согласно пункту 6 статьи 39 61-ФЗ [2] проведение экспертизы документов для получения разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения и этической экспертизы, составление экспертной комиссией и советом по этике заключения о возможности или невозможности проведения клинического исследования проводится в течение 30 рабочих дней.

Выдача разрешения на проведение клинического исследования или решение об отказе в выдаче указанного разрешения с указанием причин отказа проводится в течение 5 рабочих дней. Информацию о выдаче разрешений, о компаниях, организаторах клинических исследований, сроках проведения, завершении и т.п. размещается в открытом доступе на официальном сайте в сети Интернет.

Законодательством [2] даны определения ключевых участников клинических исследований – спонсор и исследователь, а также установлены области их полномочий и компетенций.

Спонсор (sponsor) – физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование.

Исследователь (investigator) – физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы.

Для обеспечения и гарантии качества проводимых клинических испытаний спонсор организует мониторинг клинического исследования – деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами, надлежащей клинической практикой и применимыми требованиями.

Мониторинг клинических исследований осуществляет специальное лицо – монитор клинических исследований. Мониторы назначаются спонсором. Они должны иметь соответствующую подготовку, а также обладать научными и/или клиническими знаниями, необходимыми для проведения надлежащего мониторинга исследования. Квалификация мониторов должна быть подтверждена документально. Мониторы должны детально знать исследуемые продукты, протокол, письменную форму информированного согласия и все другие письменные материалы, СОП спонсора, GCP и нормативные требования [17].

Перед началом клинической части проекта разрабатывается план мониторинга, в котором определяется объем, характер и график мониторинга в зависимости от цели, задач, дизайна исследования и определяемых показателей, утверждается проектная команда. Различают следующие виды мониторинговых визитов.

Визит оценки исследовательского центра – проводится для оценки возможностей исследовательского центра выполнить условия протокола. На этом визите проверяется наличие помещений, подходящих для проведения исследования (палаты, ординаторские, процедурный кабинет, кабинет функциональной диагностики, лаборатория), персонал, помещение архива и собирается статистика по наличию пациентов с соответствующей патологией. Данный вид исследования проводится до момента подачи документов в Минздрав РФ на получение разрешения на клинические испытания.

Визит инициации (открытия) – осуществляется после получения разрешения на клинические испытания, одобрения исследования локальным этическим комитетом и заключения договора. Результатом является разрешение на набор пациентов, далее в исследовательский центр поставляется исследуемый препарат.

Рутинный мониторинговый визит – проводится в ходе всего клинического исследования с целью получения объективных данных о том, что установленные требования к прове-

дению клинических испытаний выполняются (верификация). При активном наборе пациентов рутинный мониторинговый визит проводится с периодичностью в 4-6 недель.

Визит закрытия – проходит в центре после набора всех предусмотренных пациентов, либо по решению спонсора закрыть данный центр. На данном визите собираются уточняющие данные по пациентам, оформляется файл исследователя, вывозится препарат исследования. Документы по пациентам архивируются.

После каждого визита, монитор должен предоставить спонсору письменный отчет.

Основными документами, позволяющими оценить ход проведения клинического исследования, качество полученных данных, а также подтверждение соблюдения исследователем, спонсором и монитором действующих нормативных требований являются:

- главный файл исследования. Создается до начала клинической фазы исследования спонсором исследования;
- файл исследователя, в котором собираются основные документы по исследованию.

Документы должны храниться у спонсора и в организации, проводящей клиническое исследование в архивном помещении не менее 15 лет после завершения клинических исследований.

Параллельно с процессом совершенствования нормативно-правовой базы и организационных технологий идет процесс развития научной методологии клинических исследований лекарственных средств. ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России разработал «Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств» (Руководство) в двух частях [18, 19] (рис. 8).



Рис. 8. «Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств» в двух частях

Первая часть Руководства посвящает вопросы проведения клинических исследований лекарственных препаратов отдельных фармако-терапевтических групп. Рекомендации могут служить основой планирования и разработки протоколов клинических исследований, а также составления отчетов по результатам клинических исследований для дальнейшей экспертной оценке при регистрации лекарственных средств.

Вторая часть Руководства посвящена особенностям проведения клинических исследований лекарственных средств и препаратов. Система организации и проведения клинических исследований лекарственных средств имеет целый ряд особенностей, связанных как с природой этих препаратов (вакцины, иммуноглобулины, аллергены и др.), так и со сферой их применения в практике здравоохранения.

Основная задача клинических исследований лекарственных средств – всесторонняя оценка безопасности, ректогенности (характер и частота местных и общих реакций на введение препарата), а также определенные показатели иммунологической (выработка специфических антител), профилактической (защита от соответствующий инфекций) и лечебной эффективности этой группы [1].

Следует подчеркнуть, что Руководство базируется на мировом опыте проведения клинических исследований и принципах, сформулированных в Хельсинской декларации. В частности, необходимо особо отметить выполнение принципа добровольности участия в исследованиях. Этот принцип дополнительно поддержан Федеральным законом 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» статья 20, которая регламентирует дачу информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство [20].

Информированное согласие – процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования. Информированное согласие документируется с помощью письменной подписанной и датированной формы информированного согласия (ICH E6(R2) см. раздел 1.5). При этом форма информированного согласия должна быть получена пациентом до совершения любого медицинского вмешательства, включая сбор анамнеза. При получении информированного согласия в педиатрической популяции письменное согласие подписывает один из родителей или законный представитель ребенка (дети от 7 до 13 лет). Дети с 14 до 17 лет ставят свою подпись на полной форме информированного согласия, рядом с подписью родителей. В случае, если требуется медицинское вмешательство без согласия субъекта либо родителя, либо законного представительства, то закон регламентирует это в соответствии с пунктом 9 статьи 20 закона № 323-ФЗ [20].

При этом допускается медицинское вмешательство:

- если медицинское вмешательство необходимо по экстренным показаниям для устранения угрозы жизни человека и если его состояние не позволяет выразить свою волю или отсутствуют законные представители;
- в отношении лиц, страдающих заболеваниями, представляющими опасность для окружающих;
- в отношении лиц, страдающих тяжелыми психическими расстройствами;
- в отношении лиц, совершивших общественно опасные деяния (преступления);
- при проведении судебно-медицинской экспертизы и (или) судебно-психиатрической экспертизы.

Практическое применение изложенных в Руководстве современных методических подходов к проведению клинических исследований новых лекарственных средств позволит значительно улучшить качество выполняемых в нашей стране клинических исследований.

3.4. Государственная регистрация лекарственных средств

Лекарственные препараты вводятся в гражданский оборот на территории Российской Федерации, если они зарегистрированы соответствующим уполномоченным органом исполнительной власти – Министерством здравоохранения России (см. Приложение 1 настоящего пособия).

Государственной регистрации подлежат: оригинальные лекарственные препараты; воспроизведенные лекарственные препараты; новые комбинации зарегистрированных ранее лекарственных препаратов; лекарственные препараты, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах и в новой дозировке.

3.4.1. Номенклатура лекарственных средств

Важным обязательным элементом процесса регистрации нового лекарственного препарата является присвоение ему определенного наименования [1].

Только при наличии собственного наименования новый лекарственный препарат может быть внесен в различные информационные системы.

Сумма собственных наименований всех зарегистрированных в стране лекарственных препаратов обозначается термином «Номенклатура лекарств». В медицине наиболее известным примером номенклатуры как системы наименований является номенклатура Лекарственных Средств.

Принципиально важным для рассмотрения основ формирования номенклатуры лекарственных средств является однозначность понятий, терминов и определений.

В разделе 1.1. настоящего пособия были приведены определения терминов, касающихся лекарственного средства, фармацевтической субстанции, лекарственного препарата и лекарственной формы, так, как они трактуются в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» [2].

В данном разделе приведем краткую формулировку и комментарии к этим понятиям:

- лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, применяемые для диагностики и лечения. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты. Это понятие является самым общим и равнозначно распространенному в бытовой лексике термину «лекарство», т.е. то, что лечит!
- фармацевтическая субстанция – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов. Лексическое зна-

чение этого термина – то, из чего делают лекарства. Определение лекарственных средств как фармацевтической субстанции используется преимущественно в профессиональной лексике специалистов, занятых разработкой, регистрацией, контролем качества, производством и изготовлением лекарственных средств.

- лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм (таблетка, капсула, инъекция).
- лекарственная форма – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения. В профессиональной лексике специалистов термин «готовая лекарственная форма» (ГЛФ) используется как синоним термина «лекарственный препарат».

Взаимосвязь терминов «лекарственное средство», «фармацевтическая субстанция», «лекарственный препарат» показана на рис. 9.

Очевидно, что для организации такой непростой, динамичной системы как номенклатура лекарственных средств, необходимо иметь соответствующую унифицированную терминологию. Отметим согласно [2] еще два важных понятия:

- Международное непатентованное наименование (МНН) лекарственного средства (англ. *International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INNs)*) – наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения.
- Торговое наименование лекарственного средства – наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком, держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

Необходимо отметить, что речь идет о разных объектах, находящихся под разной юрисдикцией. Международные непатентованные наименования лекарственных средств находятся под международной юрисдикцией и предназначены для обозначения действующего вещества фармацевтических субстанций. Процедура и рекомендации по их использованию (англ. *Guidance on the Use of International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances*) являются компетенцией ВОЗ [21].

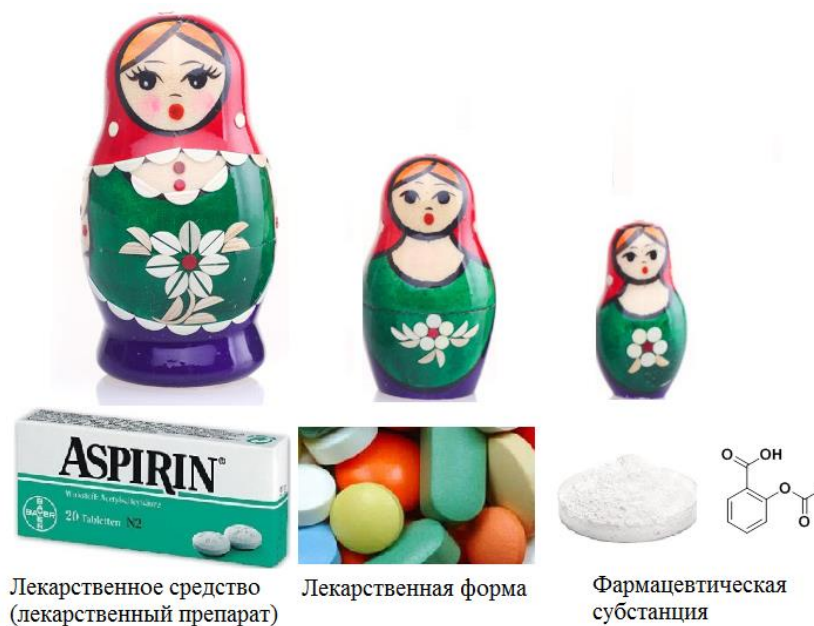


Рис. 9. Диалектическая взаимосвязь терминов «лекарственное средство», «фармацевтическая субстанция», «лекарственный препарат»

В отличие от МНН, «торговые наименования лекарственных средств» находятся под национальной юрисдикцией (пункт 6 статьи 13 закона 61-ФЗ [2]). С точки зрения бизнеса торговое наименование, если оно зарегистрировано как товарный знак (обозначается ®), является одним из видов интеллектуальной собственности (рис. 10). После окончания срока действия патента товарный знак позволяет защитить ставшее популярным среди потребителей торговое наименование от появления воспроизведенных лекарственных препаратов других производителей со сходными наименованиями. Так как торговое наименование, если оно зарегистрировано как товарный знак, является собственностью конкретного правообладателя, то каждый новый производитель должен либо получить право на использование товарного знака, либо выбрать для воспроизведенного им лекарственного препарата новое торговое название.

В результате один лекарственный препарат может иметь на мировом фармацевтическом рынке десятки и даже сотни торговых наименований. В качестве примера, можно привести лекарственное средство нимесулид – нестероидный противовоспалительный препарат из класса сульфонанилидов (рис. 11), который выпускается разными производителями под несколькими торговыми наименованиями: Апонил MEDOCHEMIE, Ltd; Найз® Dr. Reddy`sLaboratories, LTD Индия, Др. Редди`s Лабораторис Россия; Найсулид® ФП ОБОЛЕНСКОЕ Россия; Нимесулид ИЗВАРИНО ФАРМА Россия и еще более 20 названий (рис. 11).



Рис. 10. Свидетельство на товарный знак



Рис. 11. Химическая формула, химическое название и торговые названия лекарственного средства нимесулид

Описанная ситуация является объективным обстоятельством для правого регулирования. В соответствии с законодательством государственная регистрация лекарственных препаратов под торговыми наименованиями, присвоенными как отечественными, так и зарубежными разработчиками, возможна только после прохождения процедуры официальной экспертизы в Федеральном государственном бюджетном учреждении по проведению экспертизы лекарственных средств.

Закон «Об обращении лекарственных средств» [2] применительно к наименованиям лекарственных средств дает еще одно понятие – «химическое наименование». Поскольку химическое наименование выбирают на стадии научных исследований после установления

молекулярной структуры нового лекарственного средства, то, по сути, оно относится к фармацевтической субстанции. Химическое наименование фармацевтической субстанции (нового лекарственного средства) формируют в соответствии с правилами Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК) (англ. *International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC*). Однако химические названия зачастую громоздки, поэтому в соответствии с общепринятой международной практикой химическое наименование фармацевтической субстанции используют до момента получения рекомендации ВОЗ на использование соответствующего МНН. И только в случае отсутствия на момент регистрации рекомендованного ВОЗ МНН фармацевтическая субстанция может быть зарегистрирована под химическим наименованием.

Для действующих веществ фармацевтических субстанций, разработанных в период существования СССР и используемых в России для производства лекарственных препаратов, не получивших до настоящего времени статуса МНН, рекомендованных ВОЗ, используется обозначение «группировочное наименование лекарственного препарата». Например, группировочным наименованием вакцин от гриппа является «Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]».

3.4.2. Нормативно-правовое регулирование государственной регистрации

Процедура государственной регистрации описывается в нормативно-правовых актах страны-производителя.

При существовании союза между государствами законодательством союза могут быть установлены единые требования к выдаче разрешения на реализацию. Также, законодательно могут быть определены различные пути признания разрешений, выданных одной из стран-участниц.

Несмотря на то, что у каждой страны существуют собственные нормативно-правовые акты, определяющие процедуру государственной регистрации и получения разрешения на реализацию, единый ее смысл состоит в том, чтобы допустить к реализации только лекарственные препараты, которые прошли государственную регистрацию и получили разрешение на реализацию от компетентного органа.

Государственная регистрация осуществляется в срок, не превышающей 160 рабочих дней со дня принятия заявления о государственной регистрации лекарственного препарата [2]. В указанный срок включается время, необходимое для повторной экспертизы лекарственных средств и (или) этической экспертизы. Срок государственной регистрации лекарственного препарата исчисляется со дня принятия соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти заявления о государственной регистрации лекарственного препарата с приложением необходимых документов по день выдачи регистрационного удостоверения лекарственного препарата. Время проведения клинического исследования лекарственного препарата не учитывается при исчислении срока его государственной регистрации.

Процедура регистрации состоит из прохождения последовательных этапов оценки качества, эффективности и безопасности заявляемого для получения разрешения лекарственного препарата [2]. Эта оценка носит документально-прикладной характер и осуществляется с точки зрения разных аспектов деятельности: оценки условий разработки, доклинических и клинических исследований, условий производства, документального описания создания и производства лекарственного препарата и проведение непосредственной лабораторной экспертизы образцов лекарственного препарата.

Рассмотрим эти этапы более подробно.

Оценка условий разработки, доклинических и клинических исследований.

В процессе экспертизы контролируется соответствие предложенных материалов разработки законодательно установленным требованиям. В частности, оцениваются наличие необходимых разрешений и условия проведения доклинических и клинических исследований – такие исследования должны быть проведены с соблюдением правил надлежащей лабораторной практики и надлежащей клинической практики [2].

Оценка условий производства.

Для подтверждения соответствия условий производства заявляемого на регистрацию препарата проверяется наличие надлежащим образом заверенного документа, подтверждающего соответствие производителя лекарственного препарата и фармацевтической субстанции правилам надлежащего производства и контроля качества лекарственных средств (GMP). Выдача таких заключений регламентируется законодательно, определен уполномоченный орган и порядок выдачи заключений. Процедуру получения заключения о соответствии производства заявителю следует начинать до процедуры государственной регистрации.

В ряде случаев, при наличии соглашения между странами, регуляторный орган может признавать результаты инспекции, проведенной регуляторным органом другого государства в соответствии с конвенцией о сотрудничестве фармацевтических инспекций (англ. *The Pharmaceutical Inspection Convention (PIC)*), параллельно работает PIC/S (*the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) [21].

Решения о признании иностранных сертификатов подтверждения соответствия производства могут приниматься странами на законодательном уровне, а также в зависимости от наличия соглашений или союзов между государствами. Так, например, государства-члены ЕАЭС осуществляют регистрацию и экспертизу лекарственных средств, предназначенных для общего рынка лекарственных средств, в соответствии с едиными Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения [4]. Однако, распространены и случаи, когда вне зависимости от наличия сертификата соответствия GMP страны-разработчика лекарственного препарата, в стране регистрации может потребоваться проведение инспекции уполномоченным органом страны регистрации.

Здесь же отметим, что проведена большая работа по формированию пакета документов к заявке на полноценное членство России в PIC/S. Подача заявки произведена в конце 2020 года.

Оценка документального описания создания и производства лекарственного препарата, или регистрационного досье лекарственного препарата.

Для регистрации лекарственного препарата для медицинского применения заявитель предоставляет в Минздрав России в электронном виде и на бумажном носителе заявление о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения, а также необходимые документы, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения. В Федеральном законе [2] определен перечень включаемой в заявление на регистрацию информации, а также структура регистрационного досье, представляемого в формате общего технического документа и содержание его разделов.

Общий технический документ (англ. *Common Technical Document, CTD*) разработан и утвержден Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов (ICH M4, см. раздел 1.5. данного пособия). Общий технический документ разделен на пять модулей (рис. 12).

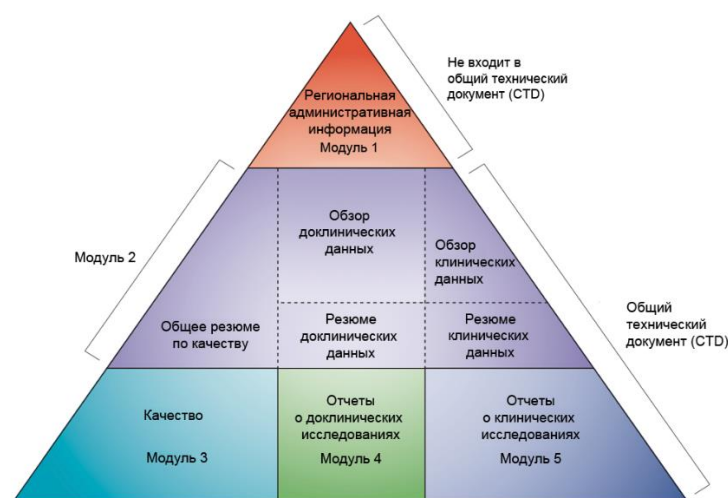


Рис. 12. Общий технический документ – CTD треугольник

Модуль 1 не является непосредственной частью *CTD*, содержит административную информацию и инструкцию по медицинскому применению препарата. Эти данные могут отличаться в зависимости от требований конкретной страны.

Модуль 2 – это обзоры и резюме доклинических и клинических исследований, а также резюме по качеству.

В модуле 3 содержится информация о качестве лекарственного препарата.

В модуле 4 содержатся отчеты о проведенных доклинических исследованиях.

В 5 модуле содержатся отчеты о клинических исследованиях.

Наиболее сложным с точки зрения количества и разнообразия разделов является модуль 3. В нем приводится вся история создания препарата: от появления идеи о создании новой молекулы (при наличии) до разработки процесса производства и контроля качества

готовой лекарственной формы. В модуль 3 входят два больших раздела, посвященных фармацевтической субстанции и лекарственному препарату. Каждый из этих разделов поделен на подразделы, для фармацевтической субстанции и лекарственного препарата приводится информация о характеристиках, разработке, производстве, контроле качества, упаковке и стабильности. Каждый из подразделов содержит подробное описание этих процессов, начиная от их создания, переходя к внедрению на промышленные масштабы, до валидации и отладки всех процессов для получения стандартных и воспроизводимых условий производства и контроля качества однородной и качественной продукции.

Заявитель в регистрационном досье должен предоставить все доказательства, чтобы регулятор, пользуясь установленными нормативами и правилами, смог сделать положительное заключение о качестве, эффективности и безопасности лекарственного препарата, тем самым разрешив применение заявляемого препарата для населения.

Проведение лабораторной экспертизы образцов лекарственного препарата.

Данный этап проводится после прохождения экспертизы комплектности документов, после или параллельно со специализированной экспертизой информации, содержащейся в документах регистрационного досье. Лабораторная экспертиза образцов заключается в проверке лекарственного препарата на соответствие нормам, заявленным в спецификации качества лекарственного препарата. При этом проверяется полный перечень методов контролей готового продукта и соответствующих им норм, позволяющих сделать вывод о его качестве и соответствии своему назначению.

Для проведения таких работ ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России разработал «Руководство по экспертизе лекарственных средств» в 4-х томах [6–9].

Важным направлением развития системы государственной регистрации лекарственных средств является гармонизация с лучшими международными стандартами. Всемирной организацией здравоохранения разработан и предложен для использования в странах-участницах этой международной организации специальный документ «Правила экспертизы и регистрации лекарственных средств» (англ. *Good regulatory practices for medical products, GRP*). В перспективе данные правила могут стать основой разработки соответствующего стандарта Российской Федерации или включены в регуляторные документы уровня ЕАЭС.

После проведения этих работ в срок, не превышающий 10 рабочих дней со дня получения заключения комиссии экспертов по результатам экспертизы качества лекарственного средства и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата, Минздрав России размещает на своем сайте в сети Интернет данное заключение комиссии экспертов и принимает решение о государственной регистрации лекарственного препарата, либо решение об отказе в государственной регистрации лекарственного препарата [1].

При принятии решения о государственной регистрации лекарственного препарата Минздрав России вносит данные о зарегистрированном лекарственном препарате в государственный реестр лекарственных средств и выдает заявителю регистрационное удостоверение лекарственного препарата, а также инструкцию по применению лекарственного препа-

рата, макеты первичной и вторичной (потребительской) упаковки с указанием на них номера регистрационного удостоверения лекарственного препарата и даты его государственной регистрации [27].

На территории государств-членов ЕвЭС действует Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза [28].

Отметим, что регистрационное удостоверение лекарственного препарата – документ, подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата [29]. Оно выдается бессрочно, за исключением регистрационного удостоверения лекарственного препарата, выдаваемого сроком на 5 лет, на впервые регистрируемые в РФ лекарственные препараты.

3.5. Лицензирование фармацевтического производства

Производство лекарственных средств – деятельность по производству лекарственных средств организациями – производителями лекарственных средств на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных лекарственных средств [2]. Производители лекарственных средств должны иметь лицензию на производство лекарственных средств [30] (рис. 13).



Рис. 13. Лицензия на производство лекарственных средств (а) в соответствии с соответствующим перечнем (б)

Производство лекарственных средств осуществляется с соблюдением требований промышленного регламента, который утверждается руководителем производителя лекарственных средств [2].

Технологический регламент производства – нормативный документ, устанавливающий методы производства, технологические нормативы, технические средства, условия и порядок проведения технологического процесса в производстве фармацевтической продукции, обеспечивающий получение лекарственного средства с показателями качества, отвечающими требованиям фармакопейной статьи предприятия (техническим условиям), а также устанавливающий безопасность ведения работ и достижение оптимальных технико-экономических показателей конкретного производства [31].

Важным требованием, предъявляемым при производстве лекарственных средств, является использование фармацевтических субстанций, включенных в государственный реестр лекарственных средств (см. раздел 2.5, Приложение 1 данного учебного пособия).

Кроме того, выпуск лекарственных препаратов на территории РФ должен осуществляться с соблюдением требований Государственной фармакопеи.

Производство лекарственных средств на территории Российской Федерации регулируются Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» [2], стандартом ГОСТ Р 52249–2009 «Надлежащая производственная практика лекарственных средств» [32], который является национальным эквивалентом международного стандарта GMP в Российской Федерации.

Соответствие производителя лекарственных средств требованиям Правил надлежащей производственной практики подтверждается заключением, выдаваемым по результатам инспектирования производителей лекарственных средств [30]. Заключение о соответствии выдает Министерство промышленности и торговли Российской Федерации (Минпромторг РФ) в соответствии с утвержденным Административным регламентом [33].

Для получения заключения о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики необходимо предоставить комплект документов, в частности, копию основного досье производственной площадки; сведения о выявленных несоответствиях качества лекарственных средств установленным требованиям, в том числе об отзыве лекарственных средств из гражданского оборота, за период не менее двух лет до подачи заявления; перечень лекарственных средств, производимых на производственной площадке производителя, в отношении которого проводится инспектирование [34].

На территории стран-участниц Евразийского экономического союза действуют правила «Надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», утвержденные Евразийской экономической комиссией [35].

Необходимо отметить, что требования стандарта ГОСТ Р 52249–2009 [32] охватывают несколько этапов жизненного цикла лекарственного средства: производство и связанный с ним контроль качества и маркировка лекарственного средства, ввод в гражданский оборот лекарственного средства, хранение и транспортировку лекарственного средства.

Прежде чем, перейти к рассмотрению этих вопросов, проведем краткий обзор документов и требований по производству лекарственных средств.

В дальнейшем продолжим в настоящем пособии рассмотрение этапов жизненного цикла лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 3

- 1 Жизненный цикл лекарственных средств / под ред. д-ра мед. наук Ю.В. Олефира, д-ра мед. наук А.А. Свистунова. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2018. – 280 с.
- 2 Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств: федер. закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ // Собрание законодательства РФ. – 2010. – № 16. – Ст. 1815.
- 3 ГОСТ 33044–2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. – Москва : Стандартинформ, 2019. – 11 с.
- 4 Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». – Текст электронный. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71366108/#ixzz6hN7Ug3ic>.
- 5 Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026101>.
- 6 Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
- 7 Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. – 536 с.
- 8 OECD Guideline for testing of chemicals Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure – 420. – Текст электронный. – Режим доступа: https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/oecd_g1420.pdf
- 9 OECD Guideline for testing of chemicals Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method – 423. – Текст электронный. – Режим доступа: https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/oecd_g1423.pdf
- 10 OECD GUIDELINES FOR THE TESTING OF CHEMICALS Acute Oral Toxicity – Up-and-Down-Procedure (UDP) – 425. – Текст электронный. – Режим доступа: https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/oecd_g1425-508.pdf
- 11 WHO Technical Report Series, No. 927, 2005 Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. – Текст электронный. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/annex1-nonclinical.p31-63>.
- 12 Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 N 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/563887387>.

- 13 Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026116>.
- 14 Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.05.2020 N 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/564960909>.
- 15 Declaration of Helsinki. Medical Research Involving Human Subjects // World Medical Association: официальный сайт. – 2022. – Режим доступа: <https://www.wma.net/what-wedo/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>.
- 16 ICH guideline for good clinical practice E6(R2). Step 5. – Текст электронный. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.
- 17 ГОСТ Р 52379–2005. Надлежащая клиническая практика. – Москва: Стандартинформ, 2006. – 39 с.
- 18 Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств». Часть первая/ Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. – 244 с.
- 19 Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств». Часть вторая/ под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. – 212 с.
- 20 Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ. – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902312609>.
- 21 Guidance on the Use of International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances. – Текст электронный. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/guidance-on-the-use-of-inns>.
- 22 Решение Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинской применения». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026097>.
- 23 Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2019. – 328 с.
- 24 Руководство по экспертизе лекарственных средств. В 4 томах. Том II. – М.: Гриф и К, 2019. – 280 с.
- 25 Руководство по экспертизе лекарственных средств. В 4 томах. Том III. – М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 – 344 с.
- 26 Руководство по экспертизе лекарственных средств. В 4 томах. Том IV. – М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014 – 172 с.
- 27 Государственный реестр лекарственных средств : официальный сайт. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.

- 28 Портал общих информационных ресурсов и открытых данных : официальный сайт. – Режим доступа: <https://opendata.eaeunion.org>.
- 29 Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 мая 2016 года N 320н «Об утверждении формы регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения». Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420360547>.
- 30 Постановление Правительства РФ от 3 декабря 2015 г. № 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям надлежащей производственной практики» // Собрание законодательства РФ. – 2015. – № 50. – Ст. 7165.
- 31 ОСТ 64–02–003–2002. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения. – М.: Изд-во Министерства промышленности, науки и технологии РФ, 2002. – 84 с.
- 32 ГОСТ Р 52249–2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. – Москва : Стандартинформ, 2009, – 205 с.
- 33 Приказ Минпромторга России от 26.05.2016 г. № 1714 (в ред. Приказов Минпромторга России от 20.10.2017 N 3667, от 19.04.2019 N 1393) «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче заключений о соответствии производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420360555>.
- 34 Минпромторг России: официальный сайт. – Режим доступа: <https://minpromtorg.gov.ru/activities/services/licensing/>.
- 35 Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026099>.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И САМОКОНТРОЛЯ К ГЛАВЕ 3

- 1 Какова цель проведения научно-исследовательских работ?
- 2 Кто проводит научные исследования по разработке лекарственных препаратов?
- 3 Какова цель и задачи доклинических исследований?
- 4 Какие виды работ включает доклиническое исследование лекарственного средства?
- 5 Какие документы регламентируют проведение доклинических исследований?
- 6 В чем отличие оригинального лекарственного средства от воспроизведенного?
- 7 Каким образом оформляются результаты доклинических исследований?
- 8 Какова цель проведения клинических исследований лекарственного препарата?
- 9 Перечислите и охарактеризуйте основные фазы клинических исследований.

- 10 Каковы основные принципы клинических исследований?
- 11 Перечислите основные этапы процедуры получения разрешения на клиническое исследование.
- 12 Какова роль мониторов в клинических исследованиях?
- 13 Как создается информированное согласие?
- 14 Когда допускается медицинское вмешательство без согласия субъекта?
- 15 Для каких целей предназначена государственная регистрация?
- 16 Какова взаимосвязь терминов «лекарственное средство», «фармацевтическая субстанция», «лекарственный препарат»?
- 17 Что означает термин «торговое наименование лекарственного средства»?
- 18 Какими документами регламентируется процедура государственной регистрации лекарственных средств?
- 19 В какие сроки проводится государственная регистрация лекарственных средств?
- 20 Перечислите и кратко охарактеризуйте этапы оценки качества, эффективности и безопасности заявляемого для получения разрешения лекарственного препарата.
- 21 Что включается в Общий технический документ?
- 22 На какой срок выдается регистрационное удостоверение?
- 23 Каковы основные правила при лицензировании производства лекарственных средств?
- 24 Кто выдает лицензию на производство лекарственных средств?
- 25 Что означает термин «Технологический регламент производства»?
- 26 Является ли термин «Технологический регламент производства» эквивалентом термина «Технический регламент»? Почему?
- 27 Какими основными документами регламентируется производство лекарственных средств на территории Российской Федерации?
- 28 Необходима ли процедура инспектирования производителей лекарственных средств? Почему?

Глава 4. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Производство лекарственных средств на территории Российской Федерации регулируются Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств».

Выпуск лекарственных препаратов на территории РФ должен осуществляться с соблюдением требований Государственной фармакопеи, где изложены требования к качеству фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, полупродуктов, готовых лекарственных форм и лекарственным препаратам.

Промышленное производство лекарственных средств создается и функционирует с учетом Правил надлежащей производственной практики. Соответствие этим требованиям дает гарантию того, что данное фармацевтическое производство способно производить лекарственные средства установленного качества.

4.1. Государственная фармакопея Российской Федерации

Фармакопея (от греческого: pharmakon – лекарство и poieo – делаю), сборник стандартов и положений, регламентирующих требования к качеству лекарственных средств. Первая фармакопея была издана в 1498 г. во Флоренции. В России первая фармакопея вышла в 1778 г. на латинском языке, а в 1866 г. – на русском языке. Она и положила начало порядковой нумерации фармакопей (14-е издание вышло в 2018 г.).

Под Государственной фармакопеей понимается свод общих фармакопейных статей и фармакопейных статей [1].

Общая фармакопейная статья (ОФС) – документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства для медицинского применения, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам [1].

Фармакопейная статья (ФС) – документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства для медицинского применения [1].

Отметим, что при составлении регистрационного досье на лекарственный препарат в целях его государственной регистрации (см. раздел 2.5 настоящего пособия) необходимо разработать так называемый нормативный документ по качеству на лекарственный препарат [2].

Разработка фармакопейной статьи на оригинальное лекарственное средство и включение ее в Государственную фармакопею в течение срока действия защиты исключительного

права, удостоверенного патентом на оригинальное лекарственное средство, осуществляются с согласия его разработчика.

Государственная фармакопея находится под государственным надзором, ее требования обязательны к исполнению для всех субъектов обращения лекарственных средств государства, занимающихся производством (изготовлением), хранением и применением лекарственных средств.

Официальный статус Государственной фармакопеи Российской Федерации закреплен в законе «Об обращении лекарственных средств» [1]. Государственная фармакопея издается Министерством здравоохранения РФ за счет средств федерального бюджета и подлежит переизданиям не реже, чем один раз в пять лет.

Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания (в четырех томах) (рис. 14) введена в действие в 2018 году и опубликована на сайте Федеральной электронной медицинской библиотеки [3]. Основная часть содержит 319 общих фармакопейных статей и 661 фармакопейную статью.



Рис. 14. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание в 4-х томах

Гармонизация требований к лекарственным средствам является необходимым процессом в условиях функционирования общего рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕЭС). Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств ЕЭС утверждена Фармакопея Евразийского экономического Союза [4], которая введена в действие с 1 марта 2021 года.

Многие страны не имеют собственные фармакопеи. Всемирная организация здравоохранения издаёт Международную Фармакопею (англ. *The International Pharmacopoeia*), не имеющую, однако, законодательного характера, в отличие от национальных фармакопей. В странах, не имеющих собственных фармакопей, используют международную, европейскую или другую фармакопею.

Многие химико-фармацевтические предприятия выпускают субстанции по требованию заказчика в соответствии с заданным стандартом, с той или иной фармакопеей.

С 2012 г. ведущие фармакопеи мира, в том числе Государственная фармакопея РФ, принимают участие в разработке руководства ВОЗ по надлежащей фармакопейной практике (англ. *Good Pharmacopoeial Practices, GPhP*). На настоящее время завершена часть руковод-

ства по структуре и содержанию фармакопейных стандартов на фармацевтические субстанции (действующие и вспомогательные), включая стандартные образцы субстанций синтетического происхождения, лекарственные препараты в различных лекарственных формах, аналитические процедуры.

4.2. Международные правила надлежащей производственной практики лекарственных средств. Принципы GMP

Промышленное производство лекарственных препаратов осуществляется с соблюдением правил GMP – сводом основных требований и методов, которые подлежат соблюдению при производстве и контроле качества лекарственных средств. Внедрение правил GMP позволяет системно оценивать параметры фармацевтического производства.

Первый международный стандарт GMP Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) появился в 1968 г. В 1969 году на 22-й Всемирной ассамблее здравоохранения принята резолюция WHA22.50 «Контроль качества лекарств», которая рекомендовала всем странам-членам ВОЗ принять и применять международные правила производства и контроля качества лекарственных средств.

Начиная с 70-х годов прошлого столетия концепция GMP получает широкое распространение во всем мире. На основе Руководства ВОЗ по GMP в 1972 г. Конвенцией по фармацевтическим инспекциям (PIC, позже PIC/S) принимается Руководство PIC/S по GMP («Основные стандарты PIC», 1972 г.). В 1989 г. Европейским Союзом принимаются собственные Правила GMP (англ. *EU GMP*), которые содержатся в разделе 4 Собрания правил и нормативных актов Евросоюза в отношении лекарственных средств [5]. В настоящее время документы ВОЗ, Евросоюза и PIC/S гармонизированы. В США действует Кодекс федеральных правил – cGMP. В дополнение к этому документу Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. *Food and drug administration, FDA*) утвердило ряд руководств.

В 2009 г. Российской Федерации был принят национальный стандарт ГОСТ Р 52249–2009 «Надлежащая производственная практика лекарственных средств» [6], который является идентичным переводом Правил GMP Европейского Союза по состоянию на 31.01.2009 г.

Все стандарты GMP базируются на принципах:

1. Управление качеством.

Производитель должен создать и внедрить эффективную систему обеспечения качества, включая активное участие руководства и всего персонала.

2. Персонал.

Поскольку система качества и производство зависят от людей, то персонал должен быть укомплектован достаточным количеством квалифицированного персонала, который способен на должном уровне решать все задачи, находящиеся в сфере ответственности производителя.

3. Помещения и оборудование.

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

4. Документация.

Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы обеспечения качества и является ключевым элементом работы в соответствии с настоящими Правилами. В системе управления качеством производителя должны быть четко установлены различные виды используемой документации и носителей информации. Главной целью применяемой системы документации должно быть создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, которая может непосредственно или опосредовано влиять на все аспекты качества лекарственных препаратов.

5. Производство.

Технологические операции должны осуществляться по четко установленным процедурам и отвечать Правилам GMP, что необходимо для получения готовой продукции требуемого качества в соответствии с регистрационной и лицензионной документацией.

6. Контроль качества.

Контроль качества включает работы, связанные с отбором проб, документацией (спецификациями) и испытаниями, а также с методиками организации этих работ, их документированием и выдачей в установленном порядке разрешений, которые гарантируют, что все необходимые соответствующие испытания действительно проведены. Исходное сырье, материалы, полупродукты и промежуточная продукция не разрешаются для использования, а готовая продукция не допускается к реализации до тех пор, пока их качество не будет признано соответствующим установленным требованиям.

7. Аутсорсинг.

Любая деятельность, которая передана другому лицу (аутсорсинг), должна быть надлежащим образом определена, согласована и проконтролирована. Соглашение между заказчиком и исполнителем должно быть оформлено в письменном виде с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон.

8. Отзыв продукции.

Все рекламации и другая информация относительно несоответствия качества потенциально бракованной продукции должны тщательно проверяться в соответствии со стандартной рабочей процедурой. На предприятии-производителе должна быть организована система, которая позволяет при необходимости быстро и эффективно отозвать реализованную продукцию, у которой установлены или предполагаются дефекты качества. Принципы управления рисками для качества должны применяться при расследовании и оценке дефектов качества, а также в процессе принятия решений в отношении отзыва продукции, корректирующих и предупреждающих действий и других мер по снижению риска.

9. Самоинспекция.

На предприятии должна осуществляться самоинспекция и аудит качества, назначение которых состоит во всестороннем надзоре за выполнением правил GMP, и при необходимости, в выработке рекомендаций по проведению предупреждающих и корректирующих действий.

4.3. Правовые и нормативные документы по надлежащей производственной практике лекарственных средств, действующие на территории Российской Федерации

В развитие положений Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» и гармонизации документов по GMP в России в настоящее время действует национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52249–2009 «Надлежащая производственная практика лекарственных средств» [6]. В 2013 году Постановлением Правительства РФ от 28.01.2013 г. № 50 Министерство промышленности и торговли РФ наделено полномочиями по утверждению правил надлежащей производственной практики и выдаче заключений о соответствии производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям этих правил.

С 2013 года в России действуют Правила надлежащей производственной практики, утвержденные приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013 г. № 916 [7]. Документ фактически является переводом правил GMP Евросоюза, действовавших на момент его разработки.

В 2016 году решением Совета Евразийской Экономической Комиссии от 03.11.2016 г. № 77 утверждены Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза [8].

Таким образом, на сегодняшний день в Российской Федерации действуют GMP РФ (Приказ Минпромторга N 916 от 14.06.2013 г.) и GMP ЕАЭС (Решение Совета ЕЭК N 77 03.11.2016 г.). Действие Приказа Минпромторга N 916 распространяются на лекарственные средства, зарегистрированные до момента подписания Россией «Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза». При этом указано, что такие лекарственные средства должны быть приведены в соответствие с требованиями и правилами Евразийского экономического союза до 31 декабря 2025 года в соответствии с процедурой, установленной правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств [9].

По структуре документы [7] и [8] схожи (табл. 3), поскольку, как уже отмечалось выше, они являются переводом Правил надлежащей производственной практики Европейского союза «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union» Volume 4 (см. раздел 4.2. данного пособия), однако есть и отличия [10, 11].

Таблица 3

Структура Правил надлежащей производственной практики РФ и ЕАЭС

| Рассматриваемые разделы документа | Правовой документ | |
|-----------------------------------|---|---|
| | Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 77 | Приказ Минпромторга от 14 июня 2013 года N 916 Об утверждении Правил надлежащей производственной практики |
| 1 | 2 | 3 |
| Раздел (часть) | I. Основные требования | I. Общие положения II. Термины и определения III. Основные требования к организации производства и контролю качества лекарственных средств |
| Глава | Глава 1. Фармацевтическая система качества | Фармацевтическая система качества (Глава 1) |
| | Глава 2. Персонал | Персонал (Глава 2) |
| | Глава 3. Помещения и оборудование | Помещения и оборудование (Глава 3) |
| | Глава 4. Документация | Документация (Глава 4) |
| | Глава 5. Производство | Производство (Глава 5) |
| | Глава 6. Контроль качества | Контроль качества (Глава 6) |
| | Глава 7. Деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг) | Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг) (Глава 7) |
| | Глава 8. Претензии, дефекты качества и отзывы продукции | Претензии и отзыв продукции (Глава 8) |
| | Глава 9. Самоинспекция | Самоинспекция (Глава 9) |
| Раздел (часть) | II. Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходных материалов | IV. Основные требования к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья (Часть II) |
| Глава | 1. Введение | Введение (1) |
| | 2. Управление качеством | Управление качеством (2) |
| | 3. Персонал | Персонал (3) |
| | 4. Здания и помещения | Здания и помещения (4) |
| | 5. Технологическое оборудование | Технологическое оборудование (5) |
| | 6. Документация и записи | Документация и записи (6) |
| | 7. Работа с материалами | Работа с исходным сырьем (7) |
| | 8. Технологический процесс и контроль в процессе производства | Технологический процесс и контроль в процессе производства (8) |
| | 9. Упаковка и идентифицирующая маркировка АФС и промежуточной продукции | Упаковка и идентифицирующая маркировка фармацевтических субстанций и промежуточной продукции (9) |
| | 10. Хранение и реализация | Хранение и реализация (10) |
| | 11. Лабораторный контроль | Лабораторный контроль (11) |

| | | |
|----------------|--|---|
| | 12. Валидация | Валидация (12) |
| | 13. Контроль изменений | Контроль изменений (13) |
| | 14. Отклонение и повторное использование материалов | Отклонение и повторное использование материалов (14) |
| | 15. Претензии и отзывы | Претензии и отзывы (15) |
| | 16. Производство по контракту (включая лабораторный контроль качества) | Производство по договору (включая лаборатории) (16) |
| | 17. Поставщики или лица, действующие от их имени (агенты, брокеры и трейдеры), дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке | Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку (17) |
| | 18. Специальное руководство по АФС, производимым путем культивирования клеток или ферментации | Специальное руководство по фармацевтическим субстанциям, производимым путем культивирования клеток или ферментации (18) |
| | 19. АФС, предназначенные для клинических исследований (испытаний) | Фармацевтические субстанции, предназначенные для клинических исследований (19) |
| | 20. Термины и определения | Термины и определения (20) |
| Раздел (часть) | III Документы, связанные с Правилами надлежащей производственной практики | - |
| | IV. Международные гармонизированные требования к сертификации серии | - |

Решение ЕАЭС ближе по структуре и точности перевода к оригиналу, т.к. Приказ Минпромторга был разработан в 2013 году, а последние изменения в I Часть «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume» 4 были внесены в 2015 году, соответственно Решение ЕАЭС включило в себя эти изменения. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза представлены 3 частями (табл. 3) и рядом приложений.

Часть I содержит принципы, применимые при производстве лекарственных препаратов (принципы GMP, см. раздел 4.2 данного пособия). Здесь в общих чертах излагается фундаментальная концепция управления качеством при производстве лекарственных препаратов.

Часть II охватывает принципы, применимые при производстве активных фармацевтических субстанций, используемых в качестве исходных материалов. Эта часть документа [8] была разработана на основе руководства ICH, изданного как документ ICH Q7A для активных фармацевтических субстанций.

Часть III содержит разделы, в которых разъясняются требования уполномоченных органов государств-членов, связанные с правилами надлежащего производства лекарственных средств. Цель части III – разъяснить требования регуляторных органов, ее следует рассматривать как источник информации в отношении наилучших современных методов. Отдельно

в каждом разделе описаны детали, касающиеся его применимости.

В дополнение к основному содержанию Правила [8] включают в себя Приложения, которые детализируют отдельные виды деятельности. Для некоторых производственных процессов различные приложения должны применяться одновременно (например, приложения, регламентирующие производство стерильных лекарственных средств и производство радиофармацевтических лекарственных средств и (или) биологических лекарственных средств). Ниже приведен список этих Приложений:

- Приложение N 1. Требования к производству стерильных лекарственных средств
- Приложение N 2. Требования к производству биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения
- Приложение N 3. Требования к производству радиофармацевтических лекарственных препаратов
- Приложение N 4. Требования к производству ветеринарных лекарственных средств (кроме иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств)
- Приложение N 5. Требования к производству иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств
- Приложение N 6. Требования к производству медицинских газов
- Приложение N 7. Требования к производству лекарственных растительных препаратов
- Приложение N 8. Требования к отбору проб исходных и упаковочных материалов
- Приложение N 9. Требования к производству жидких и мягких лекарственных форм
- Приложение N 10. Требования к производству дозированных аэрозольных лекарственных препаратов под давлением для ингаляций
- Приложение N 11. Требования к компьютеризированным системам
- Приложение N 12. Требования к использованию ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов
- Приложение N 13. Требования к лекарственным препаратам для клинических исследований
- Приложение N 14. Требования к производству лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы
- Приложение N 15. Требования к квалификации и валидации
- Приложение N 16. Требования к подтверждению уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска
- Приложение N 17. Требования к выпуску по параметрам
- Приложение N 19. Требования к контрольным и архивным образцам

На практических занятиях будут подробно рассмотрены требования GMP ЕАЭС, а также проведен сравнительный анализ структуры и содержания GMP Российской Федерации и GMP Евразийского экономического союза. В данном учебном пособии мы остановимся на отдельных темах, которые наиболее ярко отражают основную идею учебника – обеспечение качества на всех этапах жизненного цикла лекарственного препарата.

4.4. Фармацевтическая система качества (Pharmaceutical Quality System, PQS)

Правила надлежащей производственной практики Российской Федерации и Евразийского экономического союза базируются на фармацевтической системе качества модели ICH Q 10 (см. гл. 2 данного пособия). Модель ICH Q 10 в свою очередь была разработана с учетом модели системы менеджмента качества ISO 9000, основанной на процессном подходе (раздел 1.6 данного пособия).

Схема фармацевтической системы качества ICH Q 10, используемая в Правилах GMP РФ и ЕАЭС представлена на рис. 15 (сравни с рис. 4 гл. 2) [8]. Она охватывает 4 ключевые области жизненного цикла продукта: фармацевтическая разработка, перенос технологии, промышленное производство, прекращение производства (первые блок схемы на рис. 15).



Рис. 15. Схема фармацевтической системы качества модели ICH Q 10, используемой Правилами GMP Российской Федерации и Евразийского экономического союза [1]

Фармацевтическую систему качества (ФСК) следует рассматривать как систему управления качеством. Управление качеством – совокупность организационных мер, предпринимаемых в целях обеспечения соответствия качества лекарственных средств их назначению. Управление качеством включает в себя надлежащую производственную практику. Фармацевтическая система качества строится на предприятии для достижения цели: «Производитель должен производить лекарственные средства таким образом, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье и (или) про-

токолу клинического исследования и минимизировать риск для пациентов, связанный с безопасностью, качеством и эффективностью лекарственных средств» [8].

Второй горизонтальный блок схемы ФСК (рис. 15) иллюстрирует важность ответственности руководства в отношении всех этапов жизненного цикла продукции: «Высшее руководство несет основную ответственность за наличие эффективной фармацевтической системы качества, за то, что имеются необходимые ресурсы и что обязанности, ответственность и полномочия определены, доведены до сведения и выполняются, реализуются во всех подразделениях предприятия». При этом важна лидирующая роль руководства: «Это должно гарантировать поддержку фармацевтической системы качества и заинтересованность персонала на всех уровнях и в подразделениях предприятия» [8].

Фармацевтическая система качества включает четыре опорных элемента (третий блок схемы), которые необходимо применять соответственно и пропорционально к каждому этапу жизненного цикла продукции, осознавая возможности выявления сфер для постоянного улучшения.

Элементы фармацевтической системы качества.

1. Мониторинг эффективности процесса и качества продукции.

Основная задача этого элемента ФСК – обеспечение постоянной производительности процессов и средств контроля для производства продукции желаемого качества и выявления сфер для постоянного улучшения.

Мониторинг эффективности процесса и качества продукции представляет собой систему мероприятий направленных на:

- установление стратегии контроля,
- обеспечение инструментами для измерения и анализа параметров (свойств), определенных в стратегии контроля;
- анализ параметров и характеристик, определенных в стратегии контроля. Это делается для подтверждения того, что все процессы находятся в контролируемом состоянии;
- определение источников отклонений, влияющих на эффективность процесса и качество продукции. Это делается для улучшения, направленного на снижение вариабельности (изменчивости) процессов;
- обеспечение знаниями.

2. Корректирующие и предупреждающие действия (англ. *corrective action and preventive action, CAPA*).

Корректирующие и предупреждающие действия являются результатом расследования претензий, отказов от продукции, несоответствий, отзывов, отклонений, аудиторских заключений и инспекций уполномоченных органов, а также тенденций, выявленных при проведении мониторинга эффективности процесса и качества продукции. Результатом реализации методологии *CAPA* должно быть улучшение продукции и процесса.

3. Управление изменениями (англ. *change control system*).

Инновации, постоянное улучшение, результаты мониторинга эффективности процесса и качества продукции, *CAPA* приводят к необходимости проводить изменения. Для пра-

вильной оценки, утверждения и внедрения этих изменений предприятие должно иметь эффективную систему управления изменениями. Система управления изменениями обеспечивает осуществление постоянного, своевременного и эффективного улучшения. Она должна обеспечивать высокую степень уверенности в том, что изменение не приведет к непредсказуемым последствиям.

4. Проверки со стороны руководства.

Проверка со стороны руководства, должна гарантировать управление эффективностью процесса и качеством продукции на протяжении жизненного цикла продукции.

Система таких проверок должна включать в себя:

- результаты инспекций уполномоченных органов и их заключения, аудиторские и другие оценки, обязательства перед уполномоченными органами;
- периодические обзоры качества продукции;
- любые последующие мероприятия после проверок, проводимых руководством.

Все элементы фармацевтической системы качества должны быть укомплектованы квалифицированным персоналом, обеспечены необходимыми и надлежащими помещениями, оборудованием и техническими средствами. Держатель разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств и уполномоченное лицо (лица) несут ответственность в соответствии с законодательством за функционирование фармацевтической системы качества.

Управление знаниями и управление рисками для качества (нижний блок в схеме на рис. 15) являются средствами улучшения. Управление знаниями и управление рисками для качества применяются на протяжении всех этапов жизненного цикла продукции. Они помогают достичь основные цели фармацевтической системы качества: соответствие лекарственного средства своему назначению, обеспечение контролируемого состояния всех процессов производства и содействие постоянному улучшению.

Фармацевтическая система качества должна быть документально оформлена: должно быть разработано руководство по качеству или равноценный документ, включающий в себя:

- политику в области качества;
- сферы применения фармацевтической системы качества;
- определение процессов в рамках фармацевтической системы качества (последовательности, взаимосвязи и взаимозависимости процессов);
- ответственность руководства в рамках фармацевтической системы качества.

4.5. Персонал фармацевтического производства

Организация и функционирование производства и фармацевтической системы качества лекарственных средств зависят от персонала [6–8]. Предприятие должно быть укомплектовано персоналом необходимой численности и квалификации. Должностные обязанности каждого сотрудника должны быть оформлены документально и усвоены им. Ответственность и обязанности всех работников должны быть четко определены.

Как уже отмечалось выше, для достижения целей в области качества важна роль руководства. Команда топ-менеджеров должна понимать свою роль в управлении качеством, принимать ответственность за внедрение и поддержание Правил GMP. В связи с этим возникает должна быть установлена персональная ответственность руководящего состава.

На производстве лекарственных средств, как правило, заявлены три ключевые лица – Руководитель отдела контроля качества (ОКК), Руководитель производства и Уполномоченное Лицо. Необходимо четко установить сферу ответственности каждого руководителя и связанных с ним структурных подразделений.

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

Основной целью обучения является качественная работа персонала. В этом заинтересованы руководители структурных подразделений. Руководители устанавливают набор задач для каждого работника, создают регламенты работ и контролируют их исполнение. Посредством утверждения программы первичного и последующего обучения они формируют так называемую спецификацию требований. Из числа приверженных сторонников GMP важно подготовить внутренних тренеров, важно проводить обучение всего персонала. Обучение проводят по простым документам, с использованием иллюстрационного материала (блок-схемы, комиксы, фотографии, схемы). При этом надо стремиться к тому, чтобы персонал принял факт обязательности выполнения требований GMP через объяснение логики введения в GMP того или иного требования. Учить нужно всех сотрудников базовым принципам, и отдельно каждого – специфике GMP применительно к его конкретной деятельности. Линейные руководители, ведущие специалисты (в том числе мастера на участках) – главный двигатель системы обучения. Весь персонал должен в полном объеме понимать ключевые компетенции.

Кроме основного обучения, включающего теорию и практику применения GMP, вновь принятые на работу работники должны пройти первичное обучение в соответствии с закрепленными за ними обязанностями. Производитель должен также проводить последующее непрерывное обучение персонала, периодически оценивая его практическую эффективность. Обучение персонала должно проводиться по учебным программам, утвержденным соответственно руководителем производства либо руководителем подразделения контроля качества. Производитель обязан хранить документацию о проведении обучения.

Персонал (рис. 16), работающий в зонах, где контаминация представляет опасность, например в чистых зонах или в зонах работы с высоко активными, токсичными, инфицирующими или сенсибилизирующими веществами, должен пройти специальное обучение.



Рис. 16. Персонал в чистых зонах

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

Все сотрудники должны знать не только требования GMP, относящиеся к сфере их деятельности, проходить обучение в соответствии с их обязанностями, в т.ч. по правилам личной гигиены. Гигиена и санитария – один из «китов» GMP. Не следует подменять понятия и требования в отношении одежды для чистых помещений. Одежда должна соответствовать заявленному классу чистоты.

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

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

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

Лица, входящие в производственные зоны, должны носить защитную одежду, соответствующую выполняемым в этих зонах операциям (рис. 17–18).



Рис. 17. Персонал в лаборатории



Рис. 18. Персонал по упаковке лекарственных средств

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

Необходимо избегать непосредственного контакта рук персонала с открытой продукцией, а также с любой частью оборудования, контактирующей с продукцией. Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук.

4.6. Помещения, оборудование, инженерные системы фармацевтического производства

Производство лекарственных средств [6–8] планируется и организуется с учетом места расположения, особенностей строительных норм, монтажа, оснащения, обслуживания помещений, оборудования и инженерных систем с учетом характера производственных работ. Эти решения должны минимизировать риск ошибок, предусматривать проведение эффективной очистки и обслуживания с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи и, в общем случае, устранения любого фактора, ухудшающего качество производимых лекарственных средств.

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

Освещение, температура, давление, влажность должны соответствовать назначению помещения и также не оказывать прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на лекарственные средства во время их производства и хранения. В производственных зонах должна использоваться эффективная система вентиляции, оснащенная средствами мониторинга параметров воздуха.

Цеха и помещения при производстве лекарственных средств.

Как правило, производство лекарств на фармацевтических предприятиях организуется по цеховому принципу и состоит из специализированных цехов, связанных друг с другом.

Цех – основное производственное подразделение, предназначенное для выполнения однородных процессов или выпуска однотипной продукции. В свою очередь, каждый цех имеет несколько участков (зон), где осуществляются однотипные операции, составляющие технологический процесс. В зависимости от характера выполняемой работы цеха делятся на основные, вспомогательные и подсобные. Широкий ассортимент фармацевтической продукции от субстанций, производимых с использованием химических, физических и биологических методов, до лекарственных форм и готовых лекарственных средств обуславливает многообразие и специфику производственных помещений и зон внутри них.

Помещения и оборудование в цехе располагаются, оснащаются и эксплуатируются таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Так, в галеновом цехе сосредоточено производство экстрактов и настоек, а также новогаленовых препаратов, биогенных стимуляторов и др. В помещениях этого цеха производится выделение биологически активных веществ из растительного сырья различными методами (мацерация, перколяция, экстракция и др.); операции по разделению жидкой и твердой фаз (отстаивание, фильтрование, центрифугирование, прессование); отгонка спирта и других экстрагентов; выпаривание, сушка под вакуумом, растворение, смешение и т.д. В таблеточном цехе изготавливаются таблетки, представляющие собой спрессованные порошкообразные смеси. Основ-

ные производственные операции в этом цехе – измельчение исходных веществ, смешение, гранулирование массы и таблетирование. В фасовочном цехе фасуется продукция, вырабатываемая заводом. Вид цеха малотоннажного производства фармацевтических субстанций на предприятии «БратскХимСинтез» приведен на рис. 19.



Рис. 19. Цех малотоннажного производства фармацевтических субстанций «БратскХимСинтез»

- К каждому виду помещений предъявляются особые требования [6–8], например:
- конструкция, эксплуатация и обслуживание зоны отбора проб исходного сырья на складе должны соответствовать заявленному классу чистоты производственных помещений;
 - взвешивание исходного сырья, как правило, осуществляется в отдельном, предназначенном для этого помещении, снабженном локальным вытяжными устройствами;
 - для обработки и передачи материалов (продуктов) используются «закрытые системы», системы с физическим барьером, изоляторы (рис. 20);
 - производство продукции с высокой сенсibiliзирующей активностью (пенициллины, цефалоспорины), инфицирующими свойствами, с высокой фармакологической активностью или токсичностью (стероиды, цитотоксические противоопухолевые препараты), стерильной продукции, радиофармацевтических лекарственных средств осуществляется в специально выделенных производственных зонах, включающих помещения, технологическое оборудование, оборудование для обработки воздуха и системы контроля;
 - помещения для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации;

- складские зоны должны обеспечивать раздельное хранение необходимого для производства объема исходного сырья, упаковочных материалов и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.



Рис. 20. Применение изоляторных технологий компании JANSSEN в производстве лекарственного препарата «Велкейд» на ОАО «Фармстандарт»

Особое внимание уделяется зонам контроля качества. Помещения лабораторий контроля качества принято размещать отдельно от производственных зон.

Вспомогательные зоны, включая мастерские и сервисные зоны, комнаты отдыха и приема пищи, должны быть отделены от других зон. Помещения для переодевания, туалеты и душевые кабины не должны непосредственно сообщаться с производственными или складскими зонами.

Вспомогательные цеха участвуют в производственной программе предприятия и обслуживают основные. Подсобные цеха предприятия не имеют прямой связи с основным производством, но их продукция полностью или частично на нем используется (например, картонажно-типографический цех).

Оборудование и инженерные системы для производства фармацевтической продукции.

Конструкция и материалы технологического оборудования в производстве лекарств должны полностью соответствовать своему назначению. Работы по его монтажу и техническому обслуживанию не должны представлять опасность для качества продукции [7–8]. В

связи с этим фармацевтическое оборудование должно отвечать следующим техническим требованиям:

- обеспечение производства лекарств в соответствии с нормативной документацией;
- защита препарата от риска загрязнения;
- контроль параметров процесса производства;
- эффективность и безопасность эксплуатации, очистки и удобство технического обслуживания;
- соответствие погрешности контрольно-измерительных приборов установленным значениям.

На фармацевтическом производстве имеются следующие виды оборудования:

- реакционно-массообменное (реакторы, кристаллизаторы, ректификационные колонны и др.);
- сепарационное (фильтры, центрифуги, отстойники);
- сушильное (распылительные, роторные, лиофильные, полочные сушилки);
- теплообменное (теплообменники, холодильные установки);
- дозировочное (весы, мерники, насосы);
- механико-технологическое (мельницы, сита, грануляторы, таблеточные машины);
- транспортировочное, трубопроводное и др.

С целью снижения риска перекрестной контаминации, сокращения производственного цикла и минимизации затрат на мойку и стерилизацию оборудования на многих стадиях фармацевтического производства внедряются одноразовые системы и стационарные поточные технологические линии, отвечающие международным требованиям, предъявляемыми к фармацевтическому производству.

К основным инженерным системам относятся: система подготовки воздуха для чистых помещений, системы подготовки воды очищенной и воды для инъекций, чистого пара, сжатого воздуха и инертных газов. Ключевую ответственность за рабочее состояние таких систем несет инженерная служба предприятия.

Более подробно сведения об оборудовании и инженерных системах будут обсуждаться в рамках специальных дисциплин.

4.7. Документация фармацевтического производства

Система документации на предприятиях по производству лекарственных средств является неотъемлемой частью фармацевтической системы качества и является ключевым элементом организации производства и контроля качества продукции. Главной целью применяемой системы документации является создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, которая может прямо или косвенно влиять на качество производимых лекарственных средств. Документация существует как на бумажном, так и на электронном или фотографическом носителе. Четкое оформление документации позволяет предотвратить

ошибки, возможные при устном общении, и проследить все этапы производства конкретной серии продукции.

Существуют два основных вида документации: регламентирующий (руководства, требования) и регистрирующий (записи, отчеты).

Регламентирующая документация указывает, что, как, когда и кто должен сделать, какие требования предъявляются к материалам, продукции, методам контроля и т.д., она охватывает всю производственную цепь, должна быть актуальной. К регламентирующей документации относятся:

- *спецификации* – документы, содержащие подробные требования, которым должны соответствовать исходные и упаковочные материалы и продукция, используемые или получаемые при производстве. Например, спецификации на исходные и упаковочные материалы, промежуточную и нерасфасованную продукцию, готовую продукцию;
- *производственные рецептуры* (или промышленные регламенты согласно [7]), инструкции (технологические, по упаковке), методики испытаний – документы, содержащие подробную информацию обо всем используемом исходном сырье, оборудовании и компьютеризированных системах (при их наличии). В этих документах должны содержаться все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний;
- *процедуры* (стандартные операционные процедуры (СОП)) – документы, содержащие требования к выполнению определенных операций. Например, приемка, отбор проб, поведение испытаний;
- *протоколы* (планы) – документы, содержащие требования к проведению и регистрации отдельных операций;
- *технические соглашения* (договоры [7]) – соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг).

Регистрирующая документация констатирует, что, как, когда и кто сделал и какие получил результаты. К этому типу документации относятся:

- *записи* – свидетельства, подтверждающие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям (например, мероприятий, происшествий, расследований). для произведенных серий также содержат историю каждой серии продукции, включая информацию о ее реализации. Записи, относящиеся к конкретной серии, могут быть собраны в *досье на серию*;
- *сертификаты анализа* (документы, подтверждающие качество [7]) – документы (паспорта, аналитические листки, другие документы), содержащие резюме результатов испытаний образцов продукции или материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации;
- *отчеты* – документы, отражающие выполнение конкретных заданий, проектов или исследований вместе с результатами, выводами и рекомендациями.

Промышленный регламент должен быть разработан и утвержден для каждого вида (формы) лекарственного средства и включать в себя перечень используемых субстанций и вспомогательных веществ с указанием количества каждого из них; сведений об используемом оборудовании; технологическую схему производства; описание основных и вспомогательных технологических процессов; контрольных точек, критериев приемлемости и методов контроля на всех этапах производства лекарственных средств. Общие требования к содержанию, порядку разработки, согласованию и утверждению технологических регламентов производства изложены в ОСТ 64–02–003–2002 [12]. На основе промышленного регламента должны быть разработаны процедуры/инструкции/методики, содержащие подробное описание каждого действия по выполнению отдельных процессов или операций по производству или контролю качества. Для каждого лекарственного средства, размера и типа упаковки должны быть утверждены инструкции по упаковке.

Также к производственной документации, требуемой надлежащей производственной практикой относятся следующие досье:

- *досье производственной площадки* – документ, в котором описана деятельность производителя, относящаяся к Правилам [7];

Досье производственной площадки имеет следующее содержание:

- Общая информация о производителе: контактная информация, название и юридический адрес; контактная информация, включая номер телефона персонала, работающего круглосуточно, с которым контактируют в случае дефекта и(или) отзыва продукции; идентификационный номер производственной площадки, например, координаты GPS или другой системы определения географического месторасположения (при наличии); информация о лицензированной производственной деятельности на предприятии; виды продукции, производимой на площадке; описание производственной деятельности на предприятии (производственной площадке), не связанной с фармацевтической деятельностью, если таковая проводится.
- Система управления качеством производителя: краткое описание системы управления качеством предприятия и ссылки на применяемые стандарты, ответственность по поддержанию системы качества, включая высшее руководство, информация о деятельности, в отношении которой предприятие аккредитовано и сертифицировано, включая даты и содержание документов по аккредитации (сертификации), названия органов по аккредитации (сертификации); процедуры выдачи разрешения на выпуск готовой продукции; управление поставщиками и подрядчиками; управление рисками для качества; обзоры качества продукции; персонал.
- Помещения и оборудование: краткое описание систем нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC); краткое описание систем водоподготовки; краткое описание других систем обеспечения, таких как системы подачи пара, сжатого воздуха, азота и т.п.; перечень основного технологического оборудования и контрольного лабораторного оборудования с обозначением критических единиц; очистка и дезинфекция; компьютеризированные системы.

- Документация: описание системы документации (например, электронная, ручная).
- Технологический процесс: виды продукции; валидация процессов; управление материалами и складское хранение.
- Контроль качества – описание деятельности по контролю качества, осуществляемой на производственной площадке в отношении физических, химических, микробиологических и биологических испытаний.
- Дистрибьюция, претензии, дефекты продукции и отзывы: дистрибьюция (в части ответственности производителя); краткое описание системы работы с претензиями, дефектами продукции и по отзывам.
- Самоинспекция – краткое описание системы самоинспекций (аудитов). Перечень необходимых приложений к Досье производственной площадки: копия действующей лицензии на производство, перечень производимых лекарственных форм, копия действующего сертификата соответствия требованиям GMP, перечень контрактных производителей и лабораторий, организационные схемы, планы производственных зон с указанием потоков исходного сырья и персонала, общая схема производственных процессов для каждого вида продукции (лекарственных форм), схематические чертежи систем водоподготовки, перечень основного технологического и лабораторного оборудования.
- *досье на серию* (согласно [2]) – записи по производству и контролю качества серии, отражающие процесс производства каждой серии продукции, в том числе выдачу разрешения на ее выпуск, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции. Досье на серию хранится в течение одного года после истечения срока годности серии и в течение не менее пяти лет после оценки соответствия серии уполномоченным лицом в установленном порядке.
В досье на серию продукции после завершения каждой важной технологической стадии указываются следующие сведения, заверенные подписями лиц, выполнявших работу, а также осуществлявших контроль и надзор:
 - основное используемое оборудование;
 - специфическая идентификация каждой серии, включая массу, единицы измерения, номера серий исходного сырья, промежуточной продукции или любых материалов, прошедших повторную обработку в ходе производства;
 - зарегистрированные фактические результаты критических параметров процесса;
 - любое замеченное отклонение, его оценка, информация о проведенном расследовании (при необходимости);
 - данные о любых проведенных отборах проб, результаты испытаний в процессе производства и при выдаче разрешения на выпуск;
 - фактический выход на соответствующих стадиях или в определенное время;
 - описание упаковки и маркировки для промежуточной и готовой продукции, в т.ч. образец этикетки.

Для управления системой документации должна быть разработана и утверждена процедура, описывающая порядок ведения документооборота, в которой должны быть четко определены:

- виды используемой документации;
- носители информации (бумажный, электронный, иной);
- порядок разработки;
- порядок оформления;
- идентификации (код документа и номер версии);
- порядок согласования;
- порядок утверждения;
- внесения изменений (актуализации);
- порядок изготовления учетных копий;
- порядок выдачи и изъятия;
- порядок хранения;
- порядок использования;
- срок действия;
- порядок архивирования.

На все производственные и контрольные операции разрабатывается соответствующая документация. Спецификации, промышленные регламенты, инструкции, методики и протоколы на серию продукции должны быть оформлены надлежащим образом и не должны содержать ошибок. Правильное и точное оформление документации имеет первостепенное значение.

4.8. Метрологическое обеспечение производства лекарственных средств

Метрологическое обеспечение производства является важным фактором эффективности фармацевтической системы качества. Метрологическое обеспечение реализуется сотрудниками метрологической службы предприятия.

В соответствии с национальным стандартом ГОСТ Р 8.820–2013 [13] метрологическое обеспечение измерений – это систематизированный, строго определенный набор средств и методов, направленных на получение измерительной информации, обладающей свойствами, необходимыми для выработки решений по приведению объекта управления в целевое состояние.

Предметом метрологического обеспечения измерений являются измерения, выполняемые при производстве и эксплуатации продукции, проведении научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, проведении экспериментов и испытаний изделий, профилактики, диагностики, лечении болезней, контроле условий труда и безопасности, учете материальных ценностей и ресурсов и при осуществлении других видов работ и оказании услуг.

Целью метрологического обеспечения измерений является создание условий для получения измерительной информации, обладающей свойствами, необходимыми и достаточными для выработки определенных решений как в областях деятельности, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, так и вне этой сферы.

Обеспечение единства измерений и метрологическое обеспечение может быть применимо к таким видам работ, как: научно-исследовательских, опытно-конструкторских, технологических, по испытанию оборудования, процессов, продукции, по контролю условий реализации процессов и эксплуатации продукции, по измерениям, испытаниям, контролю в процессе производства, эксплуатации, утилизации продукции, ремонта технических устройств и систем или оказания услуг и других видов работ [13].

Деятельность по обеспечению единства измерений и метрологическому обеспечению осуществляется в соответствии с документами, принимаемыми Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии, федеральными органами исполнительной власти, корпорациями, предприятиями и общественными объединениями.

Концепция стандарта ГОСТ Р ИСО 9001–2015 [14] предполагает, что при подтверждении соответствия продукции должны быть определены ресурсы для мониторинга и измерения. Ресурсы должны соответствовать следующим требованиям:

- быть пригодными для конкретного типа предпринимаемых действий по мониторингу и измерению;
- поддерживались в целях сохранения их пригодности для предусмотренных целей.

Роль метрологической службы предприятия.

На предприятиях метрологическим обеспечением занимаются метрологические службы. Как правило, основными задачами метрологической службы являются:

- обеспечение единства, требуемой точности и достоверности измерений при производстве и испытаниях выпускаемой продукции;
- повышение уровня и совершенствование техники измерений при испытаниях производимой продукции на предприятии,
- определение оптимальной номенклатуры средств измерения, методик измерений, отвечающих современным требованиям науки и техники и обеспечивающих высокий уровень проведения испытаний;
- осуществление метрологического контроля путем проверки своевременности представления средств измерений на поверку и калибровку;
- осуществление надзора за состоянием и применением средств измерений, методик измерений, соблюдением метрологических правил и норм, нормативных документов по обеспечению единства измерений;
- проведение метрологической экспертизы технических заданий, проектной, конструкторской и технологической документации;
- внедрение, обслуживание автоматизированной системы управления мониторингом параметров технологических процессов.

Федеральным законом «Об обеспечении единства измерений» [15] установлена сфера государственного регулирования обеспечения единства измерений, распространяющаяся на измерения, к которым установлены обязательные метрологические требования и которые выполняются при осуществлении деятельности в различных областях, включая и деятельность в области здравоохранения. Определением перечня областей и перечня измерений, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, занимается Министерство промышленности и торговли России.

При этом следует обратить внимание на ряд терминов, определенных Федеральным законом «Об обеспечении единства измерений» [15]:

- единство измерений – состояние измерений, при котором их результаты выражены в допущенных к применению в Российской Федерации единицах величин, а показатели точности измерений не выходят за установленные границы;
- средство измерений – техническое средство, предназначенное для измерений;
- измерение – совокупность операций, выполняемых для определения количественного значения величины;
- методика (метод) измерений – совокупность конкретно описанных операций, выполнение которых обеспечивает получение результатов измерений с установленными показателями точности;
- поверка средств измерений – совокупность операций, выполняемых в целях подтверждения соответствия средств измерений метрологическим требованиям;
- калибровка средств измерений – совокупность операций, выполняемых в целях определения действительных значений метрологических характеристик средств измерений.

Измерения, выполняющиеся в процессах производства лекарственных средств, могут быть как в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений (ГРОЕИ), так и вне её. Поэтому, при использовании средств измерений важно определить: к какой из областей деятельности относится технологический процесс или процесс измерения.

В качестве примера на рис. 21 приведены некоторые средства измерений, используемые на предприятии и в лаборатории.



*Рис. 21. Средства измерений, используемые в лаборатории:
а – измеритель влажности и температуры, б, в – дифференциальные манометры,
г – весы лабораторные, д – дозаторы механические, е – спектрофотометр*

Средства измерения, применяемые в сфере ГРОЕИ, должны быть утвержденного типа, поверены и внесены в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений [16]. Для средств измерений, применяемых вне сферы ГРОЕИ, требования GMP позволяют применение средства измерений с наличием сертификата его калибровки.

Часто владельцы процесса неправильно трактуют понятие «калибровка средств измерений», путая его с регулировкой или настройкой параметров средств измерений. Поэтому следует обратить внимание на термины, указанные в законе [15], приведенные выше.

В требованиях GMP, изложенных в Правилах надлежащего производственного контроля [16], калибровкой является совокупность операций, устанавливающих соотношение между значением величины, полученным с помощью данного средства измерений и соответствующим значением величины, определенным с помощью эталона с целью определения действительных значений метрологических характеристик этого средства измерений (рис. 22).



Рис. 22. Калибровка средства измерения

Регулировка (настройка, юстировка) средств измерений является техническим обслуживанием.

С целью подтверждения соответствия метрологических характеристик, средства измерений должны подвергаться периодической поверке или калибровке через установленный межповерочный или межкалибровочный интервал. Межповерочный интервал устанавливается при утверждении типа средств измерений и указывается в описании типа средств измерений. Межкалибровочный интервал рекомендуется производителем, либо определяется для каждого средств измерений индивидуально, руководствуясь местом установки, интенсивностью использования и требованиям к повторяемости результатов.

Поверка средств измерений выполняется в соответствии с методиками поверки, указанными в свидетельстве об утверждении типа. Поверку средств измерений проводят только аккредитованные метрологические службы.

Калибровку средств измерений проводят либо сотрудники метрологической службы предприятия, либо приглашенные специалисты. Оборудование и его программное обеспечение, используемые для проведения калибровки должны обеспечивать требуемую точность и соответствовать техническим требованиям, предъявляемым к данным испытаниям или ка-

либровке. Программы калибровки должны быть утверждены для основных параметров или характеристик средств измерений, если эти характеристики оказывают значительное влияние на результаты. До ввода в эксплуатацию оборудование должно быть калибровано и/или проверено на соответствие техническим требованиям и требованиям стандартов.

Планирование работ по метрологическому обеспечению в метрологической службе включает в себя учет всех средств измерений, имеющихся на предприятии, составление и выполнение графиков поверки и калибровки средств измерений.

Для удобства учета всех средств измерений формируются перечни, в которых указываются сведения, четко идентифицирующие конкретное средство измерения с указанием таких сведений как: наименование, тип, метрологические характеристики, заводской номер, даты текущей и следующей поверки (калибровки), место нахождения. При этом на каждую единицу средства измерения, которое используется на технологическом процессе или в лабораториях, составляется формуляр или паспорт. В нем указывается идентификационная информация, диапазон измерения, дата выпуска, даты первичной поверки (калибровки), дата ввода в эксплуатацию, все перемещения в поверку (калибровку), ремонт, передачи в подразделения.

Следует отметить, что на учете метрологической службы и в работе лабораторий кроме средств измерений используется испытательное оборудование, которое в рамках метрологического обеспечения должно быть аттестовано. Под испытательным оборудованием понимается оборудование, с помощью которого проводят испытания. Например, испытания на герметичность, испытания на прочность, испытания на стабильность состава и свойств и т.д. Вид климатической камеры, используемой при некоторых испытаниях, приведен на рис. 23.



Рис. 23. Вид климатической камеры

Одной из функций метрологической службы является составление и согласование графиков поверки и калибровки средств измерений и аттестации испытательного оборудования, в которых учитываются интервалы поверки, калибровки и аттестации, производственный план, наличие резервных средств измерений.

Поверка средств измерений выполняется в соответствии с методиками поверки, указанными в сертификате или в свидетельстве об утверждении типа. Поверку осуществляют организации, аккредитованные в национальной системе аккредитации, подтверждающей компетентность проведения работ в области обеспечения единства измерений. Такими организациями, в основном, являются государственные региональные центры стандартизации и метрологии (городские и областные ЦСМ, РОСТЕСТ-Москва, Тест-С.-Петербург), а также научно-исследовательские институты метрологии, оптико-физических, физико-технических измерений (ВНИИМС, ВНИИМ им. Д. И. Менделеева, ВНИИОФИ, ВНИИФТРИ).

Результатами поверки в настоящее время является запись в модуле «Поверка» (рис. 24) информационной системы ФГИС «Аршин» Росстандарта [16] без дополнительного оформления свидетельства о поверке. Свидетельство о поверке средства измерений в настоящее время выдается только по требованию заказчика.

Для обеспечения ресурсами, соответствующими требованиям стандартам по системам менеджмента качества, на предприятиях внедряются автоматизированные системы управления технологическими процессами [6, 17–19].

Автоматизированные системы управления технологическими процессами (АСУТП) – это организационно-техническая система управления объектом в целом в соответствии с принятым критерием (критериями) управления, в которой сбор и обработка необходимой информации осуществляется с применением средств вычислительной техники [17–18].

Для автоматизации контроля и управления технологическим процессом в режиме реального времени используются SCADA-системы (Supervisory Control And Data Acquisition). Основная цель программы, создаваемой с помощью SCADA, – дать оператору, управляющему технологическим процессом, полную информацию об этом процессе и необходимые средства для воздействия на него.

| Организация-поверитель | Регистрационный номер типа СИ | Наименование типа СИ | Тип СИ | Модификация СИ | Заводской номер/ Буковно-цифровое обозначение | Дата поверки | Действительна до | Номер свидетельства/ Номер извещения | Пригодность |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------|----------------|---|--------------|------------------|--------------------------------------|-------------|
| ФГУП "ВНИИМ им. Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА" | 29782-10 | Установки аэродинамические | АУ-2 | нет | 010 | 30.12.2020 | 29.12.2021 | 2550/138976-2020 | ✓ |
| ФГУП "ВНИИМ им. Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА" | 44388-10 | Вакуумметры ионизационные | AIGX | AIGX-S | 200457384 | 30.12.2020 | 29.12.2021 | 2310/15403 - 2020 | ✓ |
| ФГУП "ВНИИМ им. Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА" | 44388-10 | Вакуумметры ионизационные | AIGX | AIGX-S | 200457385 | 30.12.2020 | 29.12.2021 | 2310/15404 - 2020 | ✓ |

Рис. 24. Электронные записи результатов поверки

Основными задачами SCADA-системы [19] являются:

- сбор данных от датчиков и представление их оператору в удобном для него виде, включая графики изменения параметров во времени;
- дистанционное управление исполнительными механизмами;
- ввод заданий алгоритмам автоматического управления;
- реализация алгоритмов автоматического контроля и управления (чаще эти задачи возлагаются на контроллеры, но SCADA-системы тоже способны их решать);
- распознавание аварийных ситуаций и информирование оператора о состоянии процесса;
- формирование отчетности о ходе процесса и выработке продукции.

В фармацевтической промышленности объектами управления также являются помещения и оборудование, которые предназначены для подготовки сырья и материалов, производства полупродуктов, готовых продуктов, а также участвующие в холодной цепи.

Средства измерения являются главными при анализе состояния технологического объекта в режиме реального времени и представляются в графическом виде на экране монитора, подключаемого к ЭВМ. Они обеспечивают быстрые и точные измерения технологических параметров: температуры, давления, расхода, уровня. Все данные могут быть представлены в виде динамических графиков или гистограмм, и сохранены на компьютере как архив, который служит документом, позволяющим в дальнейшем восстановить ход событий.

Кроме технологического процесса на производстве метрологическая служба большое внимание уделяет метрологическому обеспечению в работе лабораторий на предприятии. Метрологическая служба предприятия должна контролировать и оказывать метрологические услуги в лаборатории, которые касаются деятельности с использованием оборудования, которое включает в себя средства измерения, испытательное оборудование, программное обеспечение, эталоны, стандартные образцы, вспомогательные устройства.

При этом к метрологическому обеспечению лаборатории относится:

- использование поверенных средств измерений;
- использование аттестованного испытательного оборудования;
- использование государственных стандартных образцов;
- использование аттестованных или стандартизованных методик измерения;
- организация внутрिलाбораторного контроля;
- актуализация нормативной документации;
- повышение квалификации сотрудников.

4.9. Виды производственных лабораторий. Роль лабораторий в обеспечении качества лекарственных средств

Любое предприятие, выпускающее продукцию, практически всегда имеет в своем составе контрольную лабораторию. Лаборатория может иметь различные наименования: химическая, аналитическая, испытательная, экологическая, микробиологическая и др. Задача любой лаборатории заключается в проведении измерений, испытаний, контроля качества входного сырья, производящей и выпускающей продукции [20].

Заводские (технологические) испытательные лаборатории, это лаборатории которые осуществляют технологический контроль производства, контроль качества сырья, промежуточной и готовой продукции. По месту расположения лаборатории могут быть центральные и цеховые. Центральные (общезаводские) лаборатории обычно осуществляют входной контроль сырья и контроль готовой продукции. Центральные лаборатории могут контролировать работу цеховых, периодически делая отбор технологических проб. Цеховые лаборатории осуществляют только контроль производства, их результаты непосредственно используются в управлении технологическим процессом.

Если на предприятии в цехах нет лабораторий, весь аналитический контроль ведется централизованно. Это требует хорошо налаженной системы доставки проб от цехов и информирования технологического персонала о результатах анализов.

Эколого-санитарные лаборатории есть на крупных предприятиях и на предприятиях, использующих токсичные вещества. Как правило, такая лаборатория существует в единственном числе на предприятии. Основной объем измерений таких лабораторий мало связан с технологическими процессами на предприятии, если результаты анализов содержания токсичных веществ в пробах сточных вод, в воздухе рабочей зоны и выбросах воздушной среды не превышают установленных норм. Экологические и санитарные лаборатории есть практически во всех контролирующих организациях городского и областного уровня, у различных министерств и ведомств.

Научно-исследовательские лаборатории существуют в структурах различных исследовательских институтов, высших учебных заведений и на некоторых предприятиях. Такие лаборатории работают по планам научно-исследовательской работы организации, включая работы по проблемам разработки новых методик анализов.

Независимые испытательные лаборатории работают для нужд и по требованиям сторонних заказчиков, например, органов по сертификации, других организаций и т.д. [20].

Статус и техническая компетентность любой лаборатории подтверждается соответствующими документами. Например, химические лаборатории могут быть:

- а) аккредитованными в национальной системе аккредитации и иметь аттестат об аккредитации;
- б) пройти оценку состояния измерений и иметь заключение об оценке состояния измерений в лаборатории;

в) не проходить такие процедуры и работать в рамках заданий своего производства или заказчика.

Следует отметить, что компетентность лаборатории наиболее полно подтверждается при ее аккредитации.

Независимо от статуса лабораторий над ними осуществляется федеральный метрологический надзор, если лаборатория работает в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений.

Химические лаборатории, как правило, не являются отдельными юридическими структурами, а чаще всего работают на нужды предприятия и входят в состав предприятий или организаций, которые и являются юридическими структурами. Хотя в современных условиях существует немалое число химических лабораторий, которые сами являются юридическими структурами.

В соответствии с национальным стандартом ГОСТ ISO/IEC 17025–2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» [19] лаборатория или организация, в состав которой входит лаборатория, является самостоятельной правовой единицей, способной нести юридическую ответственность. В обязанности лаборатории входит проведение измерений или анализов таким образом, чтобы выполнялись требования стандарта ГОСТ ISO/IEC 17025–2019 и удовлетворялись требования заказчика, а также предписания регулирующих органов или организаций, осуществляющих официальное признание. Следует отметить, что если раньше аккредитации подвергались непосредственно лаборатории, то сейчас аккредитуются юридические лица, то есть организации, в состав которых входят лаборатории.

При производстве лекарственных средств требования к лабораториям определены разделом 6 «Контроль качества» первой части ГОСТ Р 52249–2009 «Контроль качества лекарственных средств» [6], а также в соответствующих главах «Контроль качества» правовых документов «Правила надлежащей производственной практики» [7, 8].

Согласно требованиям документов [19, 6–8] химическая лаборатория всегда имеет в наличии помещения, персонал, оборудование, которое включает в себя средства измерения, программное обеспечение, эталоны, стандартные образцы, справочные данные, реактивы, расходные материалы или вспомогательные устройства, которое используется для надлежащего осуществления лабораторной деятельности и которое может повлиять на ее результаты. Помещения и оборудование контрольных лабораторий соответствуют общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества. Персонал, помещения и оборудование лабораторий соответствуют виду и объему производства.

При оценке качества готовой продукции рассматриваются все соответствующие факторы, включая условия производства, результаты контроля в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию на упаковывание), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки готовой продукции. Персонал подразделения контроля качества имеет доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения необходимых испытаний (рис. 25).



Рис. 25. Работа сотрудников в химической лаборатории

Помещения лабораторий контроля качества.

Помещения лабораторий контроля качества (зоны контроля качества) принято размещать отдельно от производственных зон. Во-первых, вибрация от производственных систем и оборудования может повлиять на результаты испытаний; во-вторых, реагенты и различные вещества, используемые в лаборатории, могут загрязнять полупродукты и выпускаемую продукцию. Однако мини-лаборатории для внутрипроизводственного контроля вполне могут размещаться на производственном участке. Микробиологические лаборатории, виварии и лаборатории по радиоизотопам полностью изолируются от производства и друг от друга, по возможности оборудуются отдельными системами воздухоподготовки и отдельным изолированным входом.

Вход посторонних лиц в лабораторные помещения должен быть контролируемым. Контрольные лаборатории проектируют таким образом, чтобы они соответствовали требованиям к выполняемым в них работам. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестной контаминации, а также для хранения образцов и записей.

Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от вибрации, электромагнитных полей, требующих особой влажности воздуха и других условий, предусмотрены отдельные помещения. Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования к лабораториям, в которых проводятся работы со специфическими веществами, например, биологическими или радиоактивными материалами, такие требования должны соблюдаться.

Оборудование лабораторий.

Лаборатория имеет прописанные и документально оформленные процедуры внедрения и обращения с оборудованием, его транспортировки, хранения, эксплуатации, планового обслуживания и метрологического обеспечения. Это позволяет обеспечивать надлежащее функционирование и предотвращение загрязнения или повреждения. Лаборатория подтверждает соответствие оборудования установленным требованиям перед вводом его в эксплуатацию. В свою очередь нельзя забывать, что оборудование, используемое для измерений,

должно обеспечивать точность и неопределенность измерений, которые требуются для обеспечения достоверности результатов измерений.

Лаборатория, ни при каких условиях не может и не должна работать с неисправным оборудованием. Оборудование, которое было подвергнуто перегрузке или неправильному обращению, выдает сомнительные результаты, а также в случае, если было замечено, что оно является дефектным или не соответствует установленным требованиям, обязательно выводится из эксплуатации. Оно изолируется, чтобы предотвратить его использование, или четко обозначено или промаркировано как неисправное, пока не будет осмотрено, отремонтировано и проверено на правильность работы.

В лаборатории ведутся записи о состоянии оборудования, которое может повлиять на лабораторную деятельность. Записи включают следующее:

- идентификацию оборудования, включая версию программного обеспечения, в том числе встроенного;
- наименование изготовителя, идентификацию типа, серийный номер или другую уникальную идентификацию;
- данные верификации о том, что оборудование соответствует установленным требованиям;
- текущее местонахождение;
- даты и результаты проверок, калибровок, регулировок, критерии приемки и планируемую дату следующей проверки, калибровки;
- документацию на стандартные образцы, результаты, критерии приемки, соответствующие даты и сроки годности;
- план технического обслуживания и техническое обслуживание, выполненное к настоящему моменту времени, если это требуется для работы оборудования;
- подробную информацию о любых повреждениях, неисправностях, модификациях или ремонте оборудования [19].

Руководитель отдела контроля качества и лаборатории.

Руководитель отдела контроля качества должен иметь соответствующую квалификацию и опыт работы. В его подчинении должны находиться одна или несколько контрольных лабораторий (как бы они не назывались). Основными обязанностями руководителя подразделения контроля качества является

- одобрение или отклонение исходного сырья, упаковочных материалов, а также промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции;
- оценка досье на серию;
- обеспечение проведения всех необходимых испытаний;
- утверждение процедур по контролю качества: спецификаций, инструкций по отбору проб, методов испытаний и других;
- обеспечивать проведения валидации процессов.

Подразделение контроля качества обеспечено достаточными ресурсами, это гарантирует то, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

На подразделение контроля качества часто возлагаются иные обязанности, в том числе разработка, валидация и внедрение всех процедур по контролю качества, хранение контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и продукции, обеспечение правильной внутривзаводской маркировки упаковок с исходным сырьем и продукцией, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании претензий в отношении качества продукции. Указанные обязанности выполняются в соответствии с утвержденными процедурами и оформляются документально.

Документация лаборатории.

Контроль качества лекарственных средств обладает определенной специфичностью, что связано с проведением оценки сопроводительной документации, маркировки и упаковки предъявляемого на контроль исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции, отбора проб, проведением испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, документальным оформлением и выдачу разрешений на выпуск.

Документация контрольных лабораторий полностью соответствует требованиям, изложенным в Правилах [6–8]. Важная часть этой документации относится к контролю качества. В подразделении контроля качества должна быть легко доступна следующая документация:

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

Работа лаборатории по контролю качества лекарственных средств.

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

Цель контроля качества – не допустить к использованию или реализации исходные материалы или продукцию, не удовлетворяющие установленным требованиям. Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен сопровождать принятие всех решений, касающихся качества продукции.

Основопологающим принципом для удовлетворительной работы подразделения контроля качества считается его независимость от производственных подразделений.

Основные требования к организации контроля качества лекарственных средств:

- наличие соответствующих помещений и оборудования, обученного персонала и утвержденных методик для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также при необходимости для мониторинга условий производственной среды в целях выполнения Правил надлежащей производственной практики;
- проведение отбора проб исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции квалифицированным персоналом в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества;
- методики испытаний должны быть валидированы и верифицированы;
- в режиме реального времени должны фиксироваться записи (рукописным способом или с помощью технических средств), документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены, все отклонения оформлены документально и расследованы;
- при производстве готовой продукции используются фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу;
- записи, оформленные по результатам испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, сопоставляются с требованиями спецификаций;
- обеспечивается сохранение достаточного количества контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит при необходимости проводить испытания в будущем.

Общая схема проведения работ в контрольных лабораториях на предприятии по производству лекарственных средств включает поступление сырья и исходных материалов, проверку их документации, контроль маркировки и упаковки; отбор, регистрацию и распределение проб; проведение испытаний и учет результатов; заключение о соответствии или не соответствии требованиям спецификации; соответствующая маркировка.

Для получения гарантий качества готовой продукции, для каждого выпускаемого препарата необходимо установить объем испытаний для входного контроля (для сырья и материалов), внутрипроизводственного контроля полупродуктов и приемочного контроля готовой продукции. В большинстве случаев используются три схемы организации контроля качества – усиленный, нормальный и ослабленный контроль. В зависимости от выбранной схемы для конкретного объекта могут варьировать объем отбираемой пробы, частота отбора проб, а соответственно и общее количество контролируемых единиц, количество показателей для рутинного контроля и т.п.

Входной контроль исходного сырья и материалов всегда сопровождается отбором проб, являющимся одним из самых основных и важных этапов работы лаборатории. От правильности отбора проб зависят и результаты измерений, которые проводит лаборатория.

Отбор проб.

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

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

Производитель лекарственных средств осуществляет отбор проб в соответствии с утвержденными на своем предприятии процедурами, которые оформляются в виде СОП (стандартных операционных процедур). Эти документы определяют:

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

Отобранные контрольные образцы представляют собой представительную выборку серии исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции. Могут быть также отобраны дополнительные образцы для мониторинга наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания). На этикетке тары с отобранными образцами указывается наименование содержимого, номер серии, дата отбора проб [6–8].

Проведение испытаний.

Методики испытаний должны быть валидированы и верифицированы. Проблемы валидации и верификации методик измерений рассмотрены в разделе пособия «Валидация».

Валидации подлежат вновь разрабатываемые или модернизированные методики количественного определения, в том числе методики определения примесей и методики определения предела содержания. Методики проверки подлинности подвергаются валидации, если требуется подтвердить их специфичность. Валидация проводится с целью определения метрологических характеристик методики.

Верификации подлежат утвержденные методики, изложенные в ГОСТах, в документах, описывающих процедуры измерений, в фармакопейных статьях. Верификация методик измерений проводится при внедрении пользователем (лабораторией) в свою практику вы-

бранную методику. Верификация ограничивается доказательствами того, что методика измерений в лаборатории реализуется согласно установленных для нее требований, в первую очередь требований к получению по ней результатов требуемого уровня качества (иными словами, предоставление достоверной информации).

Все испытания, приведенные в регистрационном досье, проводятся в лаборатории в соответствии с утвержденными методиками. Работа по памяти категорически запрещена.

Лабораторное оборудование, которое используется для проведения испытаний, должно пройти квалификацию, при необходимости своевременно поверяться, калиброваться, а также проверяться перед началом использования.

Полученные результаты испытаний документально оформляются и проверяются для гарантии их соответствия друг другу. Все расчеты также тщательно проверяются.

Записи о проведении испытаний обычно ведут в виде рабочих журналов или протоколов испытаний (протоколов контроля), формы которых четко регламентированы в стандартных операционных процедурах. Результаты испытаний оформляют в виде аналитических листов. Все записи подлежат контролю со стороны руководителя лаборатории с установленной на предприятии периодичностью.

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

- наименование исходного сырья, упаковочных материалов или продукции и при необходимости лекарственной формы;
- номер серии, присвоенный при приемке, и, где применимо, номер серии производителя, а также наименование производителя и (или) поставщика;
- ссылка на соответствующие спецификации и процедуры испытаний;
- результаты испытаний, в том числе наблюдения, вычисления, и ссылки на все документы, содержащие результаты проведенных анализов;
- даты проведения испытаний;
- должности, фамилии и инициалы лиц, проводивших испытание;
- должности, фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и результаты вычислений, где это применимо;
- однозначное заключение о выдаче разрешения или отклонении исходного сырья и продукции (или другое решение о статусе исходного сырья и продукции), дата и подпись ответственного лица [6–8].

Все операции по контролю в процессе производства, включая те, которые выполняются в производственной зоне производственным персоналом, осуществляются в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества, а их результаты оформляются документально.

Особое внимание необходимо уделять качеству лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их приготовление и подготовка должны соответствовать требованиям утвержденных инструкций. Лабораторные растворы реактивов должны иметь маркировку с указанием даты приго-

товления и с подписями исполнителей. На этикетке должны быть указаны срок годности нестабильных реактивов и питательных сред и специфические условия их хранения. Для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент. При необходимости на таре следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов), и размещать инструкцию по его использованию и хранению. В некоторых случаях после получения или перед использованием реактива может возникнуть необходимость проведения его испытания на идентичность и (или) другого испытания.

Оценка результатов.

Полученные результаты контроля сопоставляются с критериями приемлемости, приведенными в соответствующих спецификациях качества [6–8]. Для контроля достоверности полученных данных дополнительно требуется использование статистических инструментов, например контрольных карт.

При получении положительных результатов (нахождение в пределах спецификации, отсутствие противоречий между данными, отсутствие трендов и др.) они передаются для оформления. А вот при получении несоответствующего результата следует определить, является ли он следствием отклонения в ходе испытания или в процессе изготовления препарата. Другими словами, каждый раз, когда контролер лаборатории получает несоответствующий результат, он должен проводить лабораторное расследование на выявление вероятности лабораторной ошибки. GMP требует письменной регистрации хода расследования, включая его выводы и последующие действия. При этом забраковка серии продукта не отменяет необходимости проведения расследования.

Для готовой продукции проводится оформление сертификата качества. Для сырья, упаковочных материалов и полупродуктов каждая компания вправе самостоятельно принимать решение о формате оформления результатов контроля качества. Это могут быть аналитические листы, паспорта или сертификаты. Формат оформления результатов, как правило, регламентируется отдельной СОП.

Требования GMP не являются исчерпывающими для поддержания компетентности лабораторий фармацевтического анализа. Необходимо обеспечить выполнение в лаборатории требований ГОСТ/ISO 17025 [19], регулярно участвовать в программах межлабораторных сравнительных испытаний и проводить внутрилабораторные проверки. Важно понимать, что от того, как функционирует отдел контроля качества, зависит успех производства лекарственных средств по правилам GMP.

Последующее изучение стабильности лекарственного препарата.

Еще одним видом работы лаборатории является ее участие в программе последующего изучения стабильности лекарственного препарата [6–8]. Речь в этом случае идет о тех лекарственных препаратах, которые уже выпускаются и используются.

В этом случае для лекарственного препарата необходимо проводить мониторинг его стабильности в соответствии с программой, которая позволит выявить какие-либо пробле-

мы со стабильностью лекарственного препарата данного состава в потребительской упаковке (например, изменения содержания примесей или профиля растворения).

Целью программы последующего изучения стабильности является мониторинг лекарственного препарата в течение всего срока годности и определение того, что он соответствует своей спецификации при соблюдении условий хранения. Вышеуказанные требования относятся главным образом к готовым лекарственным препаратам в потребительской упаковке.

При необходимости в программу последующего изучения стабильности также включают нерасфасованную продукцию. В частности, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время до передачи с производственного участка на участок упаковывания, то изучают и оценивают влияние этого фактора на стабильность готовой продукции при соответствующих параметрах окружающей среды и определяют максимальное время хранения нерасфасованной продукции. Указанное требование применяется также к промежуточной продукции, которая хранится и используется в течение длительного периода. Исследование стабильности лекарственного препарата, который готовится непосредственно перед применением, проводят при разработке лекарственного препарата. Включение таких лекарственных препаратов в программу последующего изучения стабильности не требуется.

Программа последующего изучения стабильности оформляется документально, а результаты работы оформляются в виде отчета. Оборудование, используемое для изучения стабильности, должно быть квалифицировано и должно обслуживаться в соответствии с установленными требованиями.

Отчет о работе по программе последующего изучения стабильности должен включать в себя весь период до истечения срока годности продукции и содержит, в частности, следующие данные:

- номер(а) серии(й) для различных дозировок и разных размеров серий, где применимо;
- данные (ссылки) на используемые физические, химические, микробиологические и биологические методы испытаний;
- критерии приемлемости по каждому показателю качества;
- описание вида упаковки;
- периодичность испытаний (точки контроля во времени)
- описание условий хранения (необходимо использовать стандартизированные в нормативных правовых актах Российской Федерации условия для длительного испытания стабильности, соответствующие данным регистрационного досье);
- другие необходимые показатели, специфические для данного лекарственного препарата.

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

должны обеспечивать достаточный объем данных для проведения анализа тенденций изменения.

В программу последующего изучения ежегодно включается как минимум одна серия произведенного лекарственного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки. Исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии данного лекарственного препарата, если иное не будет обосновано производителем. Для лекарственных препаратов, последующее изучение стабильности которых требует использования животных и не существует альтернативных валидированных методик, периодичность контроля может быть установлена на основании оценки рисков. Могут использоваться рамочные или матричные структуры при документальном оформлении, если их пригодность соответствующим образом научно обоснована. В некоторых случаях в последующее изучение стабильности включаются дополнительные серии. В частности, последующее изучение стабильности проводят после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковки. Это же относится и к любым операциям по повторной обработке, переработке или регенерации.

Результаты последующего изучения стабильности доступны ответственному персоналу и особенно Уполномоченному лицу. Если последующее изучение стабильности осуществляется не на месте производства нерасфасованной или готовой продукции, то между участвующими сторонами должно быть оформлено соответствующее соглашение.

Результаты последующего изучения стабильности находятся на месте производства для представления уполномоченному федеральному органу исполнительной власти. Производитель должен анализировать случаи выхода за пределы спецификации и существенные нетипичные тенденции. Любой подтвержденный выход за пределы спецификации или существенные негативные тенденции должны доводиться до сведения уполномоченного федерального органа исполнительной власти.

Заключения по изучению стабильности, в том числе промежуточные выводы, оформляются документально. Данные по стабильности подвергаются периодическому обзору.

4.10. Самооценка деятельности. Управление отклонениями, несоответствиями и изменениями

Прежде всего отметим, что термины «самооценка деятельности», «самоинспекция» и «внутренний аудит» взаимозаменяемы, так как имеют одно и то же определение:

Самооценка деятельности – неотъемлемая часть системы обеспечения качества, проводится с целью проверки выполнения производителем требований руководящих документов и формированию предложений для проведения необходимых корректирующих действий в случае выявления несоответствий.

Выявленные в ходе проведения самоинспекции несоответствия следует верно классифицировать.

Большинство регуляторных органов применяет следующую классификацию несоответствий:

- критические: относятся несоответствия, способные повлиять на здоровье и безопасность пациента, нарушение требований Регистрационного удостоверения, неоднократные нарушения требований правил надлежащей производственной практики, способные повлиять на качество продукции;
- существенные: не способны повлиять на здоровье и безопасность пациента, но являются серьезным нарушением требований правил надлежащей производственной практики и потенциально способные повлиять на качество выпускаемой продукции;
- незначительные: неспособные повлиять на качество продукции, здоровье и безопасность пациента.

При оценке выявленных несоответствий следует учитывать периодичность и повторяемость несоответствий, а также целесообразно учитывать статистику нарушений в соответствии с их количеством и качеством.

Все причины выявленных несоответствий должны быть определены, в случае невозможности определения причины, должно быть проведено системное расследование.

Система самоинспекций согласуется и описывается во внутренней регламентирующей документации менеджмента качества предприятия. В данной документации описывается как система самоинспекций, так и порядок подготовки внутренних аудиторов.

Качественно построенная система самоинспекций позволяет выявить слабые места и укрепить существующую на предприятии систему качества в целом. Целью самоинспекций не является определение виновного в обнаруженном несоответствии! Цель самоинспекции – обнаружение проблемы, обсуждение причин ее возникновения и принятие мер, необходимых для устранения слабых мест.

В практике самоинспекций могут использоваться как регламентирующие документы ISO по системам качества [14, 21–22], так и Правила надлежащей производственной практики (GMP) [6–8].

Самоинспекции могут различаться как по объекту инспекции, так и по ее организации. Например, самоинспекции могут быть плановые или внеплановые; самоинспекции могут проводиться в конкретных подразделениях; самоинспекции могут проводиться для конкретных процессов или продуктов и т.д.

Внутренний аудит (самоинспекция) может быть горизонтальным или вертикальным.

При «горизонтальном аудите» проверяется соответствие процесса и его эффективность во всех подразделениях, задействованных в реализации данного процесса.

При «вертикальном аудите» проверяется деятельность отдельно взятого подразделения.

Допустимо комбинировать варианты проведения самоинспекций при планировании, это позволяет выявить несоответствия как в осуществляемых процессах, так и на уровне подразделений, таким образом, комплексно подойти к устранению возможных несоответствий и оценить варианты усовершенствования системы качества.

Кроме того, самоинспекции могут проводиться по заранее спланированному графику или внепланово при возникновении необходимости, например:

- при выявлении некачественной продукции,
- поступлении претензии по качеству выпущенной продукции,
- появлении отклонения или проверке реализации изменения,
- подготовке к внешнему аудиту сторонней компанией или регуляторным органом.

Процесс самоинспекции включает в себя несколько этапов:

- *планирование*: происходит определение объекта самоинспекции, назначение аудиторов, а также сроки проведения самоинспекции;
- *подготовка*: документальное оформление программы самоинспекции, составление опросного листа и сбор информации о проверяемом объекте самоинспекции;
- *проведение*: осуществляется физическая проверка объекта самоинспекции, включающая в себя визуальный осмотр, проверку документации и проведение интервью с ответственными сотрудниками. В это время осуществляется заполнение опросных листов и прочих записей необходимых для составления отчета;
- *завершение*: происходит объединение всех выявленных замечаний, их обсуждение внутри группы аудиторов, при необходимости запрашиваются комментарии от ответственных сотрудников, руководителей подразделений, деятельность которых была затронута во время проведения самоинспекции. Заключительным документом данного этапа является сформированный и утвержденный отчет о проведении самоинспекции, содержащий все выявленные несоответствия, рекомендации и итоговое заключение;
- *последующие действия*: после получения отчета о самоинспекции при выявлении несоответствий формируется план корректирующих и предупреждающих действий с указанием сроков и лиц, ответственных за выполнение мероприятий.

Важно отметить, что следующая самоинспекция начинается с проверки выполнения мероприятий по устранению выявленных несоответствий в ходе предыдущего инспектирования. Выполнение мероприятий следует проверять в ходе последующих самоинспекций.

Правила надлежащей производственной практики содержат требование об обязательном документировании процесса самоинспекции: все записи, сделанные в ходе самоинспекции должны быть задокументированы и подлежат хранению. Как правило, в ходе проведения самоинспекции формируется следующий комплект документов:

- программа самоинспекции,
- опросные листы и записи, сделанные в ходе самоинспекции и интервью,
- итоговый отчет о самоинспекции.
- план корректирующих и предупреждающих действий, основанный на отчете;
- итоговый отчет о самоинспекции.

Таким образом, эффективное проведение самоинспекций позволяет выявить и оперативно устранить выявленные несоответствия. Поэтому следует уделить внимание формированию плана корректирующих и предупреждающих действий с четким описанием ответственных лиц, мероприятий и сроков их выполнения. Также необходимо анализировать эф-

фактивность выполненных мероприятий для того, чтобы проверить, действительно ли выполненные мероприятия устранили несоответствия и исключили их повторное появление. В случае повторного выявления несоответствий после выполнения мероприятий, можно сделать вывод что выполненные мероприятия оказались неэффективными и возможно причина несоответствия определена неверно.

Как уже отмечалось, процесс самоинспекций является обязательным процессом системы менеджмента качества: при его должное планирование и правильная реализация позволяют оперативно устранять нарушения и значительно снижать риски для качества выпускаемой продукции, безопасности и здоровья пациентов.

Управление отклонениями, несоответствиями и изменениями.

При работе на любом предприятии могут возникнуть отклонения или несоответствия.

Отклонение – отступление от утвержденной инструкции или установленного стандарта.

Несоответствие – отсутствие одной или нескольких характеристик или элементов системы качества, или их отклонение от установленных требований.

Несоответствующая продукция – продукция, которая не соответствует по какому-либо показателю требованиям нормативного документа или произведенная в условиях, не соответствующих нормам, указанным в нормативном документе.

Управление несоответствиями (отклонениями) на предприятии должно осуществляться согласно утвержденной процедуре в рамках функционирования фармацевтической системы качества.

Все отклонения документально оформляются, оцениваются и расследуются с целью определения коренной или наиболее вероятной причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий.

Отклонение идентифицируется как невыполнение требований внутренней и внешней документации, регламентирующей деятельность предприятия, относящейся к приемке, контролю и хранению сырья и материалов, производству, контролю и хранению продукции.

Оценка отклонения проводится для определения влияния отклонения или его последствий на качество продукции и соответствие требованиям регистрационного досье. Примерная схема выявления несоответствия приведена на рис. 26.

Для установления причины возникновения отклонения проводится комплекс мероприятий по расследованию, результатом которого является разработка корректирующих и предупреждающих действий. Выполненные действия оцениваются с точки зрения результативности и эффективности (критерии эффективности: были ли повторяющиеся отклонения за анализируемый период, были ли отклонения, возникшие по причине рассматриваемого отклонения, увеличились или уменьшились потери на стадии, результаты стабильности продукта, произведённого с отклонением и пр.).

Также должна быть процедура, регламентирующая действия по управлению несоответствующей продукцией на предприятии с целью предотвращения поставки несоответствующей продукции потребителю, предупреждения дальнейшего использования несоответствующей

ющей продукции в технологическом процессе, поиска истинных причин несоответствий, а также своевременного определения эффективных мер по устранению причин, вызывающих появление несоответствующей продукции.

Несоответствующая продукция идентифицируется как продукция, которая не соответствует по какому-либо показателю требованиям нормативного документа или произведенная в условиях, не соответствующих нормам, указанным в нормативном документе. Например: промежуточная или готовая продукция, не соответствующая требованиям спецификации; промежуточная или готовая продукция, в том числе архивные и контрольные образцы, с истекшим сроком годности.

Каждый факт появления несоответствующей продукции, которая оказывает влияние на качество продукции, фиксируется согласно процедуре «Управление отклонениями».

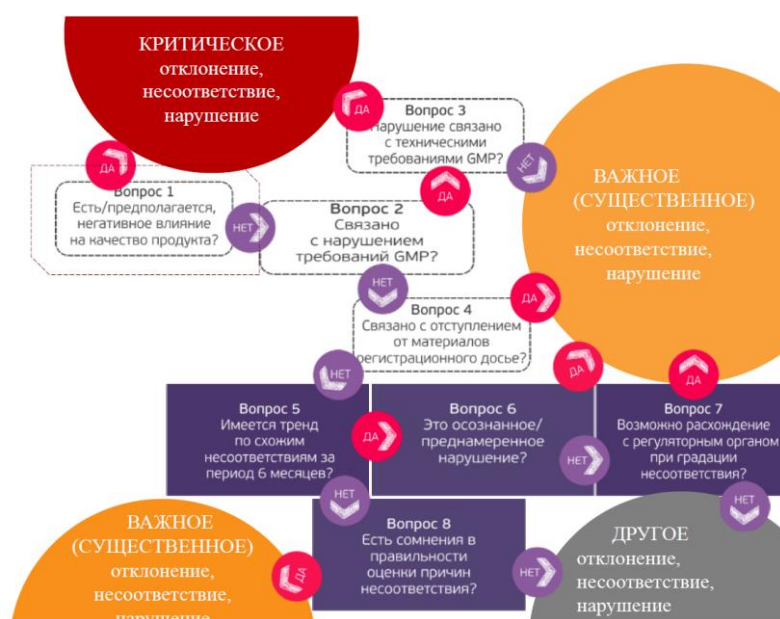


Рис. 26. Примерная схема выявления несоответствия

В случае выявления несоответствующая продукция изолируется, идентифицируется соответствующим образом и хранится отдельно от основной продукции. Причины появления несоответствующей продукции расследуются. По результатам расследования Уполномоченное лицо принимает решение о возможности переработки несоответствующей продукции, если это предусмотрено регистрационным досье. Действия по переработке или уничтожению несоответствующей продукции оформляются документально.

Управление изменениями.

Внедрение изменения на фармацевтическом предприятии необходимо осуществить в рамках контроля изменений. Контроль за изменениями на предприятии должен осуществляться согласно утвержденной процедуре в рамках функционирования фармацевтической системы качества. Администратором процесса управления изменениями является служба обеспечения качества.

В ходе оценки изменения делается анализ влияния внедряемого изменения на различные аспекты, в том числе, оценивается влияние изменений на прошедшие валидацию процедуры очистки или технологические процессы, квалификацию оборудования и помещений и т.д. Особое внимание уделяется на влияние на регистрационный статус. При этом учитываются следующие моменты: предусмотрено ли информирование и получение одобрения компетентных органов стран, куда направляется продукция, каковы заказчики продукции, каковы изменения в технологическом процессе, каковы изменения требований к качеству. К оценке изменений привлекаются специалисты разных служб, а именно, служб обеспечения и контроля качества, производства и технологии, регистрации, инженерных службы.

По результатам оценки составляется план внедрения, где отражены мероприятия, сроки и ответственные лица.

По результатам внедрения осуществляется оценка внедрения изменения по установленным критериям эффективности.

Оценку эффективности проводят, анализируя следующие данные: отклонения, которые являются следствием внедрения изменения, отклонения от спецификаций (англ. *Out-of-Specification Result, OOS*), претензии, рекламации и отзывы продукции, результаты квалификации и валидации, сокращение времени работы, при внедрении оборудования, сокращение потерь, увеличение выхода, результаты изучения стабильности при хранении, информации фармаконадзора.

На практических занятиях будут рассмотрены примеры управления отклонениями и изменениями на предприятии.

4.11. Квалификация и валидация

Обязательным требованием при производстве лекарственных средств является проведение валидации. В области производства лекарственных средств понятие «Валидация» было впервые введено для производства стерильных продуктов, поскольку посредством только испытаний готовой продукции невозможно было доказать ее стерильность. Проблематикой валидационных мероприятий специалисты занимаются с середины 70-х годов XX века, и за это время были разработаны как требования по достижению валидированного состояния производства, так и методы по его подтверждению. Вся область работ, связанная с валидацией, продолжает развиваться и находится в тесной зависимости от разработки новых технологий.

Таким образом, *валидация – это документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что процесс, оборудование, материал, операция, система или методика соответствуют заданным требованиям, и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости* [7–8].

В соответствии с требованиями стандартов GMP валидации подлежат:

- технологические процессы;

- аналитические методы;
- процессы очистки оборудования, коммуникаций и др.;
- процессы санитарной обработки помещений и др.;
- технологическое и лабораторное оборудование;
- инженерные системы, непосредственно влияющие на качество полупродукта и готового продукта (обеспечение чистым воздухом, водой, паром, инертным газом, сжатым воздухом и др.);
- чистые помещения и зоны, холодные комнаты и др.

Валидации не подлежат:

- оборудование, не влияющее на качество полупродукта или готового продукта;
- инженерные системы, непосредственно не влияющие на качество продукта (системы энергообеспечения и др.);
- общие конструктивные элементы зданий и помещений;
- вспомогательные компьютерные системы, непосредственно не связанные с процессом производства.

Ответственность за проведение валидации в зависимости от организационной структуры предприятия может возлагаться на владельца объекта валидации, службу качества или быть декомпозирована по различным структурным подразделениям в рамках их ответственности. Кроме того, в мероприятиях по валидации могут быть вовлечены инженерная служба, служба исследований и развития, а также подрядчики. При выполнении валидации силами подрядчика, валидационные мероприятия должны быть согласованы с заказчиком (владельцем объекта валидации) до начала испытаний.

Валидация требует детальной подготовки и планирования. Для планирования валидационных мероприятий используется проектная документация, приемно-сдаточная документация (подтверждающая завершение строительно-монтажных и пусконаладочных работ, нормативная и техническая документация (ФСП, регламенты, спецификации, сертификаты соответствия и др.). Обязательным элементом планирования является разработка форм валидационных протоколов, отчетов, методик.

Программу валидации необходимо четко определить и оформить документально. Для этого в организации разрабатывается валидационный мастер план.

Валидационный мастер план (англ. *Validation Master Plan (VMP)*) – документ, который описывает философию, стратегию и методологию предприятия по проведению валидации. Требования по разработке VMP впервые появились в рекомендации Конвенции о сотрудничестве фармацевтических инспекций. В настоящее время действующим документом являются PI 006–3 «Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation» [23].

Подготовить универсальный валидационный мастер-план, который подходил бы для каждого фармацевтического предприятия, невозможно. Поэтому в Приложении 2 настоящего пособия приведен пример разработки валидационного мастер-плана как демонстрация метода его составления и практического использования.

Целью валидационного плана являются:

- определение объема, порядка и сроков проведения мероприятий по оценке монтажа и работоспособности основного технологического и вспомогательного оборудования;
- оценка условий и параметров технологических процессов;
- оценке методов анализов и получение документального подтверждения того, что процессы (оборудование), применяемые при производстве продукции соответствуют своему назначению, и приводят к получению надежных и воспроизводимых результатов.

Таким образом, VMP является системообразующим документом, относящимся ко всему предприятию, описывающий оборудование, системы, методы и процессы, подлежащие валидации и сроки их проведения.

В приложении № 15 европейских правил по GMP «Квалификация и валидация» (Annex 15 «Qualification and validation») [24] изложены основные принципы и требования к квалификации и валидации. Объем таких действий следует определять на основании результатов анализа рисков. Принципы анализа рисков даются в Руководстве ICH Q 9 по управлению рисками для качества, которое в открытом доступе опубликовано на русском языке [25].

По требованиям [24] валидационный мастер-план должен содержать следующую информацию:

- политика валидации;
- организационная структура деятельности по валидации;
- краткое описание технических средств, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;
- форма документации; форма, которую следует использовать для протоколов и отчетов;
- планирование и составление графика;
- контроль изменений;
- ссылки на существующие документы.

Общая политика валидации включает в себя:

- валидацию технологических процессов (англ. *Process Validation, PV*);
- валидацию процедур очистки (англ. *Validation of Cleaning Processes, CV*);
- валидацию аналитических методов (англ. *Validation of Analytical Procedures, AV*);
- валидацию контрольных испытаний в процессе производства;
- валидацию компьютеризированных систем и др.

Необходимо отметить, что в GMP общий термин «валидация» разделяется на два понятия: «валидация процессов» и «квалификация оборудования/систем». До начала работ по валидации процесса необходимо завершить квалификацию критического оборудования и вспомогательных систем. Квалификация оборудования/систем – это часть валидации процесса, направленная на документальное подтверждение пригодности оборудования, инженерных систем, комплекса помещений, которые используются в производстве. Квалификация проводится для того, чтобы быть уверенными в том, что исключено влияние оборудования/система на качество продукта. По своей логике, квалификация производственного

оборудования/систем – это некая предупреждающая мера. Более подробно вопрос о проведении квалификации будет рассмотрен позже.

Процедура процесса валидации фиксируется в протоколе, в котором указываются критические этапы и критерии приемлемости. По завершению всех этапов валидации составляется финальный отчет валидации, в котором, в случае успешного проведения процесса, будет указано, что процессы готовы к использованию и соответствуют стандартам.

Таким образом, посредством валидации производитель получает документальное свидетельство того, что процессы (оборудование) соответствуют заданным требованиям, а это существенно снижает риск возникновения ошибок, затрат рабочего времени на их выявление и исправление, и внесение соответствующих изменений.

4.11.1. Квалификация

Квалификация – это начальный этап валидации, который проводится для проверки и оценки проектной документации и условий производства (оборудование, инженерные системы, помещения и др.) на соответствие требованиям нормативной и технической документации.

Квалификация – действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам. Понятие «валидация» является более широким и иногда включает в себя понятие «квалификация» [7].

Квалификацию обычно проводят по следующим этапам:

- квалификация проектной документации;
- квалификация монтажа;
- квалификация функционирования;
- квалификация эксплуатации.

Квалификация проектной документации (квалификация проекта).

Первым этапом валидации производства (оборудования и др.), является квалификация проектной документации.

Квалификация проекта (англ. *design qualification, DQ*) – это процесс документального подтверждения того, что проект производственного участка (инженерной системы, оборудования и др.) соответствует спецификации требований пользователя и требованиям GMP, т.е. пригоден для предполагаемого использования.

Квалификация проектной документации позволяет выявить ошибки и оценить риски на этапе проектирования. Квалификация проектной документации не может выполняться организацией, выполняющей проектирование так как это может привести к конфликту интересов.

Квалификация проекта проводится с целью:

- анализа концепции и основной идеи проекта;

- оценки на соответствие требований GMP;
- определение возможности реализации последующих этапов квалификации и валидации;
- снижения уровня значимости рисков для последующих стадий реализации проекта (в соответствии с системой управления рисками и анализом рисков в процессе валидации).

Квалификация проекта является обязательной стадией квалификации. В большинстве случаев сначала целесообразно проводить квалификацию концептуального проекта, а потом рабочего. Квалификация проекта должна быть завершена до начала строительства проектируемого объекта.

В зависимости от роли и значения объекта квалификации, создается команда экспертов. Когда, например, объектом квалификации проекта является оборудование, достаточно провести экспертное сравнение спецификации производителей оборудования с проектными требованиями и подтвердить, соответствуют ли оборудование данным требованиям. Если речь идет о квалификации нового производственного комплекса, то здесь требуются более мощные ресурсы. Создается экспертная команда независимо от разработчиков проекта, чтобы подтвердить проектную документацию, а также проверить, что системы и оборудование работают вместе, как один комплекс.

Ключевыми моментами проведения квалификации проекта производства лекарственных средства являются:

- проверка соблюдения поточности процесса;
- минимизации рисков контаминации;
- организация потоков персонала и материалов;
- правильность установки классов чистоты помещений;
- перепады давления между помещениями;
- возможность эффективной очистки оборудования и помещений;
- максимальная группировка помещений с одинаковым классом чистоты;
- рациональное размещение оборудования и материалов для предотвращения смешивания различных видов и серий исходного сырья, упаковочных и маркировочных материалов и др.

Квалификация проекта проводится на основании разработанной программы квалификации (англ. *Qualification plan*), в которой подробно описаны:

- методики проведения квалификационных испытаний,
- критерии приемлемости,
- перечень используемого оборудования,
- методики оценки и др., протоколов квалификации, структура которых, методики испытаний, критерии оценки полностью соответствует требованиям GMP.

В процессе проведения квалификации проекта оформляется протокол квалификации (англ. *Qualification protocol*), в котором отражаются все результаты квалификации. В протоколы закладывается вся программа проводимых проверок и порядок оформления получае-

мых при этом результатов. В результате анализа, полученных данных, оформляется отчет о проведении квалификации проекта, после чего возможен переход к следующей стадии – квалификации монтажа.

Квалификация монтажа.

Каждый этап квалификации закрепляется документальным подтверждением правильности работы оборудования, инженерных систем, чистых помещений и др.

Квалификация монтажа (англ. *installation qualification, IQ*) – документально оформленное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или модифицированных) выполнен в соответствии с утвержденным проектом, рекомендациями производителя и (или) требованиями пользователя.

На данной стадии проверяется правильность монтажа оборудования и других систем, и соответствие его установки требованиям монтажно-эксплуатационной документации.

Квалификацию монтажа проводят для новых или модифицированных помещений, систем и оборудования (рис. 27). Она включает в себя следующие элементы:

- проверку наличия документации (установочные чертежи, спецификации, инструкции по эксплуатации и технике безопасности, документы калибровки/поверки, список комплектующих и запчастей, сертификаты на материалы и изделия, протоколы и отчеты о заводских испытаниях и др.);
- проверку комплектности оборудования (средств измерений, специальных инструментов и запасных частей, необходимых для эксплуатации);
- проверку правильности монтажа оборудования на соответствие проекту;
- проверку материалов рабочей поверхности, контактирующих с продуктом, на соответствие спецификации;
- проверку средств измерений на соответствие техническим требованиям.

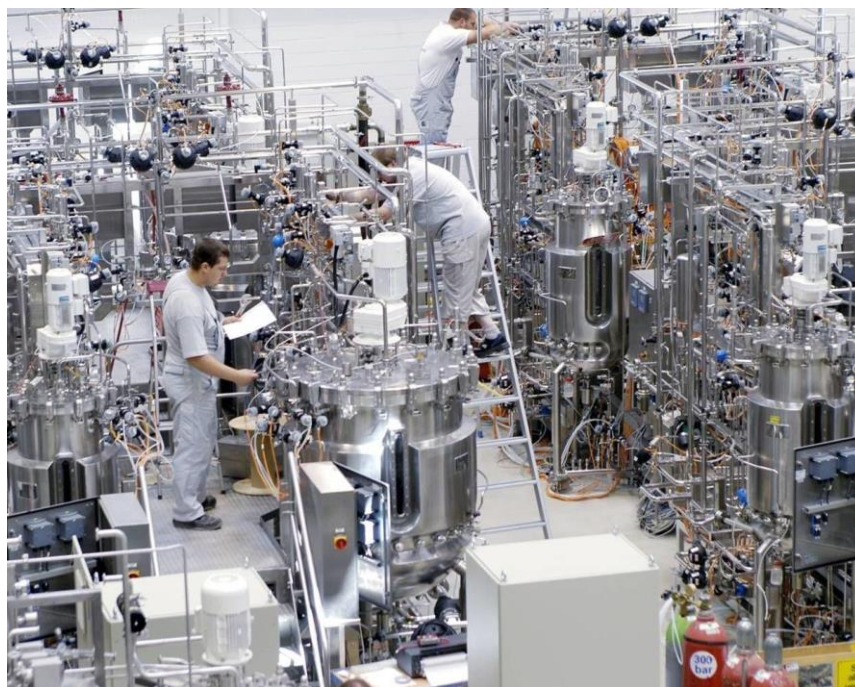


Рис. 27 Проведение работ по квалификации монтажа

В случае невыполнения критериев/требований IQ необходимо установить дальнейший порядок корректирующих действий и сроки их выполнения. Более того, квалификация монтажа требует проверку всех необходимых вспомогательных элементов для эксплуатации системы, включая, например, программы технического обслуживания и калибровки, процедуры по уборке и очистке.

Таким образом, квалификация монтажа подтверждает, что оборудование, инженерные системы, чистые помещения и др. смонтированы в соответствии с проектом и требованиями нормативной и технической документации. Результаты квалификации заносятся в соответствующие протоколы.

Для оценки и подтверждения работоспособности установленного оборудования, инженерных систем, чистых помещений и др. проводится следующая стадия квалификации – квалификация функционирования.

Квалификация функционирования.

После завершения стадии квалификация монтажа необходимо провести испытания, для того чтобы подтвердить – все ли работает в соответствии с необходимыми требованиями. Этап квалификации называется квалификация функционирования.

Квалификация функционирования (англ. *operational qualification, OQ*) – документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (установленные или модифицированные) функционируют в соответствии с предъявляемыми требованиями во всех предусмотренных режимах работы.

Целью квалификации функционирования является окончательное подтверждение работоспособности производственного оборудования/систем до их окончательного выпуска в эксплуатацию (рис. 28).



Рис. 28. Работа по квалификации функционирования

Квалификация функционирования включает в себя следующие элементы:

- испытания, исходя из знаний о процессах, системах и оборудовании;
- испытания функционирования оборудования при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым пределам, то есть в условиях «наихудшего случая».

Таким образом, при проведении стадии OQ важно доказать, что все контрольные эксплуатационные функции соответствуют критериям приемки, оборудование/системы работают правильно и надежно при нормальных и «наихудших» условиях. Кроме того, уточняются стандартные операционные процедуры, проекты которых были разработаны на стадии IQ.

В случае обнаружения погрешностей в процессе квалификации функционирования необходимо обязательно зафиксировать погрешности и провести анализ причин, оценить уровень риска и установить дальнейший порядок корректирующих действий и сроки их выполнения. Если существование погрешностей влияет на выполнение квалификации эксплуатации, то этап OQ считается не успешным или не принятым. Обязательно исправляются погрешности, тесты и квалификация проводятся заново.

Результаты квалификации OQ заносятся в соответствующие протоколы, и оформляется отчет о проведении квалификации функционирования (OQ).

После квалификации функционирования (OQ) выдается документально оформленное разрешение для выпуска на следующий этап – либо на квалификацию эксплуатационных качеств, либо на валидацию процесса.

Квалификация эксплуатации.

Квалификация эксплуатации выполняется после успешного завершения квалификации

монтажа и квалификации функционирования.

Квалификация эксплуатации (англ. *performance qualification, PQ*) – документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с утвержденными требованиями и характеристиками процесса.

Квалификация эксплуатации (рис. 29) включает в себя следующие элементы:

- испытания с использованием реальных исходного сырья и материалов, применяемых в производстве, выбранных заменителей с аналогичными свойствами или моделирующего препарата, разработанные на основании знаний о процессе, а также о технических средствах, системах или оборудовании;
- испытания при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым пределам.



Рис. 29. Квалификация эксплуатации оборудования

4.11.2. Валидация технологического процесса

Валидация процесса (англ. *process validation, PV*) – документально оформленное подтверждение того, что процесс, выполняемый в рамках установленных параметров, осуществляется эффективно, воспроизводимо и приводит к производству лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным спецификациям и показателям качества. Таким образом, PV проводится в целях доказательства того, что процесс:

- функционирует в пределах установленных параметров;
- обеспечивает эффективное производство продукции с воспроизводимыми результатами;
- соответствует предварительно заданным спецификациям и показателям качества.

Важно еще раз отметить, что валидация проводится на основе анализа рисков (рис. 30). На основе анализа рисков также определяется перечень и объем испытаний. Результаты анализа рисков находят свое отражение в валидационном мастер-плане.

Валидационный статус процесса



Рис. 30. Взаимосвязь валидации с рисками

Выделяют следующие виды валидации:

- перспективная валидация;
- сопутствующая валидация;
- ретроспективная валидация.

Перспективная валидация.

Перспективная валидация (англ. *prospective validation*) – валидация, выполняемая до начала серийного производства продукции, предназначенной для реализации.

Перспективная валидация включает в себя следующие элементы:

- краткое описание процесса;
- перечень критических стадий процесса, подлежащих исследованию;
- перечень используемых помещений;
- перечень используемого оборудования, включая измерительное (контрольное, регистрирующее) оборудование, с указанием сведений об их калибровке;
- спецификации на готовую продукцию при выпуске;
- при необходимости перечень аналитических методик;
- предлагаемые точки контроля в процессе производства и критерии приемлемости;
- при необходимости дополнительные испытания, которые следует провести, вместе с критериями приемлемости и валидацией аналитических методик;
- план отбора проб;
- методы регистрации и оценки результатов;
- функции и обязанности;
- предполагаемый график выполнения работ.

С помощью установленного процесса (используя компоненты, соответствующие спецификациям) производят ряд серий готовой продукции при обычных условиях. Теоретически количество выполненных производственных циклов и сделанных наблюдений должно быть достаточным, чтобы позволить установить обычную степень изменчивости и тенденции, а также получить необходимое количество данных для оценки. Для валидации процес-

са считается достаточным выполнение 3 последовательных серий (циклов), при которых параметры находятся в заданных пределах.

Размер серии при валидации должен быть равным размеру серии при промышленном выпуске продукции.

Если предполагается продажа или поставка серий, произведенных при валидации, то условия их производства должны полностью соответствовать регистрационному досье и требованиям Правил надлежащей производственной практики, включая удовлетворительный результат проведения валидации.

Сопутствующая валидация.

Сопутствующая валидация (англ. *concurrent validation*) – валидация, выполняемая во время текущего (серийного) производства продукции, предназначенной для реализации.

В исключительных случаях допускается начинать серийное производство до завершения программы валидации.

Решение о проведении сопутствующей валидации должно быть обосновано, документально оформлено и утверждено лицами, имеющими на это право.

Требования к документации для сопутствующей валидации являются такими же, как и требования, установленные для перспективной валидации.

Ретроспективная валидация.

Ретроспективная валидация (англ. *retrospective validation*) – валидация серийного процесса производства реализуемого продукта, основанная на собранных данных о производстве и контроле серий продукции.

Ретроспективная валидация проводится только для хорошо отработанных процессов. Проведение ее не допускается, если в состав продукции, технологический процесс или оборудование недавно были внесены изменения.

Ретроспективная валидация хорошо отработанных процессов основывается на предшествующих данных. При этом требуются составление специального протокола и отчета и проведение обзора данных предшествующей эксплуатации с выдачей заключения и рекомендаций.

Источники данных для такой валидации включают в себя записи по производству и упаковке серий продукции, контрольные карты производства, журналы проведения технического обслуживания, данные об изменениях в составе персонала, исследования возможностей процесса, данные о готовой продукции, в том числе карты тенденций, а также результаты изучения ее стабильности при хранении.

Серии продукции, отобранные для проведения ретроспективной валидации, являются представительной выборкой для всех серий, произведенных в течение рассматриваемого периода, в том числе всех серий, не соответствующих спецификациям. Количество серий продукции должно быть достаточным, чтобы доказать стабильность процесса. При проведении ретроспективной валидации процесса могут понадобиться дополнительные испытания архивных образцов для получения необходимого количества или необходимого вида данных.

Для оценки стабильности процесса при проведении ретроспективной валидации обычно выполняют анализ данных по 10–30 последовательно произведенным сериям.

Повторная валидация.

Повторная валидация, или ревалидация (англ. *Re-validation*) – повторение валидации процесса для обеспечения гарантии того, что изменения в процессе (оборудовании), внесенные в соответствии с процедурой контроля изменений, не ухудшают характеристики процесса и качество продукции;

Проводится периодическая оценка помещений, систем, оборудования и процессов, включая проведение процедур очистки, для подтверждения их соответствия заданным требованиям. Если существенные изменения отсутствуют, то вместо повторной валидации составляется отчет, свидетельствующий о соответствии помещений, систем, оборудования и процессов установленным требованиям.

Еще раз отметим, что стандартный пакет валидационной документации включает:

- валидационный мастер план;
- валидационное досье (отдельно для каждого объекта):
 - спецификация требований пользователя;
 - протокол оценки рисков;
 - программа валидационных работ;
 - протокол/Отчет валидационных работ;
 - программа (плановой, внеплановой) ревалидации (повторной валидации).

Важно понимать, что валидация процесса проводится не с целью улучшения качества продукции, а с целью выявить в критических процессах степень несоответствия гарантии качества продукта, и далее принять меры по устранению этих несоответствий. Иными словами, результаты валидации процесса могут указать на необходимость улучшения (совершенствования) условий производства.

4.11.3. Валидация очистки

Валидация очистки (англ. *cleaning validation*) – документально оформленное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки обеспечивает такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств [8].

Перекрестная контаминация (англ. *cross contamination*) – загрязнение сырья или продукции другим сырьем или другой продукцией.

Валидацию процесса очистки проводят для подтверждения эффективности методики очистки во избежание перекрестной контаминации:

- подтверждение воспроизведения методики очистки (СОП);
- подтверждение возможности оборудования обеспечить соблюдение всех параметров при проведении процесса очистки;
- подтверждение возможности персонала обеспечить выполнение описанных в СОП по очистке операций;

- подтверждение максимального время хранения оборудования в неочищенном состоянии (англ. *dirty equipment holding time*) и максимального время хранения чистого оборудования (англ. *clean equipment holding time*).

Обоснование выбранных пределов для переносимых остатков продукта, моющих средств, а также перекрестной контаминации должно основываться на свойствах применяемых материалов. Эти предельные значения должны быть достижимыми на практике и проверяемыми.

Для обнаружения остатков или контаминантов используют валидированные аналитические методики. Предел обнаружения для каждой аналитической методики должен быть достаточным для того, чтобы обнаружить установленный допустимый уровень остатка или контаминанта. Валидация аналитических методик будет рассмотрена в разделе, посвященном работе лабораторий.

Обычно проводят валидацию только процедур очистки поверхностей оборудования, контактирующих с продукцией. Однако следует также оценить необходимость валидации деталей оборудования, не контактирующих с продукцией. Следует проводить валидацию длительности интервалов времени между окончанием процесса и очисткой, а также между очисткой и началом следующего процесса. Следует заранее установить методы очистки и интервалы времени между проведением очистки.

В отношении процедур очистки, связанных с очень сходными продуктами и сходными процессами, допускается выбрать репрезентативный ряд сходных продуктов и сходных процессов.

Для валидации процедуры очистки достаточно успешное проведение трех последовательных циклов очистки.

Если удаляемые вещества являются токсичными или опасными, то в порядке исключения вместо них могут использоваться продукты, моделирующие физико-химические свойства таких веществ.

4.11.4 Валидация и верификация аналитических методик

Все методики, применяемые на предприятии для контроля качества сырья, промежуточной и готовой продукции, должны быть валидированы и/или верифицированы. Результаты проводимых контролей нельзя считать достоверными без подтверждения того, что результаты, получаемые по конкретной методике, соответствуют заданным характеристикам. Без доказательства того, что методики могут применяться для контроля качества конкретного объекта анализа использование методик неправомерно.

Валидация аналитических методик (англ. *Analytical Method Validation*) – процедура (процесс), используемая для доказательства путем лабораторных испытаний того, что характеристики аналитической методики (метода) соответствуют требованиям для соответствующих аналитических целей [7, 8, 26, 27].

Валидации подлежат новые, разработанные на предприятии и ранее нигде не применяемые методики анализа, результаты которых будут использоваться для контроля качества сырья, продуктов на стадиях технологического процесса и готовой продукции.

Порядок организации процедуры валидации аналитических методик приведен на рисунке 31.



Рис. 31. Порядок организации процедуры валидации аналитических методик

Процесс валидации аналитических методик всегда связан с процедурами оценивания метрологических и технических характеристик методики анализа (измерений). Этот вид работы требует получения большого статистического материала по результатам анализов или измерений и их метрологической обработке. Оценивание метрологических характеристик методики анализа (измерений) является сложным процессом, которому должны быть специально обучены специалисты метрологической службы и лаборатории. Основные валидационные метрологические и технические характеристики методики измерений или анализа приведены на рисунке 32.

Валидационные характеристики методик

| Наименование характеристики | Основные типы методик | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--|---|
| | Испытание на подлинность | Посторонние примеси | | Количественное определение | |
| | | Количественн ые методики | Качественные методики | Основного действующего вещества, нормируемых компонентов | Действующего вещества в тесте «Растворение» |
| Специфичность** | Да | Да | Да | Да | Да |
| Предел обнаружения | Нет | Нет | Да | Нет | Нет |
| Предел количественного определения | Нет | Да | Нет | Нет | Нет |
| Аналитическая область | Нет | Да | Нет | Да | Да |
| Линейность | Нет | Да | Нет | Да | Да |
| Правильность | Нет | Да | * | Да | Да |
| Прецизионность: – повторяемость (сходимость) | Нет | Да | Нет | Да | Да |
| – промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность | Нет | Да*** | Нет | Да*** | Да*** |
| Устойчивость | Нет | * | * | * | * |

* Может определяться при необходимости;

** Отсутствие специфичности одной аналитической методики может быть компенсировано использованием другой аналитической методики.

*** Если определена воспроизводимость (межлабораторная прецизионность), определение промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности не требуется.

Рис 32. Валидационные метрологические характеристики методики измерений

Верификация аналитических методик (англ. *Analytical Method Verification*) – оценка возможности использования методики при реальных условиях выполнения для точно определенной субстанции лекарственного вещества и/или готовой лекарственной формы.

Верификации подлежат действующие методики контроля, описанные в Государственной фармакопее РФ или в методических указаниях (МУК) «Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов, вводимых людям» [28]. Верификация методик проводится с целью доказательства того, что метрологические и технические характеристики методики анализа (измерений) выполняются при использовании методики в конкретной лаборатории. Поэтому верификация может проводиться в меньшем объеме, чем валидация.

Ревалидацией называется повторная валидация ранее валидированных методик после внесения в них изменений, касающихся области их применения, условий проведения, замены применяемых в них средств измерений, материалов реактивов.

В зависимости от типа методики (количественное определение, подлинность, методики примесей) выбирают различный объем валидационных характеристик, который необходим для проверки работоспособности методики. Перечень необходимых для проверки валидационных характеристик в зависимости от типа методики указан в первой части Государственной фармакопее РФ в разделе «Валидация аналитических методик» и других документах [26, 27].

При валидации и верификации методик измерений, применяемых на фармацевтических предприятиях, обычно используют следующие валидационные (метрологические и технические) характеристики (рис. 32):

- специфичность (способность методики определять исключительно анализируемый компонент, сопутствующие компоненты не должны оказывать влияния на результаты анализа);
- линейность (способность методики в пределах заданного диапазона давать результаты, пропорциональные количеству анализируемого вещества в образце, т.е. зависимость аналитического сигнала от концентрации должна быть линейной);
- правильность (способность методики давать результаты, которые близки к их истинному значению);
- аналитическая область (интервал между верхним и нижним значениями количества анализируемого вещества, для которого установлена пригодность метода с точки зрения линейности, прецизионности и правильности);
- предел обнаружения (минимальное количество анализируемого вещества, которое может быть обнаружено данной методикой);
- предел количественного определения (минимальное количество анализируемого вещества, которое может быть количественно определено с определенной точностью по данной методике);
- повторяемость или сходимость (способность методики давать результаты, которые в условиях повторяемости (т.е. один аналитик, одно и то же оборудование, короткий промежуток времени) не отличаются друг от друга на заданный процент расхождения результатов);
- внутрилабораторная прецизионность (способность методики давать результаты, которые в условиях внутрилабораторной прецизионности (т.е. несколько аналитиков, разное оборудование, разные реактивы) не отличаются друг от друга на заданный процент расхождения результатов).

Для принятия решения о соответствии или несоответствии той или иной валидационной характеристики перед началом валидации определяют критерии приемлемости. Критерии приемлемости могут иметь под собой различную теоретическую базу или быть эмпирическими.

Тип методики, объём необходимых для проверки валидационных характеристик и критерии приемлемости определяют до начала проведения валидации методики и отражают в протоколе валидации.

В протоколе валидации также указывают следующую информацию:

- задачи и цели валидации;
- объект валидации;
- рабочая группа и распределение ответственности;
- описание методики анализа или ссылка на стандартную операционную процедуру;
- описание валидационных контролей;
- таблицы с информацией о приготовлении растворов, используемого оборудования, образцов;
- таблицы для записи первичных данных и их метрологической обработке и т.д.

После завершения валидационных экспериментов по полученным данным составляют отчёт валидации, в котором приводят расчёты каждой проверяемой валидационной характеристики и отмечают соответствие или несоответствие полученного результата заданному критерию приемлемости. В случае соответствия всех валидационных характеристик заданным критериям делают вывод о возможности применения методики для контроля качества выбранного объекта анализа (готовый продукт или полупродукт).

Для учёта многочисленных документов по валидации методик необходимо вести учёт документов и присваиваемых кодировок.

Отчёты по валидации методик в обязательном порядке требуют регуляторные органы при регистрации новых лекарственных препаратов или при внесении изменений и при перерегистрации ранее зарегистрированных и используемых.

Верификация аналитических методик в контрольной лаборатории проводится в значительно меньшем объеме, чем валидация. Цель верификации состоит в том, чтобы показать, что условия лаборатории позволяют использовать валидированную или утвержденную методику в конкретной лаборатории. С метрологической точки зрения это означает, что лаборатория получает результаты измерений с погрешностью, не превышающей указанной разработчиком методики.

4.1.5. Контроль изменений

Контроль изменений (англ. change control) – документально оформленный порядок, в соответствии с которым квалифицированные представители различных специальностей рассматривают предложенные или фактически внесенные изменения, которые могут повлиять на валидированное состояние помещений, оборудования, систем или процессов, целью которого является определение необходимости мероприятий, которые должны обеспечить и документально удостоверить поддержание системы в валидированном состоянии [8].

Для этого заполняются формы письменных документов и процедуры, включающие в себя описание действий, которые следует предпринять, если предполагается изменение исходного сырья, компонентов продукта, технологического оборудования, параметров производственной среды (или участка), способа производства или метода контроля или другое изменение, которое может повлиять на качество продукции или воспроизводимость процесса. Процедуры контроля изменений обеспечиваются получением достаточного количества данных для подтверждения того, что измененный процесс позволяет получать продукцию требуемого качества, соответствующую утвержденным спецификациям.

Все изменения, которые могут оказать влияние на качество продукции или воспроизводимость процесса, официально заявляются, документально оформляются и утверждаются. При этом оценивается возможное влияние изменений в помещениях, системах и оборудовании на продукцию, а также проводится анализ рисков. На основании этого определяется необходимость и объем повторной квалификации и повторной валидации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 4

1. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств: федер. закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ // Собрание законодательства РФ. – 2010. – № 16. – Ст. 1815.
2. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. N 151 «Руководство по составлению нормативного документа по качеству». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/551086559>.
3. Федеральная электронная медицинская библиотека : официальный сайт. – Текст электронный. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmasorea.php>.
4. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. N 100 «О Фармакопее Евразийского экономического союза». – Текст электронный. – Режим доступа: <http://base.garant.ru/74506129/#ixzz6h8v88vZEy>.
5. EudraLex. Volume 4. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. – Текст электронный. – Режим доступа: ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.
6. ГОСТ Р 52249–2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств – Москва : Стандартинформ, 2010, – 132 с.
7. Приказ Минпромторга «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» от 14 июня 2013 года N 916. – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/499029882>.
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026099>.
9. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза: международное соглашение от 23 декабря 2014 // Собрание законодательства РФ. – 2016. – N 20. – Ст.2776.
10. Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик. Основные отличия GMP РФ, GMP ЕАЭС, GMP ЕС (Информационная справка). – Текст Электронный. – Режим доступа: gilsinp.ru/?wpfb_dl=368.
11. Зелинская Е., Садыкова Е. Сравнение и анализ требований GMP Российской Федерации и ЕАЭС // Новости GMP, август 2020, Режим доступа: <https://gmp-publication.ru/sravnenie-i-analiz-trebovanij-gmp-rossijskoj-federacii-i-eaes-e-zelinskaya-e-sadykova>.
12. ОСТ 64–02–003–2002. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения. – М.: Изд–во Министерства промышленности, науки и технологии РФ, 2002. – 84 с.
13. ГОСТ Р 8.820–2013. Государственная система обеспечения единства измерений. Метрологическое обеспечение. Основные положения. – Москва: Стандартинформ, 2014, 15 с.

14. ГОСТ Р ИСО 9001–2015. Системы менеджмента качества. Требования. – Москва : Стандартинформ, 2018. – 23 с.
15. Российская Федерация. Законы. Об обеспечении единства измерений : федеральный закон от 26.06.2008 г. № 102-ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2008 – № 26 – Ст. 3201.
16. Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. – Режим доступа: <http://fundmetrology.ru/>.
17. **Общепромышленные** руководящие методические материалы по созданию и применению автоматизированных систем управления технологическими процессами в отраслях промышленности (ОРММ-3 АСУТП). Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации «Техэксперт». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200043426>.
18. Автоматизированные системы диспетчерского и технологического управления. Всё о SCADA-системах. // НТЦ Энергоресурс : официальный сайт. – Режим доступа: <https://en-res.ru/stati/scada.html>.
19. ГОСТ ISO/IEC 17025–2019 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. – М.: Стандартинформ. – 2019. – 26 с.
20. Терещенко А.Г. Внутрिलाбораторный контроль качества результатов химического анализа: учебное пособие / А.Г.Терещенко, Н.П. Пикула;. – Томск:, 2017. – 215 с.
21. ГОСТ Р ИСО 19011–2021. Руководящие указания по аудиту систем менеджмента. – Москва : Стандартинформ, 2021. – 36 с.
22. ГОСТ Р 12.0.008–2009 Система стандартов безопасности труда. Системы управления охраной труда в организациях. Проверка (аудит). – Москва : Стандартинформ, 2009. – 25 с.
23. Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation, PI 006–3, 25 September 2007 PIC/S.
24. Сайт ECA Academy: GMP Training, GMP Guidelines, GMP Trends. – Режим доступа: <https://www.gmp-compliance.org>.
25. Управление рисками для качества (ICH Q9). Перевод: PharmAdvisor, версия перевода от 01.07.2020. URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3660/> (дата обращения: 17.02.2022).
26. Общая фармакопейная статья «Валидация микробиологических методик». ОФС.1.1.0021.18. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том I. – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/423/>.
27. ГОСТ 33044–2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. – Москва : Стандартинформ, 2019. – 11 с.

28. МУК 4.1/4.2.588–96 Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов, вводимых людям. Противоэпидемические мероприятия. Сборник официальных документов. Том 2. – М.: «ИНТЭРСЭН». – 2006. – 934 с.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И САМОКОНТРОЛЯ К. ГЛАВЕ 4

1. Что означает термин «Фармакопейная статья»?
2. Что означает термин «Общая фармакопейная статья»?
3. Кто является составителем и издателем Государственной фармакопеи Российской Федерации?
4. Можно ли производить лекарственные средства, не учитывая требования Государственной фармакопеи Российской Федерации? Почему?
5. Перечислите нормативные документы в области надлежащей производственной практики лекарственных средств, действующих в настоящее время на территории Российской Федерации. С какими международными нормативными документами они гармонизированы?
6. Перечислите принципы GMP. Кратко охарактеризуйте каждый принцип.
7. Дайте краткое описание структуры Правил надлежащей производственной практики Евразийского союза.
8. В каком международном нормативном документе описывается модель фармацевтической системы качества?
9. Проанализируйте схемы модели фармацевтической системы качества, представленных в главе 2 (рис. 4) и в разделе 4.4. (рис. 15) на предмет сходства и различия. Дайте свое заключение. Перечислите основные элементы фармацевтической системы качества. Каждому элементу дайте краткую характеристику.
10. Перечислите основные требования к персоналу по производству и контролю качества лекарственных средств.
11. Каковы обязанности руководящего состава?
12. Перечислите основные требования к помещениям по производству и контролю качества лекарственных средств.
13. Перечислите основные требования к оборудованию по производству лекарственных средств.
14. Перечислите основные документы, описывающие процедуры по производству и контролю качества лекарственных средств.
15. Что означает термин «Метрологическое обеспечение»?
16. Кто на предприятии при производстве лекарственных средств отвечает за метрологическое обеспечение?
17. Каковы цели метрологического обеспечения при производстве лекарственных средств?
18. Каковы основные задачи метрологической службы?

19. Что понимается под метрологическим обеспечением испытательных и химических лабораторий?
20. Что такое средство измерений? Какие требования по метрологическому обеспечению к нему предъявляются?
21. Что такое испытательное оборудование? Какие требования по метрологическому обеспечению к нему предъявляются?
22. Чем калибровка отличается от поверки средства измерений?
23. Как проводится планирование работ по метрологическому обеспечению в метрологической службе?
24. Что такое средство автоматизированные системы управления технологическими процессами?
25. Как можно классифицировать лаборатории на предприятии?
26. Чем занимается отдел контроля качества на производстве лекарственных средств?
27. Каковы основные обязанности лаборатории на производстве лекарственных средств?
28. Каковы основные виды деятельности лаборатории? Что вы понимаете под термином «контроль качества лекарственных средств»?
29. Какие требования предъявляются при отборе проб (образцов)?
30. Какая документация составляется при проведении анализов (испытаний) лекарственных средств?
31. Что такое «отклонение» и «несоответствие»?
32. Как проводится процедура выявления несоответствия?
33. Какую информацию содержит документ по управлению несоответствиями при производстве лекарственных средств?
34. Перечислите основные этапы процесса работ по управлению несоответствиями.
35. Приведите пример по управлению любого несоответствия.
36. Каков порядок работы с изменениями в фармотрасли?
37. Какова цель процедуры «Управление изменениями»?
38. Каковы основные цели самоинспекций?
39. Как организуются внутренние аудиты?
40. Что включается в отчет по внутреннему аудиту?
41. Что такое «квалификация» и «валидация»?
42. Каковы основные цели валидации?
43. Как организуются валидационные мероприятия?
44. Какую информацию содержит валидационный мастер-план?
45. Какова цель квалификации оборудования?
46. Как проводится квалификация оборудования?
47. Как проводится валидация технологических процессов?
48. Какие метрологические и технические характеристики оцениваются при валидации аналитических методик?
49. Что означает валидация и верификация аналитических методик?

Глава 5. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ

При обеспечении качества готовой продукции особое внимание обращают на проблемы маркировки продукции, на хранение фармацевтической продукции и на транспортировку фармацевтических грузов. Эти вопросы достаточно подробно рассмотрены в ГОСТ Р 52249–2009 [1] и в правовых документах [2–3].

5.1. Маркировка продукции

Определенные законодательством требования к маркировке лекарственных препаратов, поступающих в обращение, можно разделить на общие и специальные.

Общие требования предъявляются к маркировке первичной и вторичной упаковок (за исключением упаковок лекарственных препаратов, изготовленных аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность).

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

Специальные требования предъявляются к маркировке отдельных видов лекарственных препаратов (гомеопатических, растительных, радиофармацевтических и др.). Кроме того, определенным образом маркируется транспортная тара, которая не предназначена для потребителей и в которую помещено лекарственное средство.

Лекарственные препараты, субстанции и средства поступают в обращение при выполнении следующих требований:

1. Лекарственные препараты, за исключением лекарственных препаратов, изготовленных аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, должны поступать в обращение, если:

1) на их первичной упаковке (за исключением первичной упаковки лекарственных растительных препаратов) хорошо читаемым шрифтом на русском языке указаны наименование лекарственного препарата (международное непатентованное, или группировочное, или химическое, или торговое наименование), номер серии, дата выпуска (для иммунобиологических лекарственных препаратов), срок годности, дозировка или концентрация, объем, активность в единицах действия или количество доз;

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

2. Фармацевтические субстанции должны поступать в обращение, если на их первичной упаковке хорошо читаемым шрифтом на русском языке указаны наименование фармацевтической субстанции (международное непатентованное, или группировочное, или химическое и торговое наименования), наименование производителя фармацевтической субстанции, номер серии и дата изготовления, количество в упаковке и единицы измерения количества, срок годности и условия хранения.

3. Лекарственные средства в качестве сывороток должны поступать в обращение с указанием животного, из крови, плазмы крови, органов и тканей которого они получены.

4. На вторичную (потребительскую) упаковку лекарственных средств, полученных из крови, плазмы крови, органов и тканей человека, должна наноситься надпись: «Антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В отсутствуют».

5. На первичную упаковку и вторичную (потребительскую) упаковку радиофармацевтических лекарственных средств должен наноситься знак радиационной опасности.

6. На вторичную (потребительскую) упаковку гомеопатических лекарственных препаратов должна наноситься надпись: «Гомеопатический».

7. На вторичную (потребительскую) упаковку лекарственных растительных препаратов должна наноситься надпись: «Продукция прошла радиационный контроль».

8. На первичную упаковку (если для этого существует техническая возможность) и вторичную (потребительскую) упаковку лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, должна наноситься надпись: «Для клинических исследований».

9. Упаковка лекарственных средств, предназначенных исключительно для экспорта, маркируется в соответствии с требованиями страны-импортера.

10. На транспортную тару, которая не предназначена для потребителей и в которую помещено лекарственное средство, должна наноситься информация о наименовании, серии лекарственного средства, дате выпуска, количестве вторичных (потребительских) упаковок лекарственного средства, производителе лекарственного средства с указанием наименования и местонахождения производителя лекарственного средства (адрес, в том числе страна и (или) место производства лекарственного средства), а также о сроке годности лекарственного средства и об условиях его хранения и перевозки, необходимые предупредительные надписи и манипуляторные знаки.

11. На первичную упаковку и вторичную (потребительскую) упаковку лекарственных средств для ветеринарного применения должна наноситься надпись: «Для ветеринарного применения».

12. На вторичную (потребительскую) упаковку лекарственного препарата наносится штриховой код.

Сериализация и агрегация.

Глобализация сети цепочки поставок лекарственных препаратов для медицинского применения приводит к неуклонному повышению сложности процесса, когда продукт, прежде чем попасть к пациенту, может проходить через нескольких посредников. Такая среда подразумевает вероятность проникновения в цепочку поставок поддельных, фальсифицированных, некачественных или неправомерно изготовленных лекарственных препаратов, поскольку фальсификаторы постоянно совершенствуют процесс изготовления контрафактных изделий, которые выглядят идентично оригиналу; большинство контрафактных препаратов не имеют никакой или практически никакой терапевтической ценности, и могут вызывать серьезные проблемы со здоровьем, так как действующие вещества в подделках часто отсутствуют, их дозировка снижается, данные об их содержании искажаются или продлевается дата истечения срока годности.

Чтобы минимизировать риски, связанные с подобными проблемами, многие органы государственного регулирования и контроля установили конкретные правила, ориентированные на обеспечение подлинности фармацевтической продукции и, в большинстве случаев, на отслеживание лекарственной продукции по всей цепочке реализации. В общем и целом, указанными правилами предусматривается обязанность владельца регистрационного удостоверения внедрить комплекс компьютерных систем для регистрации, аутентификации, сохранения и обмена достоверной отчетностью о коммерческой продукции перед ее выводом на рынок.

Эти правила в основном устанавливаются по следующим ключевым процессам:

– процесс сериализации, подразумевающий присвоение каждой коммерческой единице любого фармацевтического продукта однозначного серийного идентификатора (называемого серийным номером), связанного с информацией о продукции (например, о происхождении продукции, номере партии и дате истечения срока годности) и печатаемого/проверяемого на каждой единице товара;

– процесс агрегации, позволяющий регистрировать соотношение серийных номеров на каждом уровне пакетирования (например, штучная упаковка, пачки, коробки, паллеты): агрегация подразумевает присвоение серийных номеров дочернего уровня (например, индивидуальным упаковкам) уникальных серийных номеров родительского уровня (например, коробкам), тем самым устанавливая электронную связь между дочерними и родительскими элементами таким образом, чтобы можно было определить количество товара в запечатанном контейнере: следовательно, при помощи агрегации продукцию можно отслеживать по всей цепи поставок – от производства до розничной продажи и до того момента, когда она окажется у пациента (рис. 33).



Рис. 33. Сериализация и агрегация лекарственных средств для медицинского использования

Российским органом государственного регулирования и контроля создана Федеральная государственная информационная система мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя с использованием маркировки (ФГИС МДЛП), в которой изложены требования к производству и реализации лекарственных препаратов на российском рынке. Российские правовые нормы требуют наличия полноценной возможности отслеживания и контроля за процессами сериализации и агрегации, в ходе которых на каждую товарную единицу наносятся уникальные серийные номера, а важные события по распределению вдоль цепочки поставок фиксируются и передаются в центральную базу данных, управляемую органом государственного регулирования и контроля. Указанные нормы необходимы не только для обеспечения подлинности лекарственных препаратов для медицинского применения и для отслеживания продукта по всей логистической цепочке, но также и для контроля эффективности процессов распределения, предотвращения прерывания поставок и старения продукта.

В конце декабря 2017 года принят Федеральный Закон №425-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», в соответствии с которым в российскую правовую систему внедряются требования по сериализации лекарственных препаратов для медицинского применения.

С июля 2020 года вступили в действия требования Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [4] с требованиями по сериализации лекарственных препаратов для медицинского применения:

- юридические лица и индивидуальные предприниматели, осуществляющие производство, хранение, ввоз в Российскую Федерацию, отпуск, реализацию, передачу, применение и уничтожение лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечивают в порядке и в составе, которые установлены Правительством Российской Федерации с учетом вида осуществляемой ими деятельности, внесение информации о лекарственных

- препаратах для медицинского применения в систему мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения.
- общедоступная информация, содержащаяся в системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения, размещается в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (в том числе в форме открытых данных) в порядке, установленном Правительством Российской Федерации.
 - производители лекарственных средств получают содержащуюся в системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения информацию о сериях и партиях лекарственных препаратов, производимых ими и находящихся в гражданском обороте в Российской Федерации, безвозмездно.
 - за производство или продажу лекарственных препаратов для медицинского применения без нанесения средств идентификации, с нарушением установленного порядка их нанесения, а также за несвоевременное внесение данных в систему мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения или внесение в нее недостоверных данных юридические лица и индивидуальные предприниматели, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

5.2. Ввод лекарственного средства в гражданский оборот

Выпуск готовой продукции (ввод в гражданский оборот) регулируется Федеральным законом № 61-ФЗ [4] и Федеральным законом N 449-ФЗ [5].

5.2.1. Уполномоченное лицо производителя лекарственных средств

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

Уполномоченным лицом производителя лекарственных средств является его работник, аттестованный в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке и имеющий стаж работы не менее чем пять лет в области производства и (или) контроля качества лекарственных средств, высшее образование соответственно по одной из специальностей и (или) одному из направлений подготовки: биология, биотехнология, ветеринария, клиническая медицина, радиационная, химическая и биологическая защита, фармация, фундаментальная медицина, химическая технология, химия. Советом Евразийской экономической комиссии утвержден Порядок аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств [6].

Соответствие национальных направлений подготовки Уполномоченного лица устанавливается уполномоченным органом государства-члена в сфере обращения лекарственных

средств, осуществляющим аттестацию уполномоченных лиц. Процедура аттестации включает в себя проверку соответствия образования, обучения и стажа работы, аттестуемого уполномоченного лица требованиям, установленным правилами надлежащей производственной практики Союза. По результатам проверки уполномоченным органом принимается решение об аттестации Уполномоченного лица (с указанием видов деятельности по производству лекарственных средств в соответствии с правилами надлежащей производственной практики Союза, на осуществление которых аттестовано уполномоченное лицо). Перечень и формат документов, представляемых аттестуемым уполномоченным лицом, этапы процедуры и порядок принятия решений определяются уполномоченным органом.

Решение уполномоченного органа об аттестации уполномоченного лица подтверждает, что уполномоченное лицо отвечает требованиям, установленным Порядком.

Сведения об аттестованных уполномоченных лицах вносятся в реестр уполномоченных лиц Союза и размещаются на официальном сайте уполномоченного органа и на официальном сайте Союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» с соблюдением ограничений о защите персональных данных.

5.2.2. Подтверждение соответствия продукции Уполномоченным лицом

Обязанности Уполномоченного лица по качеству выпускаемой продукции:

1. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия лекарственных средств, произведенная в Российской Федерации, произведена и испытана в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и требованиями регистрационного досье;

2. В отношении лекарственных средств, выпущенных за пределами Российской Федерации, уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая импортируемая серия продукции прошла проверку в порядке, установленном в Российской Федерации;

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

Процедура ввода в гражданский оборот лекарственного средства использует термин «досье на серию».

Досье на серию (записи по производству и контролю серии) – пакет документов, содержащий записи по производству, упаковке, контролю качества каждой серии, в том числе подтверждение соответствия серии, информацию по дистрибуции продукции, т.е. содержащий информацию, позволяющую однозначно восстановить процесс производства и контроль качества.

Досье на серию готового продукта формируется на всех стадиях технологического процесса и контроля качества, комплектуется в службе обеспечения качества согласно

утвержденной на предприятии процедурой. Скомплектованное досье передается на оценку Уполномоченному лицу. Таким образом, досье на серию содержит записи по производству серии, записи по упаковке серии, записи по контролю качества серии, а также документы для реализации серии. Примерная схема составления досье на серию приведена на рис. 34.

Уполномоченное лицо проводит проверку комплектности и анализ досье на серию готового продукта. При полной комплектности досье, отсутствии критических отклонений и выполнении всех корректирующих действий по выявленным или санкционированным отклонениям подтверждает соответствие серии требованиям регистрационной документации и правилам надлежащей производственной практики.

Только после получения подтверждения соответствия от Уполномоченного лица готовая продукция меняет свой статус с «Карантин» на «Разрешено» и может быть отгружена потребителю.

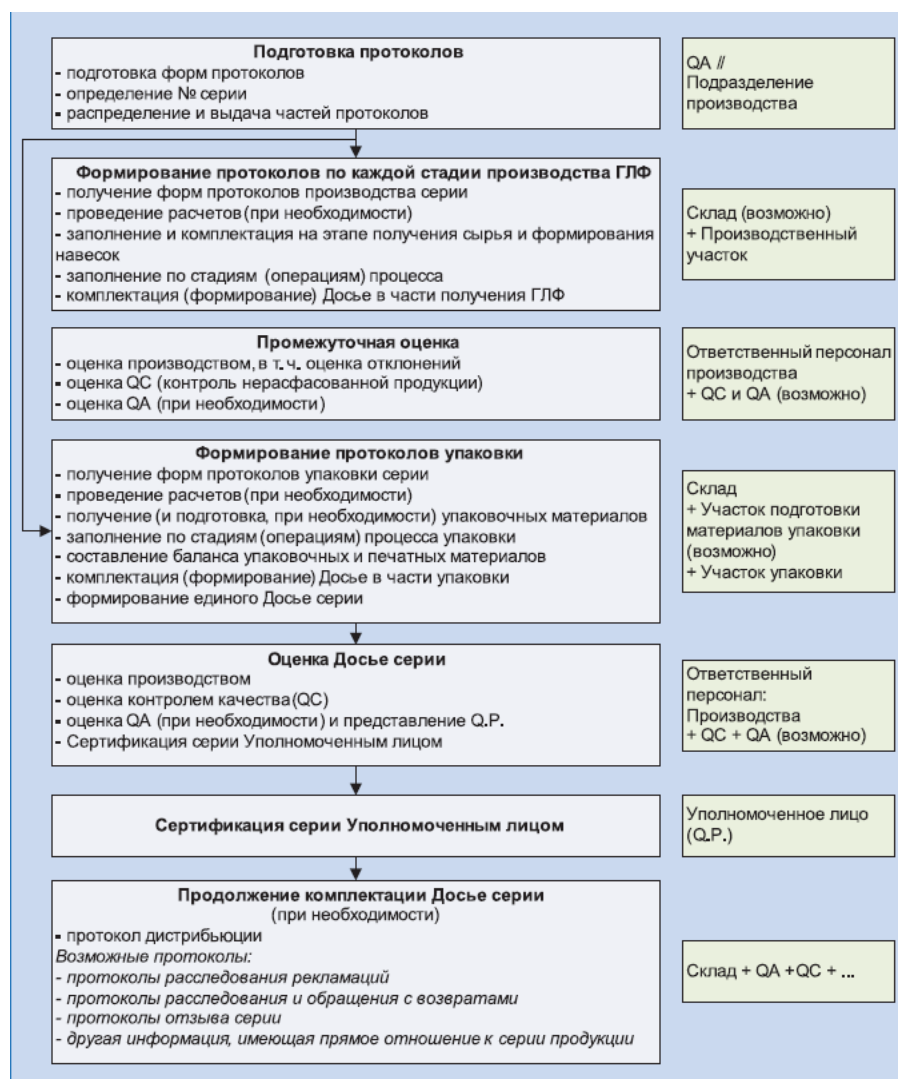


Рис. 34. Примерная схема составления досье на серию

5.2.3. Национальные особенности ввода продукции в гражданский оборот

В Российской Федерации с 28 ноября 2019 года вступил в силу федеральный закон N 449-ФЗ от 28 ноября 2018 года «О внесении изменений в отдельные законодательные акты российской федерации по вопросу ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского применения» [5], который регламентирует контроль ввода в гражданский оборот ЛС со стороны федерального органа исполнительной власти, осуществляющего функции по контролю в сфере здравоохранения.

Постановлением Правительства РФ от 26 ноября 2019 г. № 1510 установлен порядок ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов [7]:

- правила представления документов и сведений о лекарственных препаратах для медицинского применения, вводимых в гражданский оборот;
- правила выдачи протокола испытаний о соответствии первых трёх серий или партий лекарственного препарата для медицинского применения (за исключением иммунобиологического лекарственного препарата), впервые произведённого в России или впервые ввозимого в Россию, показателям качества, предусмотренным нормативной документацией;
- правила выдачи разрешения на ввод в гражданский оборот серии или партии иммунобиологического лекарственного препарата, выдачи заключения об их соответствии установленным при государственной регистрации требованиям;
- правила принятия решения о прекращении гражданского оборота серии или партии лекарственного препарата для медицинского применения.

До конца 2019 года ввод лекарственных препаратов в гражданский оборот осуществлялся путем обязательного подтверждения соответствия в форме декларирования или обязательной сертификации, что противоречило законодательству Евразийского экономического союза (ЕАЭС) в области технического регулирования, так как лекарственные средства не включены в Единый перечень продукции ЕАЭС, подлежащей обязательному подтверждению соответствия (Решение Комиссии Таможенного союза от 7 апреля 2011 г. № 620).

Федеральный закон N 449-ФЗ [5] введен с целью приведения законодательства Российской Федерации в соответствии с законодательством ЕАЭС и в соответствии с прямым поручением Президента Российской Федерации о создании эффективного механизма «выпускного» контроля лекарственных средств, поступающих в гражданский оборот.

Федеральный закон разработан с учетом соблюдения прав пациентов на качественную медицинскую помощь и обеспечения баланса между безопасностью лекарственных препаратов для населения Российской Федерации и интересами производителей лекарственных препаратов.

В целом, предусмотренный переход от системы подтверждения соответствия на систему информирования государственного органа снимает финансовый и административный

барьеры ввода лекарственных средств в гражданский оборот (отмена необходимости прохождения посерийной процедуры подтверждения соответствия и оплаты этой процедуры). Ответственность за качество вводимых в гражданский оборот лекарственных препаратов несут производители лекарственных средств и организации, осуществляющих ввоз препаратов в страну, в соответствии с законодательством Российской Федерации как собственники данной продукции и представители производителей.

Дополнительной мерой контроля является введение контроля качества трех впервые ввозимых и трех впервые производимых серий лекарственных препаратов в государственных лабораториях, как гарантии соответствия условий производства нового препарата в промышленном масштабе на конкретной производственной площадке (с подтверждением в системе маркировки лекарственных средств).

При этом финансовые затраты на контроль качества образцов трех серий лекарственного препарата не могут оказать существенного финансового обременения на производителя по сравнению с сегодняшними тратами на подтверждение соответствия, либо финансовыми потерями при изъятии забракованной серии лекарственного препарата из обращения.

Необходимо также отметить, что введение в действие автоматизированной системы мониторинга движения лекарственных препаратов, реализуемой в рамках приоритетного проекта «Лекарства. Качество и безопасность», и реализация новой системы ввода лекарственных препаратов в гражданский оборот позволит в единой информационной системе прослеживать движение препаратов от конкретной производственной площадки (как в Российской Федерации, так и за рубежом) до конечного потребителя, контролировать его качество во всех звеньях товаропроводящей цепи и явится эффективной мерой защиты населения от фальсифицированных лекарственных препаратов и оперативного выведения из оборота контрафактных и недоброкачественных лекарств.

Также федеральный закон [5] предусматривает наличие государственного регулирования ввода иммунобиологических препаратов в гражданский оборот путем выдачи соответствующего разрешения федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения.

Имунобиологические препараты (вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены) применяются в целях иммунопрофилактики и обеспечения эпидемиологической и биологической безопасности населения Российской Федерации, что предусматривает их использование большим кругом лиц (преимущественно детьми). В связи с этим контроль качества данных препаратов требует особого подхода со стороны государства, обеспечивающего гарантию безопасности их применения.

Ввод лекарственных препаратов в гражданский оборот осуществляется с привлечением испытательных лабораторий федеральных учреждений. При этом для оценки качества препаратов федеральные учреждения будут вправе направлять их образцы для проведения испытаний в другие аккредитованные в национальной системе аккредитации лаборатории. Для ввода в гражданский оборот иммунобиологических лекарственных препаратов предусмотрено создание комиссии по качеству иммунобиологических лекарственных препаратов,

в которую включены представители Минздрава России, Росздравнадзора, Минпромторга России, фармацевтических ассоциаций и ведущие эксперты в этой области, на основании решения которой объём необходимых испытаний иммунобиологического лекарственного препарата может быть изменён.

В рамках данного подхода учтены и реализованы лучшие международные подходы и рекомендации Всемирной организации здравоохранения. Внедрение данных подходов позволит, в том числе, повысить экспортный потенциал Российской Федерации.

Аналогичный подход реализован в странах Латинской Америки и Карибского бассейна. Выпуск иммунобиологической продукции на рынок осуществляется через разрешение национального регуляторного органа, который при своём решении опирается на информацию от производителя (сводный протокол, паспорт качества и подтверждение соответствия серии регистрационной документации Уполномоченным лицом производителя), результаты контроля независимой сторонней лаборатории контроля качества.

5.3. Хранение фармацевтической продукции

Для сохранения свойств лекарственного препарата после его получения на фармацевтическом производстве критично соблюдение требований по его хранению и транспортировке. В этом этапе жизненного цикла участвуют как производители, так и представители оптового звена реализации. Хранение лекарственных средств осуществляется с соблюдением установленных требований в Приказе [8].

5.3.1. Требования к оборудованию и оснащению основных видов помещений для хранения медицинских и фармацевтических товаров

Хранение медицинских и фармацевтических товаров должно осуществляться в предназначенных для этих целей помещениях. Устройство, состав, размеры площадей помещений для хранения, их эксплуатация и оборудование должны обеспечивать надлежащие условия хранения различных групп лекарственных средств и медицинских изделий [8–10].

Общие требования к складским помещениям включают в себя:

- пригодные помещения, оборудование для обеспечения надлежащего хранения и распространения лекарственных средств;
- четко выделенные зоны, имеющие достаточную вместимость для упорядоченного хранения различных групп лекарственных средств;
- достаточное количество обученного персонала, в том числе назначенное руководителем ответственное лицо;
- разработанная и внедренная фармацевтическая система качества;
- система непрерывного мониторинга климатических параметров;
- регулярная поверка (калибровка) измерительного оборудования;
- периодическая квалификация и валидация критического оборудования и систем;
- регулярное техническое обслуживание оборудования;

- программа мероприятий по защите от проникновения насекомых, грызунов или других животных;
- программа мероприятий, описывающая порядок действий в случае возникновения чрезвычайных ситуаций (резервные холодильные установки, дизель-генератор) [8–10].

Комплекс помещений для хранения должен включать следующие специально выделенные помещения (зоны):

- помещение (зону) приемки, предназначенную для распаковки и приема упаковок медицинских и фармацевтических товаров и их предварительного осмотра;
- помещение (зону) для отбора проб лекарственных средств в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Отбор проб»;
- помещение (зону) для карантинного хранения лекарственных средств;
- помещения для медицинских и фармацевтических товаров, требующих особых условий хранения;
- помещение (зону) для хранения забракованных, возвращенных, отозванных и/или лекарственных средств с истекшим сроком годности.

Зоны хранения должны быть четко обозначены, а доступ персонала строго контролироваться.

Любая система, заменяющая физическое разделение зон хранения (например, компьютеризированная система), должна обеспечивать эквивалентный уровень безопасности и быть валидирована.

В зонах приемки и отгрузки должны быть обеспечены защита от воздействия погодных условий – навесы, докшелтеры и т.д.

Отделка помещений для хранения медицинских и фармацевтических товаров должна отвечать действующим санитарно-гигиеническим требованиям, внутренние поверхности стен и потолков должны быть гладкими, допускающими возможность проведения влажной уборки.

В помещениях для хранения медицинских и фармацевтических товаров должен поддерживаться надлежащий санитарный режим. Периодичность и методы уборки помещений должны соответствовать требованиям нормативных документов. Используемые санитарно-дезинфицирующие средства должны быть безопасными, риск загрязнения этими средствами лекарственных средств, находящихся на хранении, должен быть исключен, а сами средства не должны стать источником контаминации.

Должны быть разработаны специальные инструкции по уборке разлитых или рассыпанных лекарственных средств с целью полного устранения и предотвращения загрязнения других лекарственных средств и медицинских изделий.

При выполнении работ в помещениях для хранения медицинских и фармацевтических товаров сотрудники должны носить специальную одежду и обувь, соблюдать правила личной гигиены.

В помещениях для хранения медицинские и фармацевтические товары размещают в соответствии с условиями хранения, указанными в нормативной документации на соответ-

ствующие товары, с учетом их физико-химических и опасных свойств, фармакологического и токсикологического действия. При использовании валидированных компьютеризированных систем допускается размещение медицинских и фармацевтических товаров по алфавитному принципу и по кодам.

Лекарственные средства следует хранить так, чтобы не допустить их загрязнения, перепутывания и перекрестной контаминации. Внешний вид склада для хранения лекарственных средств приведен на рисунке 35. Необходимо избегать посторонних запахов в помещениях для хранения [8–11].



Рис. 35. Склад для хранения лекарственных средств

Должна быть внедрена установленная в организации система учета медицинских и фармацевтических товаров с ограниченным сроком годности. Так, если на хранении находятся нескольких серий одного наименования лекарственного средства, то для использования в первую очередь должно быть взято лекарственное средство, срок годности которого истекает раньше, чем у других (принцип FEFO – firstexpirefirstout). Любое отклонение от принципа FEFO должно быть задокументировано [11].

Любая фальсифицированная продукция, продукция с истекшим сроком годности, отозванная продукция, а также забракованная (отклоненная в цепи поставки) продукция должна быть немедленно физически изолирована и размещена в специально выделенной зоне, отделенной от других лекарственных средств, пригодных для дистрибуции [11].

Средства мониторинга должны размещаться на основании результатов температурного картирования помещения хранения в точках наибольшего колебания температур. Температурное картирование должно выполняться в условиях «наихудшего случая».

Регистрационные записи должны демонстрировать установленные для помещений режимы температуры и влажности, а при их несоответствии – корректирующие действия.

Помещения хранения должны подвергаться регулярным квалификационным испытаниям. Объем испытаний и их периодичность должны быть определены на основании анализа рисков [11].

Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечить защиту от проникновения насекомых, грызунов или других животных. Должна быть

разработана программа профилактического контроля вредителей (мероприятия pest-контроля).

Должен быть утвержден план действий в случае возникновения чрезвычайной ситуации. План экстренных мероприятий должен включать в себя следующие документы:

- схему размещения холодильных (морозильных) камер и холодильного оборудования на территории предприятия (учреждения), задействованных для размещения термолабильных лекарственных препаратов (ТЛП) в повседневном режиме;
- схему размещения резервных холодильных (морозильных) камер, холодильного оборудования и термоконтейнеров, используемых только в чрезвычайных ситуациях с расчетом их оптимальной потребности;
- схему переключения холодильного оборудования на резервные и автономные источники питания;
- расчет потребности холодильного (морозильного) оборудования и термоконтейнеров для обеспечения сохранности ТЛП;
- состав аварийно-восстановительных групп (ответственные лица);
- должностные обязанности лиц по восстановлению работоспособности холодильного оборудования и энергоснабжения;
- должностные обязанности лиц по обеспечению сохранности ТЛП в чрезвычайных ситуациях;
- порядок обеспечения сохранности ТЛП во время их транспортировки по прямым и кольцевым маршрутам [8, 11].

В каждом помещении для хранения необходимо поддерживать климатический режим, соблюдая температуру и влажность воздуха, установленные фармакопейной статьей или нормативной документацией на лекарственные средства или медицинские изделия. Необходимый воздухообмен в помещениях для хранения создается с помощью кондиционеров, приточно-вытяжной вентиляции или другого оборудования. Естественное и искусственное освещение в помещениях для хранения должно обеспечивать точное и безопасное осуществление всех выполняемых в помещении операций. При необходимости должна быть обеспечена защита медицинских и фармацевтических товаров от солнечного излучения [8–9].

Помещения для хранения медицинских и фармацевтических товаров должны быть оснащены необходимым количеством поверенных (калиброванных) в установленном порядке средств измерений (термометрами, термоиндикаторами, терморегистраторами и др.) для контроля и регистрации температуры и влажности.

Помещения для хранения должны быть оборудованы достаточным количеством шкафов, сейфов, стеллажей, подтоварников, поддонов. Оборудование должно находиться в хорошем состоянии и быть чистым.

Стеллажи, шкафы и другое оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы обеспечить доступ к медицинским и фармацевтическим товарам, свободный проход

персонала и, в случае необходимости, доступность погрузочно-разгрузочных работ, а также доступность оборудования, стен, пола помещения для уборки.

Стеллажи, шкафы, полки, предназначенные для хранения, должны быть идентифицированы. Также необходимо идентифицировать хранящиеся медицинские и фармацевтические товары с помощью стеллажной карты, при использовании компьютерных технологий – с помощью кодов и электронных устройств.

При ручном способе разгрузочно-погрузочных работ высота укладки лекарственных средств и медицинских изделий не должна превышать 1,5 м. При использовании механизированных устройств при проведении разгрузочно-погрузочных работ лекарственные средства должны храниться в несколько ярусов. При этом общая высота размещения медицинских и фармацевтических товаров на стеллажах не должна превышать возможности погрузочно-разгрузочных механизмов.

Лекарственные средства и медицинские изделия в помещениях для хранения должны размещаться в шкафах, на стеллажах, подтоварниках, поддонах и др. Не допускается размещение медицинских и фармацевтических товаров на полу без поддона. Поддоны могут располагаться на полу в один ряд или на стеллажах в несколько ярусов, в зависимости от высоты стеллажа. Не допускается размещение поддонов с лекарственными средствами в несколько рядов по высоте без использования стеллажей [8, 9, 11].

Складские помещения обеспечиваются достаточным освещением для осуществления необходимых операций. Склад имеет центральные или автономные системы электроснабжения, отопления, водоснабжения, канализации, вентиляции, а также пожарную и охранную сигнализации.

5.3.2 Особенности хранения различных групп медицинских и фармацевтических товаров

Для рассмотрения этого вопроса введем следующие понятия [8].

Режим хранения – это совокупность климатических и санитарно-гигиенических требований, обеспечивающих сохранность товаров.

Климатические требования – это температурный режим, относительная влажность, освещенность, воздухообмен, газовый состав воздуха. Санитарно-гигиенические требования включают показатели чистоты, связанные с местонахождением загрязнения (товары, стены, воздух, оборудование, персонал и др.) и природой загрязнения (микробиологическое, биологическое и др.).

Лекарственные средства, обладающие опасными свойствами (огнеопасные, взрывоопасные, радиофармацевтические, едкие, коррозионные, газы сжатые и сжиженные и др.), следует хранить в специально устроенных помещениях, оборудованных дополнительными средствами безопасности и охраны. При хранении необходимо обеспечить сохранность и заявленное качество лекарственных средств, предотвратить возможность проявления лекарственными средствами своих опасных свойств и создать безопасные условия труда сотрудников, осуществляющих работу с такими лекарственными средствами [8].

При устройстве помещений и организации хранения опасных лекарственных средств необходимо руководствоваться требованиями федеральных законов и нормативных правовых актов Российской Федерации.

Хранение наркотических и психотропных лекарственных средств должно осуществляться в соответствии с федеральными законами и нормативными правовыми актами Российской Федерации.

При хранении лекарственных средств, требующих защиты от влияния факторов внешней среды (света, температуры, атмосферного состава воздуха и др.), необходимо обеспечить указанный в фармакопейной статье или нормативной документации режим хранения [8].

Для обозначения условий хранения лекарственных средств используются манипуляционные знаки (рис. 36).

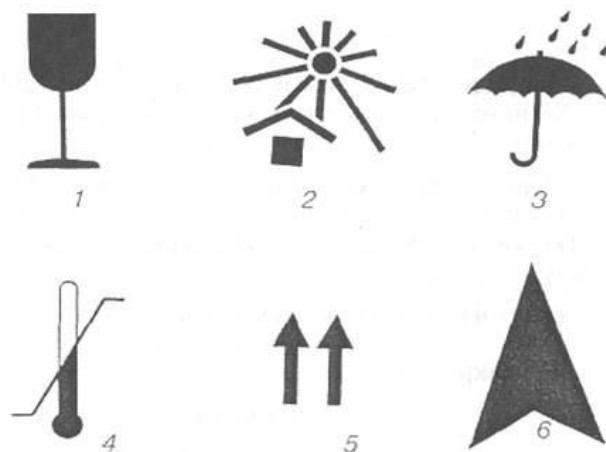


Рис. 36. Манипуляционные знаки для обозначения условий хранения лекарственных средств
1 – Хрупкое, 2 – Беречь от нагрева, 3 – Беречь от влаги, 4 – Определенный температурный диапазон, 5 – Правильное вертикальное размещение груза «Вверх», 6 – «Открывать здесь»

Лекарственные средства, которые под действием световой энергии могут изменять свои свойства (окисляться, восстанавливаться, разлагаться, изменять свой цвет и т.п.), являются фото- или светочувствительными; лекарственные средства, устойчивые к действию света, являются фотостабильными. Влияние световой энергии может проявляться в воздействии прямых солнечных лучей, рассеянного света видимой области светового спектра и излучения ультрафиолетовой области [8].

Маркировка светочувствительных лекарственных средств, как правило, содержит указание: «Хранить в защищенном от света месте». Лекарственные средства, требующие защиты от действия света, должны храниться в помещениях или специально оборудованных зонах, обеспечивающих защиту от естественного и искусственного освещения. Фармацевтические субстанции, требующие защиты от действия света, следует хранить либо в упаковке из светозащитных материалов, либо в темном помещении или шкафах. Если в качестве упа-

ковки особо чувствительных к свету фармацевтических субстанций используется тара стеклянная для лекарственных средств, необходимо тару оклеить черной светонепроницаемой бумагой.

Светочувствительные лекарственные препараты должны быть упакованы в светозащитную вторичную (потребительскую) упаковку и/или должны храниться в защищенном от света месте.

Лекарственные средства, которые при контакте с водой, влагой могут выделять газы и т.п., являются влажочувствительными. Маркировка влажочувствительных лекарственных средств, как правило, содержит указание: «Хранить в сухом месте». При хранении таких лекарственных средств необходимо создать условия, чтобы относительная влажность воздуха не превышала 50 % при комнатной температуре (при нормальных условиях хранения) или эквивалентном давлении паров при другой температуре. Выполнение требования также предусматривает хранение влажочувствительного лекарственного средства в воздухо-непроницаемой (влагонепроницаемой) потребительской упаковке, обеспечивающей указанную защиту и соблюдение условий хранения при обращении лекарственного средства [8, 9].

Для поддержания низкого содержания влаги при хранении лекарственных средств в установленных случаях используют осушающие вещества при условии исключения их прямого контакта с лекарственным средством.

Лекарственные средства с гигроскопическими свойствами необходимо хранить при относительной влажности не более 50 % в упаковке, представляющей собой тару стеклянную для лекарственных средств, герметично укупоренную, или в упаковке с дополнительной защитой, например, в мешке из полиэтиленовой пленки, в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации.

Некоторые группы лекарственных средств изменяют свои свойства под влиянием газов атмосферного воздуха, таких как кислород или углерода диоксид. Для обеспечения защиты лекарственных средств от воздействия газов хранение лекарственных средств рекомендуется осуществлять в герметичной упаковке из материалов, не проницаемых для газов. Упаковка, по возможности, должна быть заполнена доверху и укупорена герметично.

Лекарственные средства, представляющие собой собственно летучие лекарственные средства или лекарственные средства, содержащие летучий растворитель; растворы и смеси летучих веществ; лекарственные средства, разлагающиеся с образованием летучих продуктов, требуют создания условий хранения, защищающих их от улетучивания и высыхания. Рекомендуется хранить лекарственные средства в прохладном месте, в герметически укупоренной упаковке из непроницаемых для улетучивающихся веществ материалов или в первичной и вторичной (потребительской) упаковке в соответствии с требованиями, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации [8].

Лекарственные средства, представляющие собой фармацевтические субстанции, содержащие кристаллизационную воду (кристаллогидраты), проявляют свойства гигроскопических веществ. Хранение кристаллогидратов рекомендуется осуществлять в герметично укупоренной упаковке в соответствии с требованиями, указанными в фармакопейной статье

или нормативной документации. Как правило, кристаллогидраты хранят при температуре от + 8 °С до + 15 °С и относительной влажности воздуха не более 60 % [8].

Лекарственные средства, изменяющие свои свойства под действием температуры окружающей среды, являются термочувствительными. Лекарственные средства могут изменять свои свойства под воздействием комнатной и более высокой температуры (термолабильные лекарственные средства) или под воздействием пониженной температуры, в том числе при замораживании [8].

При хранении термолабильных лекарственных препаратов (ТЛП) необходимо обеспечить температурный режим, регламентированный требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации, указанный на первичной и/или на вторичной (потребительской) упаковке лекарственного средства [8, 11]. Согласно [12] данные по допустимым интервалам и формулировкам температурного режима представлены в табл. 4.

Таблица 4

Режимы хранения лекарственных средств

| Температурный интервал | Интерпретация | |
|-------------------------------|---|-----------------------|
| от -5 до -18 °С | Хранить при температуре от от -5 °С до -18 °С | Морозильная камера |
| от + 2 до + 8 °С | Хранить при температуре от +2 °С до +8 °С | Холодное место |
| от + 8 до +15 °С | Хранить при температуре от + 8 °С до +15 °С | Прохладное место |
| не выше 25 °С | Хранить при температуре от +15 °С до +25 °С | Комнатная температура |

Обеспечение холодного места подразумевает хранение лекарственных средств в холодильнике при температуре от +2 °С до +8 °С, не допуская замораживания. Хранение в прохладном месте подразумевает хранение лекарственных средств при температуре от + 8 °С до +15 °С. В этом случае допускается хранение лекарственных средств в холодильнике, за исключением лекарственных средств, которые при хранении в условиях температурного режима холодильника ниже 8 °С могут изменить свои физико-химические характеристики, например, настойки, жидкие экстракты и др. Хранение при комнатной температуре подразумевает температурный режим от +15 °С до +25 °С или, в зависимости от климатических условий, до + 30 °С. Хранение в морозильной камере обеспечивает температурный режим лекарственных средств от -5 °С до -18 °С. Хранение в условиях глубокого замораживания предусматривает температурный режим ниже -18 °С [8].

Термолабильные лекарственные препараты (ТЛП) следует хранить в специально оборудованных помещениях (холодильных камерах) или в помещениях для хранения, оснащенных достаточным количеством холодильных шкафов, холодильников. Для хранения ТЛП должны использоваться фармацевтические холодильники.

В холодильниках (камерах, шкафах) должна быть установлена температура, соответствующая температурному режиму хранения находящихся в них лекарственных средств. К каждой упаковке термолабильного лекарственного средства в холодильнике должен быть обеспечен доступ охлажденного воздуха. Не допускается совместное хранение в холодильнике иммунобиологических лекарственных препаратов с другими лекарственными средствами.

Не допускается подвергать замораживанию лекарственные средства, имеющие соответствующие требования в фармакопейной статье или нормативной документации и указанные на первичной или вторичной упаковке, в том числе препараты инсулина, адсорбированные иммунобиологические препараты и др.

Не допускается подвергать замораживанию лекарственные средства, помещенные в упаковку, способную разрушаться при замораживании, например, лекарственные средства в ампулах, стеклянных флаконах и др. [8, 9, 11].

5.4. Транспортировка фармацевтических грузов

Транспортировка лекарственных средств является обобщенным понятием для отдельных действий по перемещению в пространстве данного товара. Федеральный закон № 61-ФЗ [4] рассматривает перевозку и иные перемещения как составную часть деятельности, охватываемых понятием «обращение лекарственных средств». Обращение лекарственных средств является лицензируемым видом деятельности.

Согласно авторам [13] обычно выделяют семь основных правил логистики:

1. Продукт должен быть необходим потребителю;
2. Продукт должен быть соответствующего качества;
3. Продукт должен быть в необходимом количестве;
4. Продукт должен быть доставлен в нужное время;
5. Продукт должен быть доставлен в нужное место;
6. Продукт должен быть доставлен с минимальными затратами;
7. Продукт должен быть доставлен конкретному потребителю.

Обычно выделяют следующие этапы транспортировки:

- выбор способа доставки, в том числе совместное использование различных видов транспорта в случае мультимодальных перевозок;
- выбор перевозчика (экспедитора), включая аудит компании, составление договора и соглашения по качеству;
- согласование процесса транспортировки с работой склада грузоотправителя и грузополучателя;
- подготовка и проверка необходимых документов, в том числе документов по квалификации транспортных средств;
- маршрутизация перевозок и контроль движения груза в процессе транспортировки (GPS мониторинг);

- принятие мер по обеспечению сохранности груза во время транспортировки;
- проверка и оформление документов после окончания процесса транспортировки (например, документация по валидации процесса транспортировки, температурный режим процесса транспортировки).

Планирование транспортировки должно быть осуществлено на основании анализа возможных рисков.

Требования национального законодательства по транспортировке лекарственных препаратов изложены в документах [11–15].

Анализ нормативных документов [11–15] позволяет сформулировать следующие общие требования, предъявляемые к процессу транспортировки лекарственных препаратов:

- наличие специального оборудования (авторефрижераторы, термоконтейнеры, активные контейнеры);
- наличие системы мониторинга температурного режима, подвергающейся регулярной поверке (калибровке);
- наличие обученного персонала;
- квалификация транспортного средства (DQ, IQ, OQ, PQ);
- валидация процесса транспортировки, в том числе утверждение маршрутов движения;
- аудит компании-перевозчика;
- наличие договора и соглашения по качеству с компанией-перевозчиком;
- процедуры по приемке, транспортировке, выгрузке продукции;
- процедуры по уборке транспортного средства;
- документальное оформление всех этапов транспортировки;
- анализ температурных данных по окончании процесса транспортировки ответственным лицом (температурные данные являются частью досье на серию лекарственного препарата).

Независимо от способа транспортировки необходимо обеспечить возможность подтверждения того, что качество и целостность лекарственных препаратов не были подвергнуты негативному воздействию в процессе транспортировки [4, 13, 16].

Выделяют два основных способа перевозки:

- мультимодальный – перевозка грузов последовательно двумя или более видами транспорта. Преимуществом мультимодальных перевозок является удешевление доставки при использовании видов транспорта, имеющих низкую себестоимость перевозок и невысокие транспортные тарифы. Примером мультимодального транспорта является комбинация автомобильной и авиационной доставок.
- унимодальный – перевозка грузов только одним видом транспорта. Преимуществом унимодальных перевозок является высокая скорость доставки, отсутствие перегрузочных операций, уменьшение рисков для продукции в процессе транспортировки, а также простота в организации, так как отсутствует необходимость в согласовании условий перевозки между несколькими участниками, в оформлении большого количества документов и т.д.

Каждый вид транспорта обладает особенностями своего функционирования, определяемыми характеристиками транспортных средств и путей сообщений. Особенности каждого вида транспорта определяют рациональные сферы его использования, поэтому можно говорить об относительно слабой конкуренции различных видов транспорта между собой.

Для транспортировки лекарственных препаратов, в том числе термолабильных, используют следующие виды транспорта:

- автомобильный в том числе авторефрижераторы. Может использоваться как самостоятельный способ транспортировки или являться одним из этапов в случае мультимодальной перевозки (авто-авиа-авто);
- воздушный (авиадоставка) – при перевозках срочных, скоропортящихся и ценных грузов (термоконтейнеры, активные контейнеры). Используется тогда, когда поставленных целей невозможно достичь, используя иные виды транспорта. Использование авиационного транспорта ограничивается высокой стоимостью данного способа транспортировки;
- водный транспорт – при отсутствии возможности использования других видов транспорта, или при их крайней нерентабельности, используется для массовых перевозок грузов. Он выполняет международные грузовые перевозки, перевозки между пунктами побережья России.

Классификация грузов.

В зависимости от условий перевозки и хранения фармацевтические грузы можно разделить на обычные и специфические грузы.

Обычные грузы не требуют соблюдения особых условий транспортировки, нет необходимости в применении кузовов особой конструкции.

Специфические грузы требуют особых мер, обеспечивающих их сохранность, а также необходимый уровень безопасности. К специфическим грузам относятся, например, опасные и скоропортящиеся.

Опасными называют грузы, которые при транспортировке и хранении могут стать причиной увечья и отравления людей, разрушения подвижного состава, построек или дорог.

Скоропортящиеся грузы – грузы, при хранении и транспортировке которых необходимы специальные помещения и оборудование, специально оснащенные для поддержания определённой температуры (холодильники) [4].

Особенности транспортировки термолабильных лекарственных препаратов в режиме холодной цепи.

В настоящее время все большее количество препаратов требуют соблюдения специального температурного режима в процессе транспортировки – так называемые термолабильные лекарственные препараты (ТЛП). К таким препаратам прежде всего относятся иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП), моноклональные антитела, гормоны (инсулин), ферменты, факторы крови и др. В целях соблюдения заданных температурных условий и, как следствие, сохранения качества термолабильных лекарственных препаратов создана система холодной цепи.

Холодовая цепь – это постоянно функционирующая система организационных и практических мероприятий, обеспечивающая оптимальный температурный режим хранения и транспортировки термолабильных препаратов на всех этапах пути их следования от предприятия-изготовителя до конечного потребителя [4,17].

При транспортировке и хранении ТЛП должны соблюдаться условия, обеспечивающие сохранность качества препарата и защиту его от воздействия вредных факторов окружающей среды (температуры, влажности, света), от повреждения групповой, первичной и вторичной упаковки ТЛП [14].

Транспортировка и хранение большинства ТЛП, в том числе содержащих в упаковке растворитель, необходимо осуществлять при температуре в пределах от +2 °С до +8 °С включительно, т.к. замораживание ТЛП не допускается.

При определении режима транспортировки и хранения термолабильной лекарственной продукции необходимо руководствоваться инструкцией по его применению или иными нормативными документами на лекарственный препарат.

Для более детального понимания функционирования системы холодной цепи ниже приведено описание и краткая характеристика оборудования, которое используется для транспортировки и хранения, а также контроля температурного режима ТЛП.

Оборудование для транспортировки и хранения в режиме холодной цепи.

В системе холодной цепи, как правило, используют активное, пассивное и контрольное (регистрающее) оборудование.

Активное оборудование способно самостоятельно поддерживать заданную температуру хранения и транспортировки. Такое оборудование требует источников питания и имеет механизм терморегуляции.

К такому оборудованию относятся:

- специальные авторефрижераторы;
- специальные активные авиационные термоконтейнеры (типа Envirotainer), которые наиболее распространены за рубежом и позволяют удерживать температуру в заданном диапазоне температур на протяжении всего полета, независимо от внешних температурных воздействий;
- активные переносные термоконтейнеры, которые получили распространение при транспортировке донорских органов и тканей и представляют собой термоконтейнеры, объединенные с холодильной установкой;
- большие холодильники-прилавки (открывающиеся сверху);
- морозильные камеры и морозильные прилавки;
- бытовые холодильники и морозильники;
- помещения хранения (холодильные комнаты, холодильные камеры).

Основное преимущество применения данного оборудования заключается в неограниченном времени перевозки. Основная проблема заключается в «пилообразном» режиме работы хладогенераторов и неравномерном пространственном охлаждении. Кроме этого, изотермические кузова авторефрижераторов в процессе эксплуатации постепенно теряют гер-

метичность в зоне погрузки-выгрузки. В таких условиях для решения задач перевозки грузов в режиме от +2 °С до +8 °С необходимо проводить целый комплекс технологических мероприятий. Кузова дооборудуются сложной системой циркуляции охлажденного воздуха, размещаются дополнительные датчики мониторинга температурного режима. Необходима также и более сложная система управления хладогенератором, регулярная квалификация кузова авторефрижератора. Данная процедура заключается в измерении пространственного распределения температур в объеме кузова авторефрижератора, на основании которого разрабатываются инструкции по загрузке автомобиля [4, 14]. К активному оборудованию относятся, например, помещение хранения и авторефрижераторы, вид которых приведен на рисунке 37.



Рис. 37. Примеры активного оборудования

Пассивное оборудование не требует источников питания и предназначено для обеспечения термоизоляции и поддержания заданных температурных режимов посредством термоизолирующих свойств контейнера и аккумуляторов холода (хладоэлементов).

К такому оборудованию (рис. 38) относятся:

- термоконтейнеры или термобоксы. На рынке представлено достаточно большое количество многоразовых и одноразовых термоконтейнеров. Наибольшее распространение получили пенополистирольные и пенополиуретановые контейнеры;
- медицинские сумки-холодильники и термопакеты, предназначенные для кратковременной транспортировки лекарственных препаратов курьерами и медицинскими работниками;
- хладоэлементы, которые позволяют удерживать температуру внутри контейнера в заданных пределах. Применяются водяные, водно-солевые, гелевые и парафиновые хладоэлементы, отличающиеся своими термовременными характеристиками и ценой;
- термоодеяла, изготавливаемые из мягких изолирующих материалов и предназначенные для укрывания паллет с грузом;
- термошторы (термоперегородки) для авторефрижераторов и складских помещений, позволяющие сокращать потери тепла или холода в процессе погрузочно-разгрузочных работ [4, 14, 15].



Рис. 38. Примеры пассивного оборудования (медицинская сумка-холодильник, термошторы (термоперегородки) для авторефрижераторов и складских помещений)

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает необходимым разрабатывать контейнеры, которые специально предназначены для транспортировки лекарственных препаратов. Контейнер для транспортировки должен быть сконструирован таким образом, чтобы внутри него сохранялась температура от +2 °С до +8 °С в течение, по крайней мере, 24 часов, что достигается с помощью соответствующих хладоэлементов.

Термоконтейнеры для транспортировки изготавливаются различных размеров для удовлетворения различных потребностей. Изготовитель таких контейнеров на основании квалификационных испытаний определяет число хладоэлементов, необходимое для поддержания требуемой температуры [15, 16].

Основным риском при использовании термоконтейнеров ограниченность транзитного времени периодом действия хладоэлементов. Поэтому при использовании пассивного оборудования необходимо учитывать задержки в пути, например, задержка или отмена рейса.

В табл. 5 представлены основные достоинства и недостатки активной и пассивных систем.

Таблица 5

Достоинства и недостатки активной и пассивной систем доставки [2]

| Способ доставки | Достоинства | Недостатки |
|-------------------------------|---|--|
| 1 | 2 | 3 |
| <i>Пассивное оборудование</i> | | |
| Термоконтейнеры | <ol style="list-style-type: none"> 1. Оборудование может быть как одноразового, так и многократного использования 2. Минимальное транзитное время | <ol style="list-style-type: none"> 1. Дороже по сравнению с автомобильным и морским транспортом 2. Мультиmodalность перевозки 3. Возможны задержки в пути |

| 1 | 2 | 3 |
|--|---|---|
| <i>Активное оборудование</i> | | |
| Рефрижераторные авиаконтейнеры (активные контейнеры типа Envirotainer) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Хороший контроль температуры 2. Время работы батареи до 100 часов 3. Минимальное транзитное время | <ol style="list-style-type: none"> 1. Высокая стоимость 2. Необходимость возврата контейнера грузоотправителю 3. Необходимость в источниках питания в случае задержки рейса 4. Небольшая вместимость 5. Мультиmodalность перевозки |
| Морской транспорт | <ol style="list-style-type: none"> 1. Дешевле по сравнению с авиаперевозками 2. Очень большая вместимость | <ol style="list-style-type: none"> 1. Максимальное транзитное время 2. Отключение питания на время погрузки/разгрузки 3. Практически полное отсутствие контроля над грузом |
| Автомобильные перевозки | <ol style="list-style-type: none"> 1. Униmodalность перевозки 2. Редкие случаи возникновения угрозы безопасности 3. Дешевле по сравнению с авиаперевозками 4. Очень большая вместимость | <ol style="list-style-type: none"> 1. Среднее транзитное время 2. Перевозчик имеет доступ к грузу 3. Высокий риск при паромных переправах 4. Пересечение границ и необходимость разрешения на въезд/выезд |

Контрольное (регистрирующее) оборудование.

Оборудование для контроля температурного режима регистрирует и отображает конкретные значения температуры в конкретный момент времени. К регистрирующим устройствам, используемым при транспортировании ТЛП, относят термоиндикаторы и терморегистраторы (рис. 39).



Рис. 39. Примеры регистрирующего оборудования

Термоиндикаторы обычно изготавливаются на химической основе и представляют собой бумажные полоски, пропитанные специальным составом реактивов, вступающих в ре-

акцию и меняющих окраску при достижении определенной температуры. Термоиндикатор показывает совокупное невосстанавливаемое тепловое воздействие на препарат. В настоящее время термоиндикаторы используются все реже, так как отсутствует возможность количественной оценки температурного отклонения и, следовательно, невозможность проведения анализа температуры транспортировки.

Терморегистраторы – это приборы, снабженные датчиком, микропроцессором, накопителем информации и элементом питания. Температура окружающей среды измеряется и запоминается таким прибором с запрограммированным временным шагом. Программировать и снимать информацию с подобного оборудования возможно, только используя персональный компьютер, оснащенный специальным программным обеспечением.

Традиционно в системе холодной цепи согласно [14–19] выделяется 4 уровня (рис. 40).

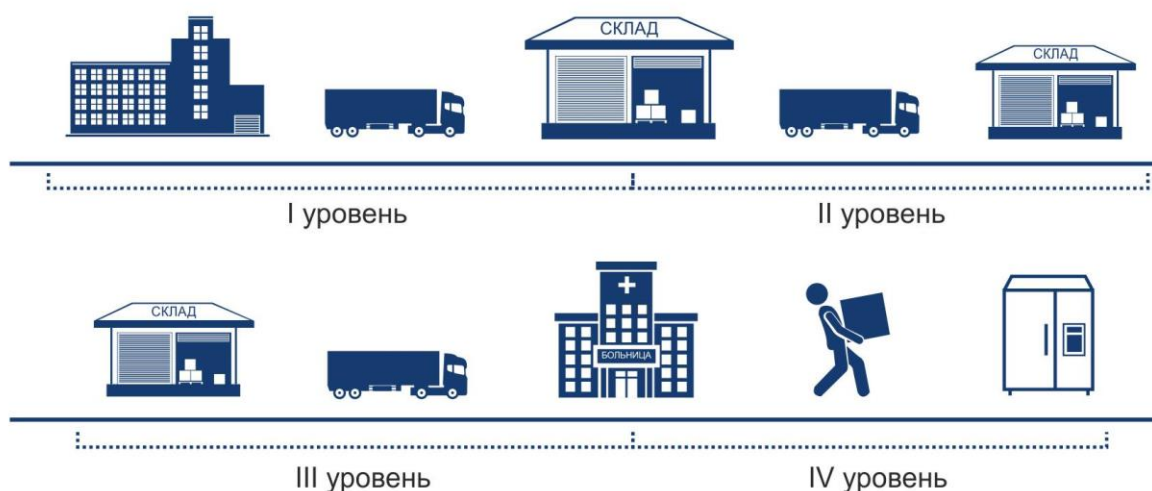


Рис. 40. Организация процессов холодной цепи по уровням

Первый уровень холодной цепи: от предприятия-изготовителя фармацевтического препарата до аптечных складов в субъектах Российской Федерации.

Второй уровень холодной цепи: от аптечных складов и складов центров Госсанэпиднадзора в субъектах РФ до городских и районных (городских и сельских) аптечных складов, а также складов организаций здравоохранения.

Третий уровень холодной цепи: от городских и районных (городских и сельских) аптечных складов до лечебно-профилактических организаций (поликлиник, больниц, амбулаторий и т.д.).

Четвертый уровень холодной цепи: внутри лечебно-профилактических организаций (поликлиник, больниц, амбулаторий и т.д.).

Контроль эффективности работы холодной цепи является важным разделом деятельности органов и учреждений здравоохранения и госсанэпидслужбы, осуществляющих орга-

низацию и проведение мероприятий по использованию ТЛП, предназначенных для специфической диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Контроль за соблюдением правил хранения и транспортировки ТЛП должен предусматривать охват всех предприятий, организаций и учреждений, в т.ч. и дистрибьюторских фирм, задействованных на всех уровнях холодильной цепи [13, 18, 19].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 5

1. ГОСТ Р 52249–2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. – Москва : Стандартинформ, 2009, – 132 с.
2. Приказ Минпромторга «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» от 14 июня 2013 года N 916. – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/499029882>.
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026099>.
4. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств: федер. закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ // Собрание законодательства РФ. – 2010. – № 16. – Ст. 1815.
5. Российская Федерация. Законы. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского применения : федеральный закон от 28.11.2018 N 449-ФЗ// Собрание законодательства РФ. – 2018. – № 49. – Ст. 7521.
6. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 73 «О Порядке аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026096>.
7. Российская Федерация. Правительство. О порядке ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского применения: постановление Правительства РФ от 26.11.2019 г. № 1510 // Собрание законодательства РФ. – 2019. – № 48. – Ст. 6852.
8. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 706н «Об утверждении правил хранения лекарственных средств» // Российская газета. – 2010. – № 231.
9. Медицинское и фармацевтическое товароведение : учебник / под ред. И.А. Наркевича. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 232–246.
10. Общая фармакопейная статья «Хранение лекарственных средств». ОФС.1.1.0010.18. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том I. – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/261/>.
11. Правила надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза : утв. Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.16 № 80. – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026098>.

12. Александров А.В. Проблемные вопросы GMP / GDP. Интерпретация условий хранения. «Фармацевтическая отрасль». – апрель № 2 (55). – 2016.
13. Медицинское и фармацевтическое товароведение : учебник / под ред. И.А. Наркевича. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 191–210.
14. Правила надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденные приказом Минздрава России от 31.08.2016 № 646н. – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420377390>.
15. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 17.02.2016 N 19 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.3.2.3332–16 «Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов». – Текст электронный. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420340822>.
16. Зимин А.С. Значение транспортировки в цепи поставок продукции / А.С. Зимин, А.А. Митин // Вестник научных конференций. – 2017. – № 3–6 (19). – С. 53–55.
17. Руководство по организации, обслуживанию и использованию оборудования холодовой цепи для крови (ВОЗ) // ТК Тетрика : официальный сайт. – Текст электронный. – Режим доступа: http://t3k.ru/useful/dokumenty/rukovodstvo_po_organizacii_obslyzhivaniyu_i_ispolzovaniyu_oborudovaniya_holodovoy_cepj_dlya_krovi_voz/.
18. Демидёнок Д.А. Совершенствование подходов к управлению процессами «холодовой цепи» первого уровня (на примере ФГУП Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов ФМБА России) / Д.А. Демидёнок, В.А. Маркова, Е.А. Орлова // Инновации в здоровье нации: сборник материалов III всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 10-11 ноября 2015 г. – Санкт-Петербург. – Изд-во: С.-Петерб. гос. хим.-фарм. акад. – 2015. С. 218–222.
19. Наркевич И.А. Участники «холодовой цепи»: Анализ соответствия требованиям правил GDP. / И.А. Наркевич, В.А. Маркова, Д.А. Демидёнок // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 1 (18). – С. 202–205.

ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И САМОКОНТРОЛЯ К ГЛАВЕ 5

1. Как вы охарактеризуете термин «маркировка продукции»?
2. Что такое первичная и вторичная упаковка?
3. Какие требования предъявляются к маркировке отдельных видов лекарственных препаратов?
4. Что такое «сериализация и агрегация»?
5. Как организуется работа по сериализации и агрегации лекарственных препаратов?

6. Кто может быть Уполномоченным лицом производителя лекарственных средств?
7. Какие требования предъявляются к Уполномоченным лицом производителя лекарственных средств?
8. Каковы основные обязанности Уполномоченного лица?
9. Как составляется досье на серию лекарственных средств?
10. Каковы национальные особенности ввода продукции фармацевтической промышленности в гражданский оборот?
11. Какие требования предъявляются к складским помещениям для хранения фармацевтической продукции?
12. Перечислите комплекс помещений для хранения фармацевтической продукции.
13. Как организуется система учета медицинских и фармацевтических товаров с ограниченным сроком годности?
14. Как реализуется план действий в случае возникновения чрезвычайной ситуации?
15. Каковы основные требования к оборудованию и оснащению в помещениях для хранения медицинских и фармацевтических товаров?
16. Приведите некоторые особенности хранения различных групп медицинских и фармацевтических товаров.
17. Какие манипуляционные знаки вы знаете?
18. Каковы основные правила логистики?
19. Каковы особенности процесса транспортировки фармацевтических грузов?
20. Перечислите и охарактеризуйте основные этапы транспортировки фармацевтических грузов.
21. Опишите два основных способа перевозки (транспортировки) лекарственных препаратов.
22. Как организуется работа по классификации грузов?
23. Каковы особенности транспортировки термолабильных лекарственных препаратов?
24. Приведите примеры оборудования для транспортировки и хранения в режиме холодной цепи.
25. Каковы основные достоинства и недостатки активной и пассивных систем доставки?
26. Что понимается под контрольным (регистрирующим) оборудованием?
27. Каковы основные уровни в системе холодной цепи?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем пособии рассмотрены и систематизированы вопросы организации и функционирования биотехнологических и фармацевтических производств, которые относятся к сфере деятельности в области государственного регулирования в соответствии с федеральными законами РФ «Об обращении лекарственных средств» и «О техническом регулировании».

Современный подход к созданию безопасных и эффективных лекарственных средств с гарантированным, стабильно высоким уровнем качества предполагает управление качеством на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства: от разработки до снятия с производства и утилизации. Для этого разрабатываются нормативные акты, регулирующие все аспекты деятельности по созданию и промышленному производству лекарственных препаратов.

Анализ системы правового регулирования обращения лекарственных средств в Российской Федерации позволяет сделать вывод о действующем в настоящее время сложном конгломерате международных и национальных правовых актов, подверженных постоянному развитию и совершенствованию.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Регуляторные органы и экспертные организации РФ

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации

Минздрав РФ является федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, обязательного медицинского страхования, обращения лекарственных средств для медицинского применения и медицинских изделий, фармацевтической деятельности, санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а также по управлению государственным имуществом и оказанию государственных услуг в сфере здравоохранения, включая оказание медицинской помощи, внедрение современных медицинских технологий, новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, проведение судебно-медицинских и судебно-психиатрических экспертиз, организацию среднего профессионального, высшего и дополнительного профессионального медицинского и фармацевтического образования.

2. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Росздравнадзор является федеральным органом исполнительной власти и находится в ведении Минздрава РФ. Росздравнадзор осуществляет контроль: за обращением лекарственных средств и медицинских изделий, за применением цен на лекарственные препараты из перечня ЖНВЛП, за качеством и безопасностью медицинской деятельности, за реализацией программ модернизации здравоохранения. Осуществляет лицензирование отдельных видов деятельности, проводит регистрацию медицинских изделий, выдает сертификат на право ввоза (вывоза) наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, обеспечивает прием и рассмотрение обращений граждан.

3. ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

ФГБУ «НЦЭСМП» проводит экспертизу российских и зарубежных лекарственных средств для медицинского применения при выдаче разрешений на клинические исследования, при регистрации и пострегистрационных изменениях. Центр занимается сертификацией иммунобиологических препаратов, оценкой безопасности ЛС, определением взаимозаменяемости ЛП, разработкой фармакопейных статей, образовательной и научной деятельностью. Центр проводит семинары, посвященные актуальным вопросам регистрации, экспертизы и обращения лекарственных средств.

4. ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора

ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» по заданию Росздравнадзора проводит экспертизу качества лекарственных средств в рамках программы «Выборочный контроль». В составе организации находятся 12 лабораторных центров, расположенных в различных регионах РФ.

5. ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик»

ФБУ «ГИЛС и НП» находится в ведении Минпромторга РФ и уполномочен на проведение инспектирования производителей лекарственных средств для медицинского применения, производство которых осуществляется за пределами Российской Федерации, на соответствие требованиям правил GMP. Институт также проводит образовательные семинары по вопросам надлежащих практик, проведению клинических исследований, регистрации ЛП и пострегистрационным изменениям.

6. Государственный реестр лекарственных средств

ГРЛС является федеральной информационной системой, содержащей сведения о всех лекарственных препаратах, прошедших государственную регистрацию в РФ и фармацевтических субстанциях, входящих в состав лекарственных препаратов. Каждая реестровая запись включает общую информацию по конкретному лекарственному препарату или субстанции. Кроме того, ГРЛС является официальной системой обмена информацией между производителями ЛП и регуляторными органами. Через ГРЛС экспертные и контролирующие организации получают доступ к нормативной документации на ЛП или АФС. Кроме ГРЛС, через данный портал осуществляется доступ к реестру предельных отпускных цен, реестру разрешенных клинических исследований и реестру аккредитованных медицинских организаций.

Приложение 2

Структура и содержание валидационного мастер-плана (ВМП) СПБНИИВС

Раздел 1. Общая информация

1.1. Введение

Вводный раздел ВМП должен содержать базовую информацию о производителе, производственной единице, продукции, законодательных стандартах, предмете и целях валидации.

1.2. Стандарты для производства лекарственных средств

Приводится перечень нормативных документов, регламентирующих организацию производства и контроля данного типа продукции.

1.3. Концепция валидации

Валидационные мероприятия подразделяют на несколько типов, в зависимости от объекта валидации и поставленных задач на основании результатов анализа риска.

Квалификация проекта (Design Qualification, DQ)

Квалификация монтажа оборудования/системы (Installation Qualification, IQ)

Квалификация функционирования оборудования/системы (Operational Qualification, OQ)

1.4. Квалификация эксплуатации (Performance Qualification, PQ)

Квалификация эксплуатации – документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с установленными требованиями и характеристиками процесса.

1.5. Валидация процесса (Process Validation, PV)

Валидация процесса – документально оформленное подтверждение того, что процесс, выполняемый в рамках установленных параметров, осуществляется эффективно, воспроизводимо и приводит к производству лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным спецификациям и характеристикам качества.

1.6. Предмет валидации

Приводится перечень либо единичный объект валидационных мероприятий. Указывается конкретная единица оборудования или системы конкретного технологического цикла, процесс или операция, метод контроля.

1.7. Цель валидации

Общее положение – «выполнение требований GMP». Далее цель конкретизируется в зависимости от предмета валидации, метода проведения. Например: «Демонстрация производства стерильных продуктов: надежность, стандартность, воспроизводимость процесса».

Раздел 2. Организация работ по валидации

В данном разделе следует поименно перечислить всех сотрудников, которые будут принимать участие в валидации, и ответственность каждого.

- 2.1. Приводится состав валидационной комиссии предприятия во главе с председателем.
- 2.2. Приводится состав валидационных групп.
- 2.3. Приводится название консультационной фирмы (если таковая привлекается).

Раздел 3. Описание процесса производства

Описание процесса приводится кратко в виде ссылок на советующие документы (процедуры, регламенты и т.п.). Полностью дублировать информацию, приведенную в другой документации нет необходимости.

Понятие «процесс» рекомендуется воспринимать для целей валидации как можно шире, чтобы можно было в достаточной мере оценить все его аспекты. Достаточно полно описанный процесс обычно упрощает планирование объема валидации и наоборот. Для целей данного ВМП понятие «процесс» охватывает следующие области: материалы, процедуры, помещения, системы.

3.1 Материалы

На все материалы (в том числе и вспомогательные) должны быть спецификации. Перечень таких спецификаций может быть приведен как приложение к ВМП или дана ссылка на документ, его содержащий.

Материалы на фармацевтическом производстве можно разделить на следующие группы:

- продукты (в соответствии со спецификациями, подлежащие контролю в ходе производства): нерасфасованные, укупоренные, готовые;
- исходные материалы (компонент готового продукта, в соответствии со спецификацией, подлежащие контролю до переработки либо проходящие мониторинг): исходные вещества (субстанции, вспомогательные вещества), первичный упаковочный материал (флаконы, пробки), вторичный упаковочный материал (колпачки, этикетки, инструкции-вкладыши, пачки), вода для инъекций, сжатый азот;
- вспомогательные материалы (материалы, используемые при производстве, которые проходят мониторинг, либо контролю не подлежат): очищенная вода, чистый пар, технологическая оснастка.

3.2. Процедуры

Процедуры – это действия, которые выполняются при производстве и контроле лекарственных средств. С точки зрения производства отдельных серий процедуры можно подразделять следующим образом:

- основные: производственные процедуры (отдельные шаги производства), подготовительные процедуры (очистка, стерилизация оборудования), процедуры контроля (внутрипроизводственный контроль, контроль качества, мониторинг производственной среды).
- вспомогательные: приготовление и мониторинг воды очищенной, пара, и т.п., очистка, санитарная обработка и мониторинг чистых помещений, очистка и стерилизация при-

надлежностей, стирка и стерилизация одежды, регулярное профилактическое техобслуживание и ремонт оборудования.

При разработке в ВМП рекомендуется включить схемы процедур производства и контроля по отдельным продуктам. Схемы должны содержать конкретные параметры, которые считаются важными для данного процесса. Допускается оформление в виде таблицы либо ссылки на действующие правила по производству отдельных продуктов.

Кроме того, следует подробно описать все асептические процедуры таким образом, чтобы было можно запланировать для них адекватный тест имитации процесса. Допускается также ссылка на внутреннюю документацию, если процессы в ней описаны в достаточной степени для разработки плана валидации.

3.3. Помещения

Помещения для фармацевтического производства представляют собой комплексную систему, которую образуют собственно помещения, система воздухоподготовки (HVAC от англ. *Heating, Ventilation, & Air Conditioning*), система управления и мониторинга.

Например, для квалификации помещений при производстве стерильных продуктов возможна следующая классификация:

- производственные помещения для приготовления: нерасфасованного продукта, упаковочного продукта, готового продукта.
- вспомогательные помещения: комнаты для переодевания, комнаты для уборочного инвентаря, склады, контрольные лаборатории, коридоры, помещения технических служб.

При разработке ВМП представляется целесообразным привести в качестве приложения схемы отдельных комнат с размещением оборудования, по возможности с описанием отдельных помещений и их классификации.

Каждая из составляющих комплекса помещений взаимосвязана с другими, но может быть квалифицирована отдельно.

В фармацевтической промышленности выделяют особую группу помещений, которые называются «чистые».

Чистое помещение – специально спроектированное, построенное и эксплуатируемое помещение, в котором концентрация аэрозольных частиц и концентрация жизнеспособных микроорганизмов в воздушной среде поддерживается в заданных пределах, соответствующих классу чистоты, и в котором, при необходимости, контролируются другие параметры (например: температура, относительная влажность, перепад давления).

3.4. Инженерные системы

Инженерные системы – это все единицы оборудования и оснастки данной (подлежащей валидации) производственной единицы, которые необходимы для производства лекарственных средств. С точки зрения их применения при производстве лекарственных средств, они, как правило, подразделяют следующим образом:

- системы обеспечения процесса (находятся в контакте с продуктом либо материалами, которые будут в контакте с продуктами): все производственное оборудование и соединительные системы, вода для инъекций, сжатый азот.

- системы поддержки (не вступают в контакт с продуктами или материалами, но могут повлиять на их качество): очищенная вода, чистый пар, сжатый воздух.
- вспомогательные системы (не вступают в контакт с продуктами или материалами и не влияют на их качество): питьевая вода, горячая техническая вода, охлаждающая вода, отопление, электроэнергия, жидкие отходы, стоки, водоотвод, промышленный пар, вакуум.

Целесообразно приводить в ВМП схемы размещения отдельных систем с указанием, для каких продуктов они предназначены (упрощенная схема трубопроводов и контрольных систем).

Раздел 4. Данные, относящиеся к специфическим процессам

Для того чтобы определить правильную стратегию валидации производства лекарственных средств, необходимо определить:

- критические параметры продуктов,
- критические операции и параметры процессов, критические помещения,
- критические системы.

Таким образом, планирование валидационных мероприятий необходимо начинать с анализа рисков производства.

4.1. Критический параметр продукта

Это параметр, несоблюдение которого приводит или может привести к тому, что продукт не будет выпущен в реализацию или на дальнейшую переработку. Обычно к критическим параметрам относятся:

- все параметры, приведенные в спецификации на продукт, содержание нежелательных остатков в готовом продукте или полупродукте,
- контрольные параметры качества полупродукта на отдельных стадиях производства.

4.2. Критическая операция процесса

Это такая операция процесса, после нарушения которой уже нет возможности исправления, а произведенный продукт, вероятно, не будет соответствовать спецификации. Операция может быть критической точки зрения физических, химических или биологических характеристик продукта, либо – физической или микробиологической контаминации продукта.

4.3. Критический параметр процесса

Это такой параметр процесса, который непосредственно влияет на характеристики продукта, подлежит идентификации и регулированию. К типичным критическим параметрам при производстве стерильных продуктов обычно относятся: масса, объем, время, скорость процедуры, температура, давление, эффект инактивации при стерилизации паром, эффект инактивации при стерилизации горячим воздухом, эффект депирогенизации.

Для составления ВМП необходимо выполнить анализ критических параметров для всех процедур процесса (технологические, подготовительные, контрольные).

4.4. Критические помещения

Это производственные помещения, где продукт подвергается или может подвергаться воздействию окружающей среды.

Например, для производства стерильных лекарственных средств речь идет о следующих помещениях:

- приготовление растворов по рецептуре (класс С),
- наполнение растворов, подлежащих финишной стерилизации (класс С),
- приготовление суспензий по рецептуре (класс А/В), наполнение в асептических условиях (класс А/В).

Критические помещения целесообразно привести в приложении к ВМП.

4.5. Критические системы

Это системы, которые задействованы в критических операциях процесса, либо же регулируют или измеряют критические параметры процесса или продукта, т.е. находятся в прямом или косвенном контакте с продуктами, оказывают прямое влияние на качество продуктов, могут повлиять на безопасность операторов.

Критические системы процессов:

- все производственное оборудование и его взаимное соединение,
- вода для инъекций, воздух рабочей зоны, сжатый азот.

4.6 Критические системы поддержки:

- очищенная вода,
- чистый пар,
- сжатый воздух.

Вспомогательные системы обычно критическими не считаются.

Раздел 5. Объем валидации

Следует разделить все работы по валидации на логически родственные группы. Сначала должны быть проанализированы все работы по валидации, связанные с пуском новой производственной единицы в эксплуатацию, а затем – приведены работы по валидации, которые следует регулярно повторять.

Учебное издание

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Учебное пособие

Составители

КРАСНОКУТСКАЯ Елена Александровна
ПИКУЛА Нина Павловна
ЛЕСИНА Юлия Александровна
ТРУХИН Виктор Павлович

Корректурa Д.В. Заремба
Компьютерная верстка
Дизайн обложки А.И. Сидоренко

Подписано к печати 00.01.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».
Печать CANON. Усл. печ. л. 8,84. Уч.-изд. л. 8,00.
Заказ xxx-20. Тираж 100 экз.



Издательство

ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ