

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ**
Федеральное государственное унитарное предприятие
«НПО «МИКРОГЕН»»

**ОРГАНИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ПРОИЗВОДСТВ**

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

Издательство
Томского политехнического университета
2008

УДК 561.12 : 658.562 (075.8)

ББК 35.66 : 30.607я73

О-64

Авторы-составители:

Л.Д. Быстрицкий, А.А. Бакибаев, Н.П. Пикула, Е.В. Дьяконова,
Р.Г. Соляник

О-64

Организация системы качества биотехнологических и фармацевтических производств: учебное пособие /
Л.Д. Быстрицкий, А.А. Бакибаев, Н.П. Пикула, Е.В. Дьяконова,
Р.Г. Соляник. – Томск: Изд-во Томского политехнического
университета, 2008. – 262 с.

В учебном пособии рассмотрены вопросы государственного регулирования в сферах фармацевтических и биотехнологических процессов и производств, требования основных нормативных документов, регламентирующих проектирование, организацию и работу предприятий в областях фармацевтики и биотехнологии. Особое внимание обращено на основные правила надлежащей производственной практики, на метрологическое обеспечение производства и контроля качества продукции, а также обеспечение качества.

Пособие предназначено для преподавателей, аспирантов и студентов химических, технологических и медицинских высших учебных заведений, а также для повышения квалификации специалистов, работающих в области фармацевтических и биотехнологических производств.

УДК 561.12 : 658.562 (075.8)

ББК 35.66 : 30.607я73

Рецензенты

Доктор медицинских наук, профессор, директор Филиала ФГУП
«НПО «Микроген МЗ РФ «НПО «Имуннопрепарат» (г. Уфа)

М.М. Алсынбаев

Доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой
фармакогнозии Сибирского государственного медицинского
университета (г. Томск)

С.Е. Дмитрук

© Авторы-составители, составление, 2008

© Томский политехнический университет, 2008

© ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, 2008

© Оформление. Издательство Томского
политехнического университета, 2008

Введение

Организация и функционирование любых биотехнологических и фармацевтических производств относится к сфере деятельности в области государственного регулирования в соответствии с законом РФ «Об обеспечении единства измерений», новая редакция которого была принята в 2008 г.

Одной из основных задач любого предприятия является организация системы качества выпускаемой продукции, которая решается путем создания, развития и поддержания системы менеджмента в соответствии с требованиями стандартов серии ISO 9000 (в России – ГОСТ Р ИСО 9001 – 2001 и ГОСТ Р ИСО 9004 – 2001). Предприятия медицинского профиля, к которым можно отнести фармацевтические и биотехнологические предприятия, имеют свою специфику, поэтому для таких производств разработаны международные специфические правила и стандарты, которые в настоящее время широко внедряются в России путем гармонизации международных в национальные стандарты (ГОСТ Р). Эти документы регламентируют основные сферы деятельности в области организации системы и управления качеством продукции фармацевтических производств.

Авторы настоящего учебного пособия попытались обобщить, систематизировать и проанализировать сведения, требования и рекомендации, изложенные в различных документах, включая международные правила и национальные стандарты. В пособии рассмотрены вопросы государственного регулирования в сферах биотехнологических и фармацевтических производств, основные положения по стандартизации в области обеспечения качеством продукции, вопросы проектирования, создания и функционирования производства. Большое внимание уделено требованиям к организации производства и обеспечению качества лекарственных средств, а также надлежащей практике производства и контролю качества лекарственных средств. Рассмотрены основные положения и порядок проведения внутреннего аудита (самоинспекции), а также порядок функционирования системы документации на предприятии, охватывающий работу с документами всех уровней, включая записи, отчеты и т. д.

Рассмотрены вопросы аттестации и валидации, а также основные цели, принципы, формы и порядок подтверждения соответствия. Некоторые главы пособия составлены на основе материала, систематизированного в монографиях и пособиях, например, глава 3 – с

учетом материалов авторов В.В. Береговых и А.П. Мешковского; глава 1 – с учетом материалов Л.К. Исаева и В.Д. Малинского. Список использованной литературы и нормативных документов приведен в конце настоящего пособия.

В пособии содержатся комментарии, пояснения и примеры, составленные на основе практической работы конкретных предприятий.

Пособие предназначено для преподавателей, аспирантов и студентов, изучающих дисциплины, касающиеся систем менеджмента, организации и управления качеством биотехнологических производств. Оно может быть полезным для специалистов, повышающих свою квалификацию в области работы этих производств.

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 ГОСУДАРСТВЕННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ В СФЕРАХ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

1.1 Основные законы и нормативные документы в сфере обращения лекарственных средств

Основным документом, регулирующим взаимоотношения между производителем продукции, включая и лекарственные средства, поставщиком и потребителем, является Федеральный закон «О техническом регулировании», принятым в декабре 2002 г. (с изменениями от мая 2007 г.). Согласно этому закону: *техническое регулирование* – это *правовое регулирование* отношений в области установления, применения и исполнения обязательных требований к продукции или к связанным с ними процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, а также в области *установления и применения* на добровольной основе требований к продукции, процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнению работ или оказанию услуг и *правовое регулирование* отношений в области *оценки соответствия*.

По данному закону обязательным для применения и исполнения становится технический регламент. *Технический регламент* – документ, который *принят* международным договором Российской Федерации, ратифицированным в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, или межправительственным соглашением, заключенным в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, или федеральным законом, или указом Президента Российской Федерации, или постановлением Правительства Российской Федерации и *устанавливает обязательные* для применения и исполнения требования к объектам технического регулирования (продукции, в том числе зданиям, строениям и сооружениям или к связанным с требованиями к продукции процессам проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации). Следует отметить, что технический регламент «О безопасности лекарственных средств» должен быть принят до 01.01.2010 года.

Основным законом в сфере деятельности фармацевтических и биотехнологических производств является Федеральный закон «О лекарственных средствах», принятый в июне 1998 г. (с изменениями от 2000, 2001, 2003, 2004 и 2006 г.г.).

Этот закон создает правовую основу деятельности субъектов обращения лекарственных средств, устанавливает систему государственных органов, осуществляющих издание нормативных правовых актов, действия по контролю и надзору, оказание государственных услуг, правоприменительную практику. Закон регулирует отношения, возникающие в связи с разработкой, производством, изготовлением, доклиническими и клиническими исследованиями лекарственных средств, контролем их качества, эффективности, безопасности, торговлей лекарственными средствами и иными действиями в сфере обращения лекарственных средств. Закон также устанавливает приоритет государственного контроля производства, изготовления, качества, эффективности, безопасности лекарственных средств.

Федеральный закон регламентирует следующие основные понятия:

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

качество лекарственных средств – соответствие лекарственных средств государственному стандарту качества лекарственных средств;

безопасность лекарственных средств – характеристика лекарственных средств, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью;

эффективность лекарственных средств – характеристика степени положительного влияния лекарственных средств на течение болезни;

фармакопейная статья – государственный стандарт лекарственного средства, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства;

государственная фармакопея – сборник фармакопейных статей;

регистрационный номер – кодовое обозначение, присваиваемое лекарственному средству при государственной регистрации;

сертификат качества лекарственного средства – документ, подтверждающий соответствие качества лекарственного средства государственному стандарту качества лекарственных средств ;

обращение лекарственных средств – обобщенное понятие деятельности, включающей разработку, исследования, производство, изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию, стандартизацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение лекарственных средств , уничтожение лекарственных средств , пришедших в негодность, или лекарственных средств с истекшим сроком годности и иные действия в сфере обращения лекарственных средств;

субъекты обращения лекарственных средств – физические и юридические лица, осуществляющие обращение лекарственных средств.

Государственное *регулирование отношений*, возникающих в сфере обращения лекарственных средств, осуществляется путем:

- государственной регистрации лекарственных средств;
- лицензирования отдельных видов деятельности в сфере обращения лекарственных средств;
- аттестации и сертификации специалистов, занятых в сфере обращения лекарственных средств;
- государственного контроля производства, изготовления, качества, эффективности, безопасности лекарственных средств;
- государственного регулирования цен на лекарственные средства.

Правительство Российской Федерации:

- обеспечивает проведение в Российской Федерации единой государственной политики в области обеспечения населения Российской Федерации лекарственными средствами;
- утверждает размер и порядок осуществления платы за государственную регистрацию лекарственных средств;
- определяет порядок ввоза и вывоза лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации;
- органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств разрабатывают и осуществляют региональные программы обеспечения населения субъектов Российской Федерации лекарственными средствами.

Федеральный закон «О лекарственных средствах» определяет так же такие положения как: государственная система контроля качества,

эффективности и безопасности лекарственных средств; производство и изготовление лекарственных средств; регистрация лекарственных средств; порядок ввоза лекарственных средств на территорию Российской Федерации; физические и юридические лица, которым разрешен вывоз лекарственных средств с территории Российской Федерации; оптовая торговля лекарственными средствами; запрещение продажи лекарственных средств нестандартного качества или являющихся незаконными копиями зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств; фармацевтическая деятельность физических лиц в аптечных учреждениях; лицензирование фармацевтической деятельности и другое.

Среди основных нормативных документов в сфере обращения лекарственных средств можно выделить следующие:

1. ГОСТ Р 52249-2004 Правила производства и контроля качества лекарственных средств.

2. ГОСТ Р 52537-2006 Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования.

3. ГОСТ Р 52896-2007 Производство лекарственных средств. Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм. Общие требования.

4. ГОСТ Р 52550-2006 Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация.

5. ГОСТ Р 52684-2006 Средства лекарственные для животных. Правила приемки, методы отбора проб.

6. ГОСТ Р ИСО 13408-1-2000 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования.

7. ГОСТ Р ИСО 13408-2-2007 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 2. Фильтрация.

8. ГОСТ Р ИСО 14160-2003 Стерилизация одноразовых медицинских изделий, содержащих материалы животного происхождения. Валидация и текущий контроль стерилизации с помощью жидких стерилизующих средств.

9. ГОСТ Р 15.013-94 Система разработки и постановки продукции на производство. Медицинские изделия.

1.2 Государственная система контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств

Согласно закону РФ «О лекарственных средствах» 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.

Государственная система контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств включает:

- федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств;

- федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств, и его территориальные органы;

- федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по оказанию государственных услуг, управлению государственным имуществом и правоприменительные функции, за исключением функций по контролю и надзору, в сфере обращения лекарств;

- информационную систему, обеспечивающую субъекты обращения лекарственных средств необходимой информацией.

1.3 Производство и изготовление лекарственных средств

Производство лекарственных средств – серийное получение лекарственных средств в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств, утвержденными федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств.

Производство лекарственных средств осуществляется организациями – производителями лекарственных средств, имеющими лицензии на производство лекарственных средств.

Запрещается производство лекарственных средств:

- не прошедших государственную регистрацию в Российской Федерации, за исключением лекарственных средств, предназначенных для проведения клинических исследований;

- без лицензии на производство лекарственных средств;

- с нарушением правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, утвержденных федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств.

Производство патентованных лекарственных средств и их продажа осуществляются в соответствии с патентным законодательством Российской Федерации.

Изготовление лекарственных средств в аптечном учреждении осуществляется по рецептам врачей на основе лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации.

Изготовление лекарственных средств осуществляется в аптечном учреждении, имеющем лицензию на фармацевтическую деятельность, по правилам изготовления лекарственных средств, утвержденным федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств. Маркировка и оформление лекарственных средств, изготовленных в аптечном учреждении, должны соответствовать этим правилам.

Маркировка и оформление лекарственных средств

Маркировка и оформление лекарственных средств должны соответствовать требованиям Федерального закона «О лекарственных средствах».

Лекарственные средства поступают в обращение, если на внутренней и внешней упаковках хорошо читаемым шрифтом на русском языке указаны:

- название лекарственного средства и международное непатентованное название;

- название организации - производителя лекарственных средств;

- номер серии и дата изготовления;

- способ применения;

- доза и количество доз в упаковке;

- срок годности;

- условия отпуска;
- условия хранения;
- меры предосторожности при применении лекарственных средств.

Лекарственные средства должны поступать в обращение только с инструкцией по применению лекарственного средства, содержащей следующие данные на русском языке:

- название и юридический адрес организации – производителя лекарственного средства;
- название лекарственного средства и международное непатентованное название;
- сведения о компонентах, входящих в состав лекарственного средства;
- область применения;
- противопоказания к применению;
- побочные действия;
- взаимодействие с другими лекарственными средствами;
- дозировки и способ применения;
- срок годности;
- указание, что лекарственное средство по истечении срока годности не должно применяться;
- указание, что лекарственное средство следует хранить в местах, не доступных для детей;
- условия отпуска.

Государственный контроль производства лекарственных средств

Государственный контроль производства лекарственных средств на территории Российской Федерации осуществляется федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств, и его территориальными органами.

Этот орган проводит проверку организаций - производителей лекарственных средств и составляет заключения о соответствии организации производства и контроля качества лекарственных средств правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств.

По его поручению его территориальные органы периодически проводят проверку организаций – производителей лекарственных

средств, находящихся на территориях соответствующих субъектов Российской Федерации.

Федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств, и его территориальные органы **имеют право:**

- беспрепятственно получать доступ в любую организацию – производитель лекарственных средств, изымать образцы производимых лекарственных средств;
- снимать копии с документов, необходимых для проведения контроля производства и качества лекарственных средств;
- запрещать производство лекарственных средств и продажу уже произведенных лекарственных средств в случаях, исчерпывающий перечень которых содержится в правилах организации производства и контроля качества лекарственных средств.

Лицензирование производства лекарственных средств

Лицензия на производство лекарственных средств выдается организации – производителю лекарственных средств федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств.

Лицензия на производство лекарственных средств выдается на основании заявления организации – производителя лекарственных средств, содержащего перечень лекарственных средств, которые организация – производитель лекарственных средств готова производить.

Для получения лицензии соискатель лицензии представляет в федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств, следующие документы:

- описание основных технологических процессов, обеспечивающих качество лекарственных средств;
- согласие органов местного самоуправления на размещение производства лекарственных средств на данной территории;
- заверенные в установленном порядке копии патентов Российской Федерации или разрешающих производство и продажу патентованных лекарственных средств лицензионных договоров.

1.4 Государственная регистрация лекарственных средств

Лекарственные средства могут производиться, продаваться и применяться на территории Российской Федерации, если они зарегистрированы федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств.

Государственной регистрации подлежат:

- новые лекарственные средства;
- новые комбинации зарегистрированных ранее лекарственных средств;
- лекарственные средства, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах, с новой дозировкой или другим составом вспомогательных веществ;
- воспроизведенные лекарственные средства.

Государственной регистрации не подлежат лекарственные средства, изготавливаемые в аптеках по рецептам врачей.

Допускается применение незарегистрированных лекарственных средств при клинических исследованиях лекарственных средств или испытаниях лекарственных средств, предназначенных для лечения животных.

Не допускается государственная регистрация различных лекарственных средств под одинаковым названием, равно как и многократная государственная регистрация одного и того же лекарственного средства под одним или различными названиями.

Государственную регистрацию лекарственного средства проводит федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств в срок, не превышающий шесть месяцев со дня подачи заявления о государственной регистрации лекарственного средства.

Федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств, определяет степень изменения дозировки, состава вспомогательных веществ зарегистрированного лекарственного средства, которая влечет за собой необходимость его государственной регистрации как лекарственного средства с другим названием.

Заявление о государственной регистрации лекарственного средства подается в федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного

контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств заявителем, в качестве которого может выступать организация – разработчик лекарственного средства или другое юридическое лицо по поручению организации – разработчика лекарственного средства.

Зарегистрированное лекарственное средство заносится в государственный реестр лекарственных средств.

Для государственной регистрации лекарственного средства заявитель представляет в федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств следующие документы и данные:

- заявление о государственной регистрации лекарственного средства;
- квитанцию об осуществлении платы за государственную регистрацию лекарственного средства;
- юридический адрес организации - производителя лекарственного средства;
- названия лекарственного средства, включая международное непатентованное название, научное название на латинском языке, основные синонимы;
- оригинальное название лекарственного средства, если оно зарегистрировано как торговый знак в соответствии с законодательством Российской Федерации о торговых знаках, знаках обслуживания и наименованиях мест происхождения товаров;
- перечень компонентов, входящих в состав лекарственного средства, их количество;
- инструкцию по применению лекарственного средства;
- сертификат качества лекарственного средства;
- данные о производстве лекарственного средства, первоначальный текст фармакопейной статьи;
- методы контроля качества лекарственного средства;
- результаты доклинических исследований лекарственного средства;
- результаты фармакологических и токсикологических исследований лекарственного средства;
- результаты клинических исследований лекарственного средства;
- результаты ветеринарных исследований, если регистрируется лекарственное средство, предназначенное для лечения животных;

- образцы лекарственного средства для проведения экспертизы его качества;
- предложения по цене лекарственного средства;
- документы, подтверждающие регистрацию лекарственного средства, если оно зарегистрировано вне пределов Российской Федерации.

Федеральный орган исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств может применить ускоренную процедуру государственной регистрации лекарственных средств. Положение об ускоренной процедуре государственной регистрации лекарственных средств разрабатывается и публикуется федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств. Ускоренная процедура государственной регистрации лекарственных средств не означает снижения требований к качеству, эффективности, безопасности лекарственных средств.

Ускоренная процедура государственной регистрации лекарственных средств может применяться, если регистрируется воспроизведенное лекарственное средство, эквивалентное уже зарегистрированному в Российской Федерации оригинальному лекарственному средству, возможно произведенному по другой технологии или с другим составом вспомогательных веществ.

1.5 Разработка, доклинические и клинические исследования лекарственных средств

Разработка новых лекарственных средств

Разработка новых лекарственных средств включает в себя поиск новых фармакологически активных веществ, последующее изучение их лекарственных свойств, а также доклинические исследования.

Финансирование разработки новых лекарственных средств осуществляется из средств федерального бюджета; средств организаций -разработчиков лекарственных средств; средств организаций -производителей лекарственных средств в рамках научно-исследовательских работ, выполняемых по договору между организацией - разработчиком лекарственных средств организацией - производителем лекарственных средств; иных источников

финансирования, включая средства благотворительных фондов и целевые вклады физических и юридических лиц.

Права организации - разработчика нового лекарственного средства охраняются патентным законодательством Российской Федерации и законодательством Российской Федерации об авторском праве и о смежных правах.

Доклинические исследования лекарственных средств

Целью доклинических исследований лекарственных средств является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств.

Доклинические исследования лекарственных средств проводятся организациями - разработчиками лекарственных средств по правилам лабораторной практики, утвержденным федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств.

Они проводятся по утвержденному плану с ведением протокола и составлением отчета, в которые заносятся результаты доклинических исследований лекарственных средств. Организация - разработчик лекарственных средств выдает заключение о возможности проведения в дальнейшем клинических исследований лекарственных средств.

Доклинические исследования лекарственных средств на животных проводятся в соответствии с международными правилами. Контроль за соблюдением правовых и этических норм использования животных при проведении доклинических исследований лекарственных средств осуществляется соответственно федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств и его территориальными органами.

Решение о проведении клинических исследований лекарственных средств

Целью клинических исследований лекарственных средств является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств, данных об ожидаемых побочных эффектах от применения лекарственных средств и эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами .

Решение о проведении клинических исследований конкретного лекарственного средства принимается федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств, на основании следующих документов:

- заявления организации - разработчика лекарственного средства;
- положительного заключения комитета по этике при федеральном органе исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств;
- отчета и заключения о доклинических исследованиях лекарственного средства;
- инструкции по применению лекарственного средства.

Клинические исследования лекарственных средств проводятся в учреждениях здравоохранения, **аккредитованных** федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств.

Перечень учреждений здравоохранения, имеющих право проводить клинические исследования лекарственных средств, составляется и публикуется федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств.

Правовую основу проведения клинических исследований лекарственного средства составляют следующие документы:

- решение федерального органа исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств, о проведении клинических исследований лекарственного средства;
- договор о проведении клинических исследований лекарственного средства.

Клинические исследования лекарственных средств

Руководитель учреждения здравоохранения, проводящего клинические исследования лекарственного средства, утверждает программу клинических исследований лекарственного средства и назначает ее руководителя. Руководителем программы указанных

исследований может быть назначен врач со стажем работы по программам клинических исследований лекарственных средств не менее двух лет. Программа клинических исследований лекарственного средства разрабатывается с участием этического комитета при учреждении здравоохранения, проводящем клинические исследования лекарственного средства.

Руководитель программы клинических исследований лекарственного средства должен быть ознакомлен с результатами доклинических исследований данного лекарственного средства и имеет право на получение любой дополнительной информации, относящейся к доклиническим исследованиям указанного лекарственного средства.

Руководитель программы клинических исследований лекарственного средства осуществляет выбор пациентов, которые по медицинским показаниям могут быть привлечены к участию в клинических исследованиях данного лекарственного средства.

Отчет о результатах клинических исследований лекарственного средства составляется руководителем программы клинических исследований лекарственного средства.

Клинические исследования лекарственного средства могут быть прерваны, если в процессе их проведения обнаружена опасность для здоровья пациентов. Решение о прекращении клинических исследований лекарственного средства может принять руководитель программы указанных исследований.

Нарушение правил клинической практики, а также фальсификация результатов клинических исследований лекарственных средств влекут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Права пациентов, участвующих в клинических исследованиях лекарственных средств

Участие пациентов в клинических исследованиях лекарственных средств является добровольным. Пациент дает письменное согласие на участие в клинических исследованиях лекарственного средства. Пациент должен быть информирован:

- о лекарственном средстве и сущности клинических исследований указанного лекарственного средства;
- об ожидаемой эффективности, о безопасности лекарственного средства, степени риска для пациента;

- о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного средства на состояние его здоровья;
- об условиях страхования здоровья пациента.

Пациент имеет право отказаться от участия в клинических исследованиях лекарственного средства на любой стадии проведения указанных исследований.

Информация о лекарственных средствах

Информация о лекарственных средствах осуществляется в соответствии с требованиями государственного информационного стандарта.

Информация о лекарственных средствах, отпускаемых без рецепта врача, может содержаться в публикациях и объявлениях средств массовой информации, специализированных и общих печатных изданиях, инструкциях по применению лекарственных средств, иных изданиях субъектов обращения лекарственных средств.

Информация о лекарственных средствах, отпускаемых по рецепту врача, допускается только в специализированных печатных изданиях, рассчитанных на медицинских и фармацевтических работников. Информация о лекарственных средствах для специалистов сферы обращения лекарственных средств может быть представлена в виде монографий, справочников, научных статей, докладов на конгрессах, конференциях, симпозиумах, научных советах, а также инструкций по применению лекарственных средств, предназначенных для врачей.

Допускается использование любых материальных носителей информации о лекарственных средствах, позволяющих хранить, передавать и использовать эту информацию без искажений.

Вопросы для контроля и самоконтроля

1. Каким образом и по каким законам осуществляется государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств?
2. Что включается в понятие «обращение лекарственных средств»?
3. Какова роль Правительства РФ в сфере обращения лекарственных средств?
4. Какова структура и роль системы контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств?
5. Какова процедура регистрации лекарственных средств?
6. Каковы основные цели проведения доклинических и клинических исследований?

ГЛАВА 2 СТАНДАРТИЗАЦИЯ В ОБЕСПЕЧЕНИИ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

2.1 Основные термины и определения

Лекарственные средства являются продукцией, поэтому к ним и их производству применимы общие понятия и термины, например:

качество – совокупность характеристик объекта, которые придают ему способность удовлетворять установленные или предполагаемые потребности. При этом объектами могут быть продукция, деятельность или процесс, услуга, организация, система или отдельное лицо, а также любая комбинация из них. Каждый объект описывается совокупностью характеристик, обозначающих связь между зависимыми и независимыми переменными, изображаемую обычно функционально и выражаемую в виде текста, математической формулы, графика, таблицы, алгоритма и т.п. Понятно, что характеристики подлежат нормированию, т. е. являются объектами метрологии, а объекты подвергаются различного рода испытаниям для подтверждения соответствия характеристик заданным требованиям, т. е. их оценки соответствия путем сертификации или декларирования о соответствии.

Совокупность деятельности всех трех видов – стандартизации, метрологии и оценки соответствия – может обеспечить решение задачи обеспечения надлежащего качества объектов.

Оценка соответствия – есть любая деятельность, связанная с прямым или косвенным определением того, что соответствующие требования выполняются.

Подтверждением качества является **декларация о соответствии или сертификат**, выданный органом, не зависящим ни от производителя, ни от потребителя, а третьей стороной. Этот сертификат оформляется на основании положительных результатов испытаний на соответствие требованиям технических регламентов, стандартов, договоров и т. д.

Результаты испытаний, в свою очередь, основываются на достоверных результатах измерений во время испытаний, единство которых обеспечивается и гарантируется Российской системой измерений, основой которой является Государственная метрологическая служба России с ее государственными эталонами единиц физических величин. Таким образом, **система измерений** является объективным инструментом для обеспечения и оценки качества продукции и услуг через стандарты, метрологическое обеспечение производства и испытаний.

Говоря о роли стандартизации, метрологии и оценки соответствия в обеспечении качества, надо понимать, что они являются составной частью комплексного подхода к системе качества как совокупности организационной структуры, методик, процессов и ресурсов, необходимых для осуществления общего руководства качеством. Одной из категорий проблемы управления качеством являются требования, в частности, производства, заключающиеся в необходимости соответствия стандартам, метрологического обеспечения, испытаний и сертификации.

К функциям управления качеством относятся: стандартизация; сертификация продукции и систем качества; обеспечение единства измерений; аккредитация испытательных и калибровочных лабораторий, органов по сертификации и др.

Устойчивое совершенствование качества продукции достигается только при системном и комплексном осуществлении технических, организационных, экономических и социальных мероприятий на научной основе.

Как отмечалось выше, **качество** определено как совокупность характеристик объекта, относящихся к его способности удовлетворять установленные и предполагаемые потребности. При этом под **потребностями** принято понимать: эксплуатационные характеристики, функциональную пригодность, надежность, безопасность окружающей среды, экономические и эстетические требования и т. п. Потребности оцениваются определенными показателями различных свойств продукции, которые могут быть количественными и качественными.

Можно утверждать, что для большинства видов продукции качество и характеризующие его потребности строго устанавливаются в процессе проектирования, обеспечиваются в процессе производства и поддерживаются в процессе эксплуатации. Однако в ряде случаев предполагаемые потребности должны быть выявлены и определены в процессе последующей эксплуатации опытных партий. Во многих случаях потребности могут меняться со временем, что предполагает периодический анализ требований к качеству.

Очевидно, что для многих видов продукции потребности, характеризующие качество, обусловлены определенными требованиями, указанными в стандартах или других документах.

Основные направления и цели организации в области качества, официально сформированные высшим руководством, характеризуют **политику в области качества**, которая реализуется через общее руководство качеством, осуществляемое с помощью таких средств, как планирование качества, управление качеством, обеспечение качества и улучшение качества в рамках системы качества.

Система качества представляет собой совокупность организационной структуры, методик, процессов и ресурсов, необходимых для разработки документа, излагающего политику в области качества, описывающего систему качества организации и носящего название руководство по качеству.

Под **планированием качества** понимают деятельность, устанавливающую цели и требования к качеству и применению элементов системы качества. В функции управления качеством входит разработка и применение методов и видов деятельности оперативного характера, используемых для выполнения требований к качеству.

Обеспечение качества достигается систематическим осуществлением всех планируемых видов деятельности в рамках системы качества, дающих уверенность в том, что будут выполняться все требования к качеству. Обеспечение качества может быть как внутренним, так и внешним. Внутреннее обеспечение качества реализуется в рамках организации и определяется деятельностью руководства и всего коллектива. Внешнее обеспечение качества закладывается в содержании контрактов и в анализе их выполнения. Действия по управлению и обеспечению качества взаимосвязаны.

2.2 Международные стандарты ИСО серии 9000

Возросшая в 80-х годах прошлого столетия мировая конкуренция привела к ужесточению требований, предъявляемых потребителем к качеству продукции. Для успешной экономической деятельности организаций и (или) поставщиков разрабатываются высокоэффективные системы качества и руководящие указания, дополняющие требования к продукции, приводимые в стандартах и технических условиях. Обеспечение конкурентоспособности выпускаемой на рынок продукции в существенной степени зависит от ее качества, определяемого системой организации и управления производством. Очевидно, что система организации и управления производством, обеспечивающая высокое качество продукции, невозможна без глубоких знаний производственных процессов и их взаимосвязей, понимания роли контроля и испытаний продукции, знания производственного оборудования, средств измерения и контроля, а также методов их использования. Указанные положения нашли свое отражение в контрактных отношениях, в первую очередь, между крупными фирмами и их поставщиками. При этом, несмотря на различие фирм (предприятий), мировая наука и практика выработали некоторые **общие принципы и методы**, нашедшие воплощение в ряде международных стандартов. Сегодня в мировой практике находят

применение несколько систем руководства и управления качеством, систем менеджмента.

Начиная с 1987 г., наибольшее распространение получили стандарты ИСО серии 9000 на системы качества, дополняющие требования к продукции и услугам, установленные в соответствующих стандартах и технических условиях. Стандарты ИСО серии 9000 реализуют опыт, накопленный национальными организациями в этой области. Одним из важнейших достижений является установление требований, предъявляемых к системам качества, которыми следует пользоваться при их оценке. Стандарты нашли широкое распространение во многих странах и особенно в европейском регионе, в связи с созданием общеевропейского рынка, поскольку предназначены для обеспечения общего руководства качеством в основных отраслях промышленности и экономики. Они оказывают методологическую помощь при общем руководстве качеством и выработке общих требований обеспечения качества, исходя из конкретных задач, вида продукции и процессов, практического опыта предприятия (организации), а также содержат руководящие указания по управлению качеством и так называемые модели качества.

Следующими редакциями этих документов были соответствующие международные стандарты (ИСО 9001:1994, ИСО 9002:1994, ИСО 9003:1994), обеспечивающие полезной информацией по внедрению систем качества на различных этапах жизненного цикла продукции.

Стандарт ИСО 9001:1994 «Система качества. Модель для обеспечения качества при проектировании, разработке, производстве, монтаже и обслуживании» устанавливал требования к системе качества, необходимые для оценки способности компании-поставщика проектировать и поставлять продукцию, соответствующую установленным требованиям, а также требования к системам качества, которые должны применяться при проектировании продукции в соответствии с установленными эксплуатационными требованиями или их необходимо разрабатывать.

Стандарт ИСО 9002:1994 «Система качества. Модель для обеспечения качества при производстве, монтаже и обслуживании» устанавливал требования к системе качества, необходимые для оценки способности компании - поставщика поставлять по разработанному проекту продукцию, соответствующую установленным требованиям.

Стандарт ИСО 9003:1994 «Система качества. Модель для обеспечения качества при окончательном контроле и испытаниях» устанавливал требования, необходимые для подтверждения способности поставщика гарантировать соответствие продукции установленным

требованиям по результатам процессов отбора, окончательного контроля и испытаний готовой продукции, а также для выявления несоответствующей продукции, подлежащей утилизации. Выбор и применение модели для обеспечения качества применительно к конкретной ситуации должны быть выгодны как для потребителя, так и для поставщика, а также должны отвечать требованиям контракта и возможным изменениям, которые потребуются внести в случае необходимости для учета специфических особенностей.

Общее руководство качеством любой продукции должно было осуществляться в соответствии со стандартом ИСО 9004-1:1994. Применяется ко всем объектам (категориям) продукции и отраслям промышленности и (или) экономики. При этом поставщик должен был установить, исходя из конкретной ситуации, сложность каждого внедряемого элемента системы качества, а также определить конкретные методики и технологии, которые предстоит использовать. При этом для выполнения задач, способствующих повышению качества, предприятие должно быть уверено в том, что технические и человеческий факторы, воздействующие на качество продукции, будут управляемы, касается ли это оборудования, программного обеспечения, перерабатываемых материалов или услуг.

Руководящие указания по услугам стандарта ИСО 9004-2:1991 предусматривали ряд специфических характеристик, отличных от характеристик другой продукции, и могут включать такие аспекты, как персонал, время ожидания, время поставки, гигиену, доверие и прямую связь с конечным потребителем.

Стандарт ИСО 9004-3:1993 сформулировал указания по качеству перерабатываемых материалов. Конечная или промежуточная продукция, производимая путем переработки, может состоять из твердых веществ, жидкости, газов или комбинаций из них. Проверка качества перерабатываемых материалов в заданных контрольных точках производственного процесса представляет определенные трудности. Поэтому приобретает интерес использование статистического выборочного контроля.

Стандарт ИСО 9004-4:1993 по общему руководству качеством был посвящен руководящим указаниям по улучшению качества. Поскольку основной целью руководства всеми службами на всех уровнях организации должна быть борьба за постоянное повышение качества и удовлетворение требований потребителя, то в стандарте главное внимание было обращено на описание концепций и принципов, административных руководящих указаний и методологию улучшения качества. Требования к качеству продукции постоянно повышаются,

вводятся понятия менеджмента качества. Поэтому впоследствии эти стандарты были переработаны в новые – стандарты ИСО серии 9000-2000, а в русской версии – ГОСТ Р ИСО 9000-2001; ГОСТ Р ИСО 9001-2000 и ГОСТ Р ИСО 9004-2001.

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

- ГОСТ Р ИСО 9000-2001 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь (с Изменением N 1);
- ГОСТ Р ИСО 9001-2001 Системы менеджмента качества. Требования (с Изменением N 1);
- ГОСТ Р ИСО 9004-2001 Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению деятельности (с Изменением N 1);
- ГОСТ Р ИСО 19011-2003 Руководящие указания по аудиту систем менеджмента качества и/или систем экологического менеджмента;
- ГОСТ Р ИСО 10007-2007 Менеджмент организации. Руководящие указания по управлению конфигурацией;
- ГОСТ Р ИСО 10006-2005 Системы менеджмента качества. Руководство по менеджменту качества при проектировании;
- ГОСТ Р 40.003-2005 Система сертификации ГОСТ Р. Регистр систем качества. Порядок сертификации систем менеджмента качества на соответствие ГОСТ Р ИСО 9001-2001 (ИСО 9001:2000);
- 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 Р ИСО 14971-2006 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям;
- ГОСТ Р ИСО 13485-2004 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования;
- ГОСТ Р ИСО 10015-2007 Менеджмент организации. Руководящие указания по обучению;
- ГОСТ Р ИСО 10005-2007 Менеджмент организации. Руководящие указания по планированию 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;

– Р 50.1.051-2005 Система сертификации ГОСТ Р. Регистр систем качества. Временный порядок сертификации производств с учетом требований ГОСТ Р ИСО 9001-2001.

Стандарты ИСО серии 9000 (в России – ГОСТ Р ИСО 9000-2001) являются наиболее распространенными документами в мире, на соответствие требованиям которых сертифицируются системы менеджмента качества предприятий и организаций.

Можно утверждать, что применение этих стандартов необходимо в следующих ситуациях:

а) для оказания методической помощи при осуществлении общего руководства проектом;

б) при заключении контрактов между первой и второй сторонами;

в) при рассмотрении и одобрении системы качества второй стороной или при проведении ее регистрации;

г) при осуществлении оценки соответствия третьей стороной.

Рассмотрение указанных ситуаций позволяет сделать ряд важных выводов. Остановимся на некоторых из них. Анализ показывает, что система качества должна уделять большое внимание содержанию заключаемых контрактов.

В ситуации а) контракт поставщика с потребителем должен учитывать рыночную конкурентоспособность, определяющую экономическую эффективность.

В ситуации б) потребитель должен учитывать, в какой степени заключаемый контракт гарантирует качество поставки и каковы при этом элементы риска. Поэтому потребитель может оговорить в контракте, что определенные элементы системы качества и процессы должны отвечать конкретным моделям обеспечения качества.

Реализация ситуации в) может предусматривать одобрение системы качества потребителем на основании, например, декларации о соответствии, которой поставщик удостоверяет, что продукция соответствует установленным требованиям.

При ситуации г) система качества поставщика оценивается органом по сертификации и поставщик соглашается поддерживать систему качества в рабочем состоянии на условиях, оговоренных в контракте.

Используемые сегодня в мире системы менеджмента качества должны способствовать реализации **восьми принципов** управления качеством, сформулированных в стандартах ИСО серии 9000 версии 2000 г.

Первый принцип – ориентация на потребителя – обусловлен тем, что в условиях конкурентного рынка потребитель имеет возможность выбора продукции и услуг, отвечающих его интересам. Отсюда следует,

что стратегической и тактической задачей предприятий является удовлетворение потребностей потребителей организационными, техническими и методическими средствами.

Второй принцип – ведущая роль руководства в создании условий для успешной реализации всех принципов системного управления качеством.

Третий принцип – вовлечение работников в деятельность по управлению качеством. Подтверждением реализации данного принципа является снижение уровня дефектности.

Четвертый принцип – производство и управление качеством рассматриваются как совокупность взаимосвязанных процессов.

С четвертым связан **пятый принцип**, основанный на том, что каждая система имеет вход – своих поставщиков и выход – потребителей, что предполагает системный подход к управлению. При этом единые процессы не должны реализовываться обособленными подразделениями, нужно использовать так называемые групповые подходы. Должны формироваться группы, включающие специалистов по качеству, конструкторов, технологов и так далее – из различных подразделений.

Шестой принцип базируется на философии, что весь коллектив предприятия, т.е. каждый его член постоянно стремится улучшать качество и максимально исключать дефекты производства.

Седьмой принцип ориентируется на принятие решений с учетом реальной обстановки, исключающих возможность необоснованных волевых решений. С этой целью используются методы контроля и испытаний, результаты которых дают возможность анализа полученных фактических данных, используемых при принятии решений.

Восьмой принцип – взаимовыгодные отношения с внешними и внутренними поставщиками.

Применение указанных принципов позволит улучшить взаимодействие поставщиков и потребителей, а также будет способствовать более глубокому пересмотру действующих стандартов и соответственно внедрению системного управления качеством.

2.3 Система обеспечения качества

Для обеспечения высоких показателей качества продукции и услуг разрабатывается система обеспечения и управления качеством, предусматривающая определенную организационную структуру. Существуют внутренние и внешние цели обеспечения качества. К внутренним целям обеспечения качества относятся: управление качеством, предусматривающее разработку политики в области качества;

методы и виды деятельности оперативного характера, базирующиеся на ответственности исполнителей; планирование и систематическое осуществление всех мероприятий по повышению качества.

Политика в области качества, являющаяся основой планирования продукции, формируется в следующих основных направлениях:

- достижение значений показателей продукции, превышающих уровень ведущих предприятий и фирм;
- ориентация на удовлетворение требований потребителей;
- внедрение новых принципов в функциональные возможности продукции и освоение их производства;
- улучшение важнейших показателей, характеризующих качество продукции и снижение уровня дефектности за счет повышения качества производства;
- увеличение сроков гарантии на продукцию;
- организация и развитие системы обслуживания и др.

Результатом такой политики должно явиться улучшение экономического положения предприятия и расширение рынков сбыта продукции.

Внешние цели обеспечения качества в существенной степени определяются качеством контрактных отношений, создающих уверенность потребителей.

Документом, регламентирующим конкретные меры в области качества, ресурсы и последовательность действий, относящихся к конкретной продукции (услуге), проекту или контракту, является **программа качества**. Она особенно необходима при создании нового вида продукции или процесса (оказания услуги), или существенной модернизации продукции или процесса.

Программа качества должна определять:

- цели и обстоятельства в области качества, которые должны быть документированы; к целям в области качества относятся показатели (характеристики) функционирования, безопасности и надежности продукции в условиях эксплуатации (применения);
- виды деятельности на всех этапах жизненного цикла продукции;
- руководство организации, обеспечивающее понимание соответствующей политики в области качества, предусматривающее распределение обязанностей и полномочий на различных этапах;
- применение конкретных документируемых процедур, инструкций и технологических процессов (например, маршрутных карт);
- разработку и внедрение программ испытаний и контроля на соответствующих этапах жизненного цикла продукции (на стадиях

проектирования и разработки, производства или предоставления услуг, эксплуатации или применения);

– документированную процедуру внесения изменений в программу качества на всех этапах;

– методику оценки достижения целей в области качества, а также другие меры, обеспечивающие реализацию поставленных задач, в том числе документированную систему оперативного управления.

Для определения эффективности системы качества разрабатывается программа ее проверки.

Проверки качества должны проводиться лицами, которые не несут непосредственной ответственности за проверяемые участки. При этом желательно взаимодействие проверяющих с персоналом проверяемых участков. Одной из целей проверки качества является оценка необходимости осуществления улучшающих или корректирующих мероприятий. Следует проводить разграничение между проверкой и «надзором» или «контролем», которые проводятся исключительно с целью управления процессом или приемкой продукции. **Под надзором за качеством** принято понимать постоянное наблюдение за выполнением процедур, методов, условий исполнения, процессов производства продукции и оказания услуг, а также анализ полученных результатов в сравнении с установленными показателями. Надзор за качеством может осуществляться заказчиком или от его имени.

Система менеджмента, т. е. система руководства качеством должна удовлетворять двум основным требованиям: производитель должен поддерживать установленный уровень качества с планируемым эффективным использованием технических, человеческих и материальных ресурсов при оптимальных затратах; потребитель должен быть уверен в возможностях производителя поставлять продукцию или предоставлять услуги требуемого качества и поддерживать достигнутый уровень. Для ответа на вопрос, удовлетворяет ли система указанным требованиям, необходимо производителю и потребителю обратить внимание на проблемы, связанные с риском, издержками и прибылью.

Для производителя **риски**, связанные с производством недоброкачественной продукции или услуг, могут приводить к следующему: к потере репутации, рынка сбыта; к предъявлению рекламаций, претензий; к юридической ответственности, нерациональному расходу трудовых и финансовых ресурсов и в результате – к издержкам из-за неудовлетворительного сбыта продукции, конструктивных недостатков и переделок, ремонта, производственных потерь, невыполнения гарантийных обязательств в условиях эксплуатации, ведущих в итоге к уменьшению прибыли.

Для потребителя риски, связанные с безопасностью и здоровьем, неудовлетворенностью качеством продукции и услуг, необходимостью предъявления рекламаций и потерей доверия, приводят к издержкам, определяемым неоправданными затратами на приобретение, использование, техническое обслуживание, простои, ремонт, и возможным затратам по изъятию продукции из потребления.

Таким образом, эффективная система общего руководства качеством должна удовлетворять потребности потребителя и защищать интересы производителя.

Качество, предполагающее способность продукции удовлетворять установленные потребности, требует от предприятия (организации) достижения поддержки и стремление к *улучшению качества*. При этом руководство и другие работники обеспечивают уверенность потребителей в том, что требования к системе качества выполняются и качество поставляемой продукции достигает или будет достигать установленных требований.

Необходимо отметить различие требований к системе качества и продукции. Требования к системе качества являются дополнительными по отношению к техническим требованиям к продукции.

Система качества, как правило, взаимосвязана со всеми видами деятельности, определяющими качество продукции. Ее действие распространяется на все этапы жизненного цикла продукции и процессы – от первоначального выявления потребностей рынка до конечного удовлетворения установленных требований.

Рассмотрим основные виды деятельности на всех этапах жизненного цикла продукции.

2.3.1 Маркетинг и изучение рынка

Маркетингом принято называть научную концепцию и основанную на ней комплексную систему организации, управления и анализа коммерческой, производственно-сбытовой деятельности на всех стадиях от изучения спроса до сбыта продукции, ориентированную на удовлетворение интересов потребителей при условии получения прибыли производителем. Получаемую информацию о состоянии рынка надлежит использовать для улучшения качества новых и модернизируемых видов продукции и совершенствования системы качества, предусматривая непрерывное осуществление обратной связи. При этом должен обеспечиваться контроль получаемой информации. По результатам маркетинга должен быть разработан предварительный перечень

технических требований как основа для последующих работ по проектированию.

В указанный перечень могут войти:

- применяемые стандарты и установленные законом правила;
- экспериментальные характеристики, а также условия окружающей среды и использования, транспортирование и хранение;
- органолептические характеристики (вкус, запах, цвет и др.);
- проверка, обеспечивающая подтверждение качества;
- схема монтажа, размещения или подгонка;
- упаковка, транспортирование и хранение.

2. 3.2 Проектирование и разработка продукции

На основании анализа требований, вытекающих из результатов маркетинга, ***разрабатываются технические требования***, обеспечивающие удовлетворение запросов потребителей.

Помимо требований потребителей необходимо учитывать требования к надежности в течение планируемого срока службы, а также безопасности для потребителя, его имущества и окружающей среды. При этом должны быть сформулированы принципы политики организации в области качества, а также разработаны требования к материально-техническому снабжению.

В проекте должны быть учтены меры защиты от неправильного использования продукции, рассмотрены возможные причины отказов и проблемы утилизации.

При проектировании должны учитываться пригодность продукции для производства, возможность ее проверки в предусмотренных условиях (испытанием на воздействие внешних факторов), потребление энергии естественных ресурсов, а также удовлетворение юридических требований общества.

Важным элементом проектирования является ***разработка методов и средств контроля***, измерений и испытаний (проверки) продукции; а также критерии ее приемки как на стадии проектирования, так и на стадии производства.

По завершении каждой стадии разработки проекта необходимо проводить документированный систематизированный критический анализ результатов проектирования с участием представителей всех подразделений.

Элементами анализа проекта являются следующие: удовлетворение требований потребителей; содержание, точность и детальность

технического описания продукции; возможность реализации технологических требований. Каждый из указанных элементов анализа требует рассмотрения вопросов, определяющих выполнение поставленных требований.

Окончательная оценка и утверждение проекта завершается **проведением альтернативных расчетов**, обеспечивающих подтверждение правильности первоначальных расчетов и анализа, а также проведение испытаний моделей или опытных образцов в соответствии с разработанной программой, с представлением документированных результатов.

Проведение испытаний должно включать:

- оценку значений параметров продукции, характеризующих ее использование по прямому назначению, надежности, безопасности в предполагаемых условиях эксплуатации, хранения и транспортирования;
- оценку вычислительных систем и их программного обеспечения;
- подтверждение, что все санкционированные изменения в проекте осуществлены и зарегистрированы.

Анализ результатов испытаний должен предусматривать анализ дефектности и отказов.

Окончательный анализ проекта должен быть отражен в соответствующих документах: технических условиях и чертежах, составляющих основу проекта. Полный комплект документов должен быть утвержден руководством, после чего он служит основанием для постановки продукции на производство.

2.3.3 Планирование, разработка процессов и управление ими

На основании анализа проекта можно сформулировать требования к следующим элементам:

- специальным процессам производства, предусматривающим их механизацию, комплектацию, автоматизацию и т.д.;
- возможности проведения технического контроля и испытаний;
- необходимым материалам, комплектующим изделиям и сборочным узлам;
- производственному, монтажному и сервисному оборудованию;
- программам качества и программному обеспечению;
- безопасности производства и эксплуатации и т.д.

Исходя из указанных и ряда других требований, осуществляется **планирование процессов**, обеспечивающих их реализацию в управляемых условиях, в установленной последовательности.

Управляемые условия подразумевают документированные процедуры, разрабатываемые на основании основополагающих стандартов и (или) сводов правил с последующим утверждением.

Основному документированию подлежат технологические процессы, представляющие собой совокупность методов обработки, изготовления, изменения состояния, свойств, формы сырья, материала или полуфабриката. Формой документации технологического процесса является *технологическая карта*, в которой записывается весь процесс изготовления изделия, обработки деталей и другие процессы, указываются операции и их составные части, материалы, производственное оборудование и технологические режимы, время выполнения определенных операций, а также необходимая для реализации конкретного процесса квалификация исполнителей и т.д.

2.3.4 Закупка

Деятельность по закупке складывается из приобретения:

- материалов, комплектующих деталей и узлов, закупленных организацией, которые становятся частью продукции;
- услуг, включающих калибровку или поверку, сертификацию, выполнение работ по субподрядам и т.д.

На все закупки должны оформляться контракты, предусматривающие непрерывное улучшение качества за счет системы обратной связи, исключающей разногласия между заказчиком и субподрядчиком.

Система качества закупок должна включать следующие обязательные элементы:

- выбор субподрядчиков, поставляющих продукцию, удовлетворяющую требованиям системы качества заказчика, подтвержденным данными о поставках аналогичной продукции в прошлом;
- установление контрактных отношений, базирующихся на необходимой технической информации, включающей конструктивную и экономическую документацию; документы на закупку должны включать: точное определение типа и класса, применяемые стандарты, технические требования, инструкции по техническому контролю; программу на систему качества; в некоторых случаях может применяться утвержденная модель финансирования;
- согласование методов контроля и испытаний и других путей обеспечения качества;

- решение спорных вопросов.

2.3.5 Производство или предоставление услуг

Производство (производственная система) представляет собой совокупность технологических процессов, предназначенных для изготовления определенной продукции, удовлетворяющей заданным в нормативных документах требованиям.

Планирование процессов производства обеспечивает их протекание в управляемых условиях в установленной последовательности.

Управляемые условия подразумевают:

- наличие и соблюдение технических регламентов основополагающих стандартов и (или) сводов правил;
- документированные технологические процессы и программы качества, программное обеспечение;
- производственное оборудование;
- методы и средства технического контроля на всех этапах производственного цикла;
- систему снабжения производственного процесса материалами, комплектующими деталями и узлами, а также вспомогательные службы.

Документирование выполнения процессов может реализовываться с помощью **технологических карт**, инструкций и другими способами. Состояние качества материального продукта, процесса, программного обеспечения, перерабатываемого материала или услуги следует проверять в критических точках производства с целью минимизации последствий ошибок и повышения эффективности. Управление процессами может обеспечиваться применением контрольных карт и в некоторых случаях – планов статистического приемочного контроля. Контроль и управление процессами должны быть непосредственно связаны с техническими требованиями к готовой продукции или со значимостью содержания выполняемых операций, в зависимости от вида продукции. Если для оценки качества производимой продукции предусматриваются испытания, то для их проведения должна быть разработана методика, включающая описание средств испытаний и измерений, а также должны быть сформулированы требования и критерии оценки качества продукции. По завершении технологического процесса производства, после проведения технического контроля в соответствии с требованиями технической документации, готовая продукция должна быть подвергнута очистке и консервации.

В процессе производства качество продукции зависит не только от проверки технологических процессов, от входного контроля, но и от технологического оборудования, вычислительных систем, программного обеспечения и квалификации персонала.

Необходимо отметить, что качество технологических процессов зависит от так называемых вспомогательных материалов и служб, таких как вода, сжатый воздух, электроэнергия, климатические условия окружающей среды, химикаты, используемые в технологическом процессе и т. д. В ряде производств предусматривается непрерывный контроль и автоматическое регулирование климатических условий среды.

2.3.6 Проверка

Проверка продукции включает в себя контроль, измерения и испытания, осуществляемые на большинстве стадий жизненного цикла продукции.

Начинается проверка с входного контроля, в процессе которого должно быть подтверждено, что все материалы и комплектующие изделия соответствуют установленным требованиям. При этом необходимо учитывать объем контролируемой продукции, ее характер и стоимость, поскольку они влияют на качество и стоимость готовой продукции. В дальнейшем предусматриваются проверки в процессе производства.

Важным является выбор контрольных точек в производственном процессе. Желательно, чтобы контрольная точка была расположена в наиболее информативном месте технологического процесса, позволяющем получить информацию, подтверждающую соответствие полученных данных установленным требованиям. Виды контроля или испытаний, которым может подвергаться продукция, будут рассмотрены далее.

Заключительным этапом проверки является приемочный контроль или (и) приемочные испытания, по результатам которых должно быть подтверждено соответствие готовой продукции установленным требованиям и даны рекомендации по ее дальнейшему использованию. Кроме того, указанные результаты могут использоваться для осуществления оперативной обратной связи.

2.3.7 Упаковка и хранение

Упаковка продукции является важным элементом, обеспечивающим качество продукции в процессе ее хранения и транспортирования. Поэтому одним из технологических требований является разработка

конструкции и производства упаковки, которая должна планироваться наряду с другими процессами. Одновременно должны разрабатываться процессы **хранения** консервации и амортизации продукции. При этом необходимо учитывать условия хранения и транспортирования, а также погрузочно-разгрузочные операции, определяющие допустимые воздействия внешних факторов на продукцию. Для ряда видов продукции, говоря об условиях хранения, необходимо учитывать срок ее годности, обращая существенное внимание на сохранение безопасности продукции.

Наряду со сказанным, изготовитель и поставщик должны учитывать, что все требования к хранению продукции распространяются на складские помещения, в которых должны обеспечиваться нормированные условия хранения. Очевидно, что условия хранения должны обеспечивать долговечность продукции. Условия хранения и состояние складирования продукции должны проверяться на соответствие установленным требованиям с целью выявления любого ущерба, повреждения или порчи продукции.

2.3.8 Реализация и распределение

Реализация продукции (товара) заключается в переходе ее после оплаты из сферы производства в сферу потребления, в большинстве случаев с помощью сбытовых или торгующих организаций.

Распределение продукции предусматривает ее закупку оптовыми организациями с целью осуществления продажи различными фирмами (магазинами) конечным потребителям. Одновременно организации, занимающиеся распределением продукции, могут обеспечивать не только сбыт продукции, но и ее предпродажную подготовку.

Отношения с оптовыми организациями и заказчиками (розничными организациями) строятся на договорной основе, определяющей размеры наценок к оптовой цене реализуемой продукции.

Можно считать, что распределение продукции является элементом торговли, т.е. отрасли хозяйства, обеспечивающей обращение продукции (товаров) как внутри страны (внутренняя торговля), так и вне страны (внешняя торговля). При этом имеют место процессы по обороту, купле и продаже продукции.

2.3.9 Монтаж и ввод в эксплуатацию

Основой **монтажа** должна быть документация изготовителя с четко сформулированными требованиями к технологическому процессу монтажа, системе контроля и испытаний качества монтажа,

обеспечивающей определение эксплуатационных характеристик, значений параметров безопасности и надежности. При этом должна быть оговорена конструкция и функциональная пригодность специализированного инструмента или оборудования, предназначенного для монтажа. Должны быть разработаны документированные процедуры и соответствующие инструкции по сборке и монтажу, а также по пусконаладочным работам.

Для контроля качества монтажа на месте установки должна использоваться специальная или универсальная контрольно-измерительная аппаратура и испытательное оборудование, сопровождаемые необходимыми инструкциями.

В случае участия в монтаже субподрядчиков необходимо четко распределить и согласовать их ответственность за определенные объемы работ.

2.3.10 Техническая помощь и обслуживание

Организация-изготовитель и (или) поставщик совместно с потребителем должны четко сформулировать в контракте (в определенных пунктах), в чем выражается ***материально-техническая помощь*** и порядок ее предоставления. При этом должна быть предусмотрена техническая консультация и поставка запасных частей или комплектующих изделий, необходимой эксплуатационной документации. Для определенных видов продукции в ее комплект должны включаться специализированные инструменты и оборудование, а также необходимая техническая документация, в том числе руководства по техническому обслуживанию в реальных условиях, каталог запасных частей или спецификаций деталей.

Вся техническая документация должна носить исчерпывающий характер и быть доступной для персонала. Особое внимание должно быть обращено на рекламные материалы и содержание инструкций в отношении использования продукции по назначению и известных угроз безопасности.

2.3.11 Послепродажная деятельность

Основной задачей ***послепродажной деятельности*** является обеспечение потребителя своевременной информацией о случаях отказов или обнаруженных недостатках в продукции и принятие оперативных мер по проведению корректирующих действий. Для реализации указанных задач необходимо обеспечить поступление к изготовителю

информации о рекламациях (на возникающие отказы, о проблемах при эксплуатации продукции и т. д.) и проведение их анализа, с последующими корректирующими мероприятиями на стадиях проектирования производства и эксплуатации.

Изменения, которые могут вноситься в продукцию в результате корректирующих действий, следует фиксировать в инструкциях по обслуживанию, а также в производственных процессах, технических требованиях к продукции и в документации на систему качества.

Таким образом, информация об эксплуатации продукции на протяжении всего ее жизненного цикла является обратной связью, способствующей контролю за показателями качества и обеспечению их повышения, включая показатели безопасности и надежности.

2.3.12 Утилизация или переработка продукции в конце полезного срока службы

Проблема **утилизации**, т.е. использования, употребления с пользой в результате переработки, является актуальной задачей сегодняшнего дня.

Причем, эта задача, с одной стороны, тесно связана с требованиями охраны окружающей среды, а с другой – зависит от качества проектирования и производства продукции, которые должны обеспечить безопасность продукции на всех стадиях ее жизненного цикла и даже по истечении срока годности и полезного срока службы. При этом для потребителя имеют значение затраты на решение поставленных выше задач, а также риск, связанный со здоровьем и безопасностью для людей и окружающей среды.

Таким образом, решение проблемы утилизации непосредственно связано с проектированием и разработкой технической документации, в которой должны будут учитываться приведенные выше требования. При планировании процесса производства необходимо использовать безотходные технологические процессы, сводя к минимуму отходы производства. Важное значение имеет организация процедур по управлению продукцией, не соответствующей установленным требованиям.

Анализ этапов жизненного цикла продукции показывает, что достижение высокого качества продукции возможно только при следующих условиях: высокой квалификации персонала; обеспечения всех этапов современным производственным оборудованием; использования средств измерения, контроля и испытаний, обеспечивающих заданную точность; наличия необходимого

программного обеспечения; обеспечения прибыли предприятия, гарантирующей его перспективное развитие.

2.4 Группы показателей качества и методы их определения

Исходя из понимания, что качество является совокупностью характеристик объекта (категорий), относящихся к его способности удовлетворять установленные и предполагаемые потребности, сформируем основные группы показателей качества, наличие которых необходимо как для периодического анализа требований к качеству существующих объектов, так и для разработки новых объектов. При этом следует учитывать, что для каждой категории продукции следует вводить определенную коррекцию, руководствуясь соответствующей документацией.

Рассмотрим основные *группы показателей качества*, применимые к различным категориям продукции. К указанным группам показателей качества относятся: технико-эксплуатационная, конструкционная, эргономическая, технологическая, группа надежности, эстетическая, экологическая, технико-экономическая группы.

Технико-эксплуатационная группа показателей качества характеризуется показателями назначения продукции и ее свойствами, определяющими функциональную и эксплуатационную пригодность. Указанные показатели чаще всего предусматриваются в нормативных документах.

Конструкционная группа включает такие специфические и иногда взаимоисключающие показатели качества как унификация, взаимозаменяемость, совместимость и ряд других.

Эргономическая группа показателей качества, определяющая эргономические свойства человека, в существенной степени влияет на конструкционную группу, ставя решение ряда конструкторских задач в зависимости от эргономических свойств человека. К таким свойствам относятся: гигиенические, антропометрические, физиологические, психофизиологические и психологические. Все они характеризуются определенными показателями. Гигиенические показатели качества продукции определяют гигиенические условия жизнедеятельности и работоспособности человека при его взаимодействии с продукцией и окружающей средой. Антропометрические показатели качества продукции определяют соответствие геометрических размеров продукции и ее элементов антропометрическим свойствам человека. Физиологические показатели качества продукции определяют соответствие продукции физиологическим свойствам человека.

Психофизиологические показатели качества продукции определяют соответствие продукции особенностям функционирования органов чувств (порог слуха или зрения и т.п.). Психологические показатели качества продукции определяют соответствие продукции психологическим особенностям человека (особенности восприятия, памяти, мышления и т. д.).

Технологическая группа показателей качества должна оценить технологичность конструкции, определяющую требования к технологической системе.

Группа **надежности** показателей качества характеризуется следующими свойствами: безотказностью, ремонтпригодностью, сохраняемостью, долговечностью и транспортабельностью.

Эстетическая группа показателей качества предусматривает оценку соответствия внешнего вида продукции современному стилю и моде, колористическому оформлению, отделке и силуэту, гармоничности.

Экологическая группа показателей качества определяет степень безопасности продукции и производства для человека и окружающей среды. Показатели данной группы зависят от используемых в конструкциях изделий материалов, от возможности утилизации изделий по окончании срока годности или срока службы, от технологических процессов производства продукции и от переработки сырья.

Группа **экономических** показателей качества предусматривает оценку эффективности самой системы качества с точки зрения экономических последствий, влияющих на прибыль и потери, издержки. Экономическая эффективность производства характеризует расходы на изготовление продукции определенной стоимости при наименьших затратах ресурсов, обеспечивающих максимальное достижение наибольшего объема выпуска продукции или оказания услуг при максимальной рентабельности.

В общем, виды затрат на обеспечение качества складываются из производственных и непроизводственных. Производственные затраты включают (наряду с собственными затратами на производство) следующее: расходы на проведение испытаний, контроля и исследований, направленных на определение соответствия качества продукции заданному уровню; расходы на обнаружение дефектов в процессе производства; расходы на покрытие затрат, связанных с рекламациями и возвратом продукции, возмещением ущерба, а также с исками о юридической ответственности.

Непроизводственные расходы связаны с проведением сертификационных и других видов испытаний в независимых испытательных органах. Очевидно, что к непроизводственным расходам

можно отнести расходы, связанные с проведением маркетинга, когда решаются следующие задачи: определение потребности в продукции и услуге; оценка рыночного спроса с точки зрения сортности, нужного количества, стоимости и сроков производства продукции; анализ контрактов, а также требований потребителя. Для оценки качества услуг необходимо иметь характеристику услуги, условия обслуживания и методы проверок (контроля и испытаний), позволяющие обеспечить полное или достоверное подтверждение соответствия услуги этим характеристикам. Также необходимо иметь методику контроля технологических процессов оказания услуги и оценки мастерства исполнителя с указанием последовательности проверок и другие документы, определяющие качество услуги.

Определение приведенных показателей качества продукции и услуг может производиться следующими методами:

- органолептическим, основанным на индивидуальной и субъективной оценках, использующим систему баллов;
- социологическим, основанным на опросе населения по разработанной системе вопросов;
- экспертным, основанным на мнении экспертов, учитывающих результаты, полученные другими методами;
- техническим, основанным на результатах измерений значений параметров изделий средствами измерений и технических расчетов.

Органолептический метод находит применение при оценке эстетических и эргономических групп качества. Данным методом может оцениваться товарный вид продукции, ее соответствие современной моде, удобство использования, комфортабельность, колористическое оформление, соответствие современному стилю и силуэту, консистенция, вкус, цвет, запах и т.п. При этом для оценки пользуются системой баллов, выставляемых экспертами.

Социологический метод представляет собой систему методических, организационно-технических и методологических процедур, предназначенных для получения сведений об уровне качества продукции и предоставляемых услуг.

Достоверность полученной информации зависит от: выбора методики опроса путем анкетирования или интервьюирования, что зависит от характера продукции или услуг, а также от характера решаемой проблемы; правильности выбора респондентов, обладающих необходимой информацией и способных правильно понимать вопрос. Важным элементом является формулировка вопросов анкеты, которые могут быть: контрольными, функционально-технологическими,

вопросами-«фильтрами». При правильной формулировке последних и последовательности их подбора можно при простейших ответах «да» – «нет» составить мнение о качестве продукции.

Экспертный метод основан на подтверждении соответствия качества продукции установленным требованиям на основании оценки показателей качества.

Сложность оценивания качества продукции заключается в том, что для решения поставленной задачи необходимо использование большого объема различной информации. Указанная задача решается экспертами. Деятельность экспертов заключается в анализе всех показателей качества и выборе тех из них, которые позволяют наилучшим образом оценить качество продукции.

Подготовка экспертизы (анализ) состоит в конкретизации выделенных показателей, в процессе которой эксперт должен получить от заинтересованных лиц необходимую характеристику показателей качества. Указанная характеристика может быть получена рядом способов. К ним относятся: интервьюирование и анкетирование, а также аналитический метод. Интервьюирование предполагает беседу эксперта с изготовителем (продавцом, исполнителем), в ходе которой эксперт ставит вопросы в соответствии с заранее разработанной программой. Анкетирование проводится по заранее разработанной анкете. Вопросы могут касаться как качественной, так и количественной оценок. Очевидно, что для получения количественных оценок может потребоваться время. Аналитический метод опроса предполагает длительную самостоятельную подготовку эксперта, связанную с анализом имеющихся значений параметров и характеристик, на основании результата которого будет формироваться оценка.

Технический (экспериментальный) метод основан на определении количественных оценок показателей качества (параметров и характеристик) продукции, осуществляемых в процессе контроля и испытаний, в режимах и при условиях, установленных нормативными документами. Причем при оценке показателей качества продукции возможно их сравнение с лучшими показателями отечественной и импортной продукции. Особый интерес представляют данные, получаемые в процессе эксплуатации.

2.5 Испытания, контроль, измерения

Для получения на всех стадиях жизненного цикла продукции информации о качестве технологических процессов производства продукции и установления соответствия готовой продукции конкретному

стандарту или другому нормативному документу осуществляют контроль (технический) и испытания.

2.5.1 Испытания продукции

В зависимости от определяемых при испытаниях характеристик или значений параметров продукции (физических величин) различают **испытания** на функционирование, безопасность и надежность.

Целью испытаний на функционирование является определение значений параметров назначения, например, технико-эксплуатационных параметров (физических величин) в условиях, соответствующих реальным. Данные условия могут быть нормальными или характеризоваться воздействием внешних факторов, которым подвергается продукция в процессе эксплуатации, транспортирования и хранения. Таким образом, условия осуществления испытаний на функционирование характеризуются совокупностью воздействующих факторов и режимов функционирования и потребления продукции.

Характер и методы проведения указанных испытаний зависят от их назначения или цели, а также от стадии жизненного цикла продукции (разработка, производство, эксплуатация), на котором эти испытания осуществляются.

На стадии разработки для получения информации о показателях качества функционирования (потребления) испытываемой продукции в условиях воздействия внешних факторов, при которых она должна нормально функционировать, проводят исследовательские испытания. При этом определяют, какие из факторов оказывают наибольшее влияние на показатели качества, а также определяют оптимальные режимы эксплуатации продукции.

На стадиях производства и эксплуатации осуществляют контрольные испытания, в процессе которых устанавливают соответствие значений параметров продукции установленным в нормативном документе требованиям. По результатам указанных испытаний принимаются решения о запуске вновь разработанной продукции в производство, о возможности приемки выпускаемой продукции или продолжении ее эксплуатации.

Особенностью испытаний на надежность является то, что все показатели надежности можно условно разделить на две группы: временные и вероятностные (статистические).

При испытаниях на безопасность изделие может доводиться до отказа, а испытания на надежность характеризуются большой длительностью, что исключает их дальнейшее применение. Даже в том

случае, если испытания на безопасность и надежность осуществляются в нормальных климатических условиях, они отличаются от контроля. При испытаниях на безопасность продукция подвергается специальным воздействиям, отличным от имеющих место при реальных условиях эксплуатации, или сам процесс испытаний оказывается настолько сложным, что ему может подвергаться только выборка продукции.

2.5.2 Контроль как процедура оценки соответствия

Контроль является одним из средств проверки качества продукции. Сущность всякого контроля сводится к получению информации о фактическом состоянии объекта, о признаках и показателях его свойств и сопоставлению данной информации с установленными требованиями, с целью определения соответствия или несоответствия фактических данных требуемым.

Контроль качества продукции заключается в определении количественных и (или) качественных характеристик ее свойств. В большинстве случаев задача контроля сводится к определению значений параметров назначения (физических величин), характеризующих определенную продукцию. При этом возможно два ***варианта контроля***.

В первом варианте предполагается необходимым контролировать соответствие значений параметров назначения (физических величин) установленным требованиям, как по значениям, так и по допускам. Подобный контроль, позволяющий определить возможность нормального функционирования (потребления) продукции, называется измерительным (количественным).

Во втором варианте требуется только фиксировать, например, наличие какого-либо сигнала или нахождение значения параметра (физической величины) в определенном поле допуска, ограниченном его верхней и нижней границами, т.е. по существу осуществлять качественную оценку продукции. Поэтому подобный контроль называют качественным, и при его реализации возможно применение индикаторных средств.

В зависимости от требований, предъявляемых к продукции, необходимо решить вопрос о целесообразности использования измерительного (количественного) или качественного контроля.

Объектом контроля может быть любая продукция и технологические процессы. В случае, когда объектами контроля являются технологические процессы или продукция в стадии производства, получаемая информация может использоваться для осуществления процессов автоматического управления производственным оборудованием.

Методы контроля

Правила применения определенных принципов и средств контроля формулируются в методах контроля. В зависимости от последствий для продукции после проведения контроля, различают методы разрушающего и неразрушающего контроля.

Метод контроля, при котором может быть нарушена пригодность объекта к применению, носит название ***разрушающего***; соответственно метод контроля, при котором не нарушена пригодность объекта к применению, называется ***неразрушающим***.

Средства неразрушающего контроля основаны на использовании проникающих излучений и веществ, позволяющих получить информацию о качестве исследуемых материалов и объектов. В зависимости от того, на каком этапе процесса производства осуществляется контроль, различают контроль входной, операционный и приемочный.

Входному контролю на установление соответствия стандарту или техническим условиям подвергаются материалы, полуфабрикаты, комплектующие детали и сборочные единицы, поступившие на предприятие от субподрядчика.

Операционный контроль применяется для установления соответствия деталей, сборочных единиц и других элементов продукции предъявляемым требованиям в процессе производства или оказания услуг (ремонта).

Приемочный контроль имеет целью оценить качество готовой продукции предъявляемым требованиям, установленным в нормативной документации. При этом могут определяться количественные и качественные характеристики продукции, включая: комплектность, консервацию, упаковку, пригодность к транспортированию и использованию по прямому назначению.

Важным вопросом контроля является полнота охвата, зависящая от того, на каком этапе жизненного цикла продукции предусматривается контроль; каков объем производства (единичный, мелко- или крупносерийный, массовый), каков уровень требований, предъявляемых к продукции и т.д.

Виды контроля

Сплошной контроль применяется в тех случаях, когда недопустимо несоответствие значений параметров, характеризующих качество, установленным требованиям; когда качество изделий зависит от значений параметров, определяемых при контроле на этапах производства; когда

технологический процесс не гарантирует стабильности качества изготовления.

Выборочный контроль целесообразно применять при автоматизированных технологических процессах, в случаях большой трудоемкости контроля или когда он оказывается разрушающим. В ряде случаев при выборочном контроле рекомендуется применять статистические методы.

Непрерывный контроль целесообразно осуществлять автоматическими средствами при автоматизации технологического процесса, а также в случаях нестабильности технологического процесса.

Периодический контроль рекомендуется при стабильном технологическом процессе в установившемся производстве.

Летучий контроль осуществляется в случайное время с целью выборочной оценки качества выполнения отдельных операций в технологическом процессе.

Различают производственный и эксплуатационный контроль.

Производственный контроль осуществляется на всех стадиях производства и предусматривается в технологических картах или в инструкциях.

Эксплуатационный контроль предусматривается соответствующей эксплуатационной документацией, может быть вызван необходимостью определения причин неисправностей (несоответствий).

2.5.3 Основные признаки отличия испытаний от контроля

Все виды испытаний (на функционирование, на безопасность и на надежность) предусматривают воздействие на продукцию определенных внешних факторов (реальных или моделируемых), а контроль осуществляется при нормальных климатических условиях, в отсутствие каких-либо внешних механических воздействий.

При реализации любого из указанных выше видов испытаний им подвергается выборка продукции, а контролю – чаще всего вся выпускаемая продукция.

Испытания проводят в строгом соответствии с установленной технической документацией, программой и методикой, в то время как контроль может быть как специально предусмотрен, так и производиться внезапно (летучий контроль). Контроль производится не только для определения значений параметров продукции, но и на стадии разработки – для оценки состояния технической документации, а на стадии производства – для определения комплектности, качества упаковки, маркировки, состояния производственного процесса и т. д.

По результатам испытаний, как правило, принимают определенные решения о состоянии испытуемой продукции и ее дальнейшем использовании. Организация и порядок проведения испытаний не позволяют непосредственно использовать их результаты для осуществления автоматического регулирования технологических процессов, в то время как по результатам ряда видов контроля возможна и желательна реализация автоматической регулировки технологического процесса.

Таким образом, принципиальной особенностью испытаний является осуществление количественной или (и) качественной оценки продукции, процесса или услуги при (или) после воздействия внешних факторов.

Для доказательства соответствия продукции, процесса или услуги конкретному стандарту или другому нормативному документу необходимо осуществление количественных испытаний или контроля, сопровождающихся измерениями.

2.5.4 Измерения и прослеживаемость

Для решения вопроса, выдержала ли данная продукция испытания или нет, осуществляют измерения значений ее параметров (физических величин), на основании результатов которого делают заключение об ее соответствии или несоответствии установленным требованиям.

Проведение испытаний предусматривает использование средств испытаний, состоящих из испытательного оборудования и средств измерений, а также технические устройства, вещества и материалы.

Проблема качества измерений как совокупности свойств состояния измерений, обуславливает получение результатов измерений с требуемыми точностными характеристиками в необходимом виде и в установленный срок. При этом к основным свойствам состояния измерений относятся такие понятия как: прослеживаемость, т.е. «привязка» к соответствующим эталонам; единство измерений; прецизионность (повторяемость и воспроизводимость) результатов измерений; быстрота получения результатов.

Согласно Закону РФ «Об обеспечении единства измерений» средство измерений – техническое устройство, предназначенное для измерений. Метрологическая пригодность средства измерений подтверждается поверкой или калибровкой в зависимости от области применения результатов измерений.

Существует около 90 физических величин, которые характеризуют всю совокупность необходимых видов измерений. Однако в различных диапазонах своих значений физические величины могут иметь весьма

специфические особенности, поэтому реализация единиц (или известных размеров) может существенно различаться технически, методологически, физически. Именно поэтому в России имеется 118 государственных эталонов, а видов измерения – около 300. Размер единиц методами поверки или калибровки от государственного эталона по структуре типа «дерево» передается на нижние «ветви», которые в совокупности составляют так называемую поверочную схему. Поверочная схема оформлена как нормативный документ, устанавливающий соподчинение средств измерений, участвующих в передаче размера единицы от эталона рабочим средствам измерений с указанием методов и погрешности при передаче. Именно рабочие средства измерений реализуют все многообразие измерений.

Измерения и испытания связаны с соответствующими лабораториями, поскольку результаты измерений «привязываются» через поверочные и калибровочные лаборатории к эталонам, а результаты испытаний связаны с аттестованным испытательным оборудованием и с испытательными лабораториями. За рубежом во многих странах нет резкой грани между поверочными и калибровочными лабораториями. Более того, превалируют калибровочные лаборатории. Может быть, это связано с тем, что, несмотря на техническую идентичность процедур, результатом поверки является сертификат, но только с информацией «годен» или «негоден», в то время как в сертификате о калибровке указывается вся информация о метрологических характеристиках средства измерений. Юридическая сила обоих документов тоже разная: поверка осуществляется в порядке государственного метрологического контроля и является обязательной, а калибровка же осуществляется органами добровольной калибровочной службы по отношению к средствам измерений, не подлежащих государственному метрологическому контролю и надзору.

Требования к деятельности калибровочных и испытательных лабораторий изложены в стандарте ГОСТ Р ИСО/МЭК 17025-2006 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». В стандарте подробно изложены требования к менеджменту качества лаборатории, а также к техническим требованиям, т.е. к методам испытаний и калибровок, оборудованию для испытаний и калибровок, прослеживаемости (привязки к эталонам) всех измерений в лабораториях, а также специальные требования по калибровке и испытаниям, процедуры отбора и обращения с образцами для испытаний и калибровок, требования к обеспечению качества результатов испытаний и калибровок, отчетности о результатах. Выполнение требований этого стандарта лабораториями, желающими быть аккредитованными на компетентность в соответствующей деятельности, дает им возможность

показать, что у них действует система менеджмента качества, что они технически компетентны и способны получать технически обоснованные результаты. Органы по аккредитации, подтверждающие компетентность испытательных и калибровочных лабораторий, руководствуются в своей деятельности в первую очередь этим стандартом. Следует подчеркнуть, что в стандарте изложены требования к системам менеджмента качества лабораторий, которые также соответствуют требованиям стандартов серии ГОСТ Р ИСО 9000.

2.5.5 Метрологическое обеспечение испытаний

Повышение требований к качеству продукции (услуг) требует максимальной достоверности объективной количественной информации о значениях параметров, характеризующих испытываемую продукцию. Данная информация может использоваться для оценки соответствия продукции своему основному назначению и установленным в нормативной документации требованиям. Она также может использоваться при разработке, изготовлении и эксплуатации (потреблении) продукции и служить основой для принятия решений по ее модернизации. Основным источником этой информации являются испытания, реализация которых связана с измерениями. Установление и применение научных и организационных основ измерений, правил и норм, необходимых для достижения единства и требуемой точности, достигается метрологическим обеспечением.

Во многих случаях испытания понимают как комплекс работ, включающий в себя анализ и экспертизу технической документации на продукцию, подготовку программы и оборудования, экспериментальное определение характеристик продукции, статистическую обработку данных и т.д.

В любую разновидность испытаний (в широком смысле) в качестве одной из основных составных частей входят некоторые технические экспериментальные операции, направленные на получение информации о параметрах конкретных экземпляров (проб) продукции. В результате этих операций собирается количественная информация о параметрах конкретного экземпляра, являющихся физическими величинами. Рассматривая метрологические аспекты испытаний, можно прийти к выводу, что они сосредоточены именно вокруг экспериментальных операций. Это объясняется тем, что только применительно к ним существует проблема достоверности данных, получаемых путем физического эксперимента.

Рассмотрим технические экспериментальные операции, проводимые в процессе испытаний над отдельными экземплярами продукции. Все разновидности этих операций не могут строго рассматриваться как измерения. Поэтому назовем их здесь условно «экспериментальными операциями испытаний».

Учитывая специфику различных экспериментальных операций, в зависимости от целей проведения их можно разбить на три группы.

К первой группе можно отнести операции, направленные на определение того значения параметра конкретного экземпляра продукции, которое соответствует реальным условиям и состоянию экземпляра продукции при данном эксперименте. Этот вид операций полностью соответствует определению «измерения».

Ко второй группе, которую назовем экспериментальными операциями испытаний, относятся операции, направленные на определение того значения параметра испытуемого объекта, которое соответствует заранее заданным условиям и состоянию объекта.

К третьей группе, которую назовем экспериментальными операциями контроля, относятся операции, направленные не на определение значения параметра продукции, а на установление факта нахождения или ненахождения этого параметра в заранее заданных границах. При этом само значение параметра продукции можно не определять, хотя на промежуточном этапе этой операции его иногда и определяют.

Метрологические задачи, связанные с рассматриваемыми экспериментальными операциями, заключаются в установлении критериев их качества, взаимосвязи этих критериев с метрологическими характеристиками методов и средств осуществления операций, номенклатуры метрологических характеристик этих средств, в разработке методов их контроля, методов проверки соответствия критериев качества операций заданным допустимым значениям и т.п.

Цель измерений – определение значения величины (параметра или характеристики свойств продукции). Качество измерений характеризуется степенью достижения цели, т.е. степенью близости результата измерений к действительному значению величины – точностью или погрешностью измерения. Вопрос о том, в каких формах целесообразно представлять характеристики погрешности измерений, достаточно ясен. В метрологии разработаны методы определения характеристик погрешностей измерений и стандартизованы рекомендуемые способы их представления, различающиеся между собой в зависимости от решаемых задач. Таким образом, можно считать, что критерии качества измерений установлены, методы определения взаимосвязи этих критериев с особенностями

методов измерений и с метрологическими характеристиками средств измерений в принципе также разработаны.

Цель испытаний – определение значения величины, являющейся параметром испытываемого объекта, при заданных значениях других величин, обуславливающих режим (состояние) испытываемого объекта и внешние условия, в которых они находятся и, следовательно, влияющих на значение определяемого параметра. Качество испытаний характеризуется степенью близости их результата к тому значению параметра испытываемого объекта, которое он в действительности имеет при параметрах режима и внешних условий, точно равных заданным значениям. Здесь должен быть принят критерий качества более сложный, чем критерий качества измерений.

За результат испытаний следует принять результат измерения параметра испытываемого объекта в условиях, когда параметры режима и внешних условий объекта равны заданным значениям с известной погрешностью (слова «с известной погрешностью» надо понимать в том смысле, что известны оценки характеристик погрешности). За критерий качества испытаний можно принять разность между результатом испытаний и тем действительным значением параметра испытываемого объекта, которое он имел бы при значениях параметров режима и внешних условий, равных заданным значениям. Эту разность можно назвать погрешностью испытаний. Она обусловлена тремя факторами: погрешностью измерения параметра испытываемого объекта и погрешностями установления значения параметров режима и внешних условий объекта по отношению к их заданным значениям.

Опыт разработки и внедрения метрологической методологии, основанной на понятии единства измерений, наталкивает на мысль о возможности введения в качестве основополагающего аналогичного понятия «единство испытаний» (экспериментальных операций испытаний).

Как известно, под единством измерений понимают такое состояние измерений, при котором их результаты выражаются в единицах, допускаемых к применению, и погрешности измерений известны с заданной вероятностью. Аналогично понятию «единство измерений» возможно ввести понятие «единство экспериментальных операций испытаний».

Наряду с обеспечением единства измерений, обеспечение единства экспериментальных операций испытаний продукции может рассматриваться как одна из функций метрологических служб в решении проблемы повышения эффективности производства и качества продукции и услуг.

В национальных стандартах и технических правилах должны предусматриваться общие положения, правила и требования, охватывающие следующие виды метрологической деятельности:

- метрологический контроль или обслуживание, включая соответствующую поверку или калибровку основных средств измерений, вспомогательных или дополнительных средств измерений, используемых для испытаний;

- метрологическую аттестацию испытательного оборудования (стендов, установок, камер для воспроизведения режимов и условий испытаний); метрологическую аттестацию методов испытаний и используемого при испытаниях программного обеспечения;

- увязку эталонов испытательной лаборатории с национальными или международными эталонами;

- использование утвержденных стандартных образцов и признанных национальных или международных типовых методов и процедур; обработку и оформление результатов испытаний.

По существу это почти полный набор требований по обеспечению единства измерений при проведении испытаний, применяемых при оценке соответствия.

Выполнение этих условий дает основания для заключения соглашений о взаимном признании результатов испытаний практически на любом уровне: между испытательными лабораториями; между системами испытательных лабораторий, т.е. между системами аккредитации; между правительственными органами.

Вопросы метрологического обеспечения подтверждения соответствия являются предметом постоянной и детальной проработки, начиная с процедуры установления технической компетентности испытательных лабораторий при их аккредитации, поскольку испытательные и измерительные лаборатории являются центральным звеном получения достоверных результатов сертификационных испытаний.

Достоверность определения показателей качества продукции, подлежащих подтверждению, в первую очередь, зависит от уровня **метрологического обеспечения** испытаний, предусматривающего:

- наличие метрологически обоснованных требований к точности результатов испытаний;

- наличие документов, регламентирующих методики испытаний и оценки их результатов, которые должны соответствовать требованиям Государственной системы обеспечения единства измерений;

- наличие системы обеспечения единства измерений;

– наличие всех необходимых средств измерений, предусмотренных методиками испытаний и имеющих действующие клейма или свидетельства об их поверке (калибровке);

– наличие системы контроля влияния окружающих условий на результаты измерений.

Если вспомнить, что «система качества» – это совокупность организационной структуры, ответственности, процедур, процессов и ресурсов, обеспечивающих осуществление общего руководства качеством, а «руководство по качеству» – документ, устанавливающий политику в области качества, систему качества и практику деятельности в области качества конкретной организации, то в число основных положений, изложенных в нормативных документах и являющихся объектом проверки при сертификации систем качества, входят многие параметры и объекты. К ним относятся: средства испытаний и измерений, а также вспомогательные устройства; порядок подготовки к проведению испытаний и измерений; порядок проведения испытаний и измерений; правила обработки результатов испытаний и измерений; правила оформления результатов испытаний и измерений; допустимые погрешности результатов измерений и точности результатов испытаний.

Результаты лабораторных испытаний излагаются в протоколе, где полученное значение параметра (показателя) испытуемого объекта выражается в соответствующих единицах измерений, приводится регламентированное значение и допуск на параметр (показатель) со ссылкой на соответствующий нормативный документ, использованный метод испытаний (измерений) для определения данного параметра. Ясно, что достоверный (правильный в метрологическом смысле) результат при наличии сертифицированной системы качества, соответствующей международно принятым критериям и процедурам, может послужить основанием для признания сертификата. Это в свою очередь способствует признанию компетентности органов по сертификации, заключению соглашения между органами по сертификации, заключению соглашений между национальными органами, ответственными за признание органов по сертификации, назначению органов по сертификации для выполнения функций, установленных правительствами стран на основе действующего законодательства.

2.6 Метрологическая служба предприятия и обеспечение качества

В условиях рыночной экономики производимая продукция должна отличаться высокими показателями качества. Чтобы быть

конкурентоспособными и вести успешную экономическую деятельность, предприятиям необходимо применять высокоэффективные и результативные системы качества. Использование таких систем должно вести к постоянному улучшению качества и повышению удовлетворенности потребителей. Система качества может быть эффективной только при условии, когда она функционирует одновременно и в тесном взаимодействии со всеми подразделениями предприятия, влияющими на качество продукции.

Важнейшим звеном обеспечения качества на предприятии является **метрологическая служба**. Управление качеством невозможно без метрологического обеспечения измерений, которое отличается уникальными возможностями получения количественной информации о материальных и энергетических ресурсах, качестве материалов и сырья, о состоянии окружающей среды, о безопасности и охране здоровья людей и, соответственно, о качестве процессов и продукции.

По определению метрологическое обеспечение измерений - деятельность метрологических служб, направленная на:

- создание в стране необходимых эталонов, образцовых и рабочих средств измерений; правильный их выбор и применение;
- разработку и применение метрологических правил и норм;
- выполнение других метрологических работ, необходимых для обеспечения требуемого качества измерения на рабочем месте, предприятии, в министерстве (ведомстве), народном хозяйстве.

Задача метрологического обеспечения измерений на предприятии возложена на его метрологическую службу. Чтобы определить роль метрологической службы в системе качества предприятия, необходимо представить его деятельность в современной концепции всеобщего управления качеством.

Всеобщее управление качеством (Total Quality Management – TQM) – концепция, предусматривающая всестороннее целенаправленное и хорошо скоординированное применение систем и методов управления качеством во всех сферах деятельности – от исследований и разработок до послепродажного обслуживания при участии руководства и служащих всех уровней и при рациональном использовании технических возможностей. В системе качества предприятия на метрологическую службу, в первую очередь, возложена ответственность за управление контрольным, измерительным и испытательным оборудованием.

Внедрение на предприятиях и в организациях систем менеджмента качества является хорошим инструментом для достижения главной цели фирм в рыночных условиях – удовлетворения потребностей общества,

что является первостепенным принципом всеобщего управления качеством. Система качества охватывает весь жизненный цикл продукции, называемый «петлей качества».

Метрологическая служба предприятия вносит свой вклад в качество продукции на всех стадиях ее жизненного цикла, и на каждой из этих стадий она проводит работы по метрологическому обеспечению измерений.

При разработке системы качества необходимо все элементы системы качества по ИСО 9001 интерпретировать применительно к продукции метрологической службы. ***Под продукцией метрологической службы*** можно понимать следующее:

- результаты измерений;
- результаты проверок и калибровок средств измерений и контроля;
- результаты аттестации испытательного оборудования;
- результаты анализа измерений и измерительных систем;
- результаты метрологической экспертизы технической документации;
- аттестованные методики выполнения измерений;
- отчеты о проведении метрологического контроля и надзора и т.п.

Основным документом метрологической службы предприятия по реализации управления качеством является «Руководство по качеству метрологической службы». В Руководстве излагается политика в области качества метрологического обеспечения измерений, описывается система качества метрологической службы предприятия, по каждому элементу системы качества устанавливаются цели деятельности, область применения, ответственные лица за элементы системы качества, описывается основная деятельность по управлению элементами. Также должны быть приведены ссылки на документированные процедуры системы качества, представлена организационная структура метрологической службы, матрица распределения ответственности, структура документации системы качества Метрологической службы предприятия. Таким образом, система качества должна быть документально оформлена в виде Руководства по качеству и ряда других необходимых документов.

Структура документации системы качества может быть представлена в виде двойной пирамиды, где верхний уровень относится непосредственно к системе качества метрологической службы, а нижний уровень - к системе качества предприятия в целом.

Целесообразно разработать для метрологической службы матрицу распределения ответственности. Необходимо строго определить права и обязанности всех должностных лиц в соответствии с их должностными инструкциями. Этот механизм, несмотря на простоту его действия, позволяет проанализировать объем работ подразделений, очень четко установить их взаимодействие, распределить права и обязанности, исключить лишний параллелизм в деятельности, сосредоточить основное внимание руководителей на приоритетах.

Необходимой деятельностью в рамках управления качеством является постоянное и планомерное совершенствование качества. Метрологическая деятельность на предприятии создает информационную базу обеспечения качества и позволяет получить количественную измерительную информацию об измеряемых и контролируемых параметрах, позволяет обеспечить автоматизацию производства, добиться стабилизации качества процессов и продукции. Современная концепция управления качеством предлагает дополнительный элемент оценки эффективности ее деятельности, а проведение аудита по элементам системы качества позволяет выявить несоответствия требованиям действующих стандартов.

Вопросы для контроля и самоконтроля

1. Что такое качество продукции?
2. Что представляет собой система качества и каковы ее основные элементы?
3. Что такое «политика в области качества»?
4. Каково должно быть содержание программы качества?
5. Каковы основные виды деятельности на всех этапах жизненного цикла продукции?
6. Каковы основные группы показателей качества продукции и методы их определения?
7. В чем отличие испытаний от контроля?
8. Каковы основные виды деятельности метрологической службы предприятия?

ГЛАВА 3 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО

Любое производство, включая фармацевтическое или биотехнологическое, начинается со строительства. Однако прежде, чем что-то строить, необходимо обосновать необходимость его строительства и дальнейшего использования по назначению. Этот этап имеет название «технико-экономическое обоснование», который должен быть документально оформлен.

Изложение технико-экономического обоснования фармацевтического или биотехнологического производства, т.е. производства лекарственных средств, как правило, состоит из следующих разделов:

Итоговый обзор

Подоплека и основная идея проекта

Анализ рынка и стратегия маркетинга

Сырье и материалы

Местоположение, участок и экологическая оценка

Техника и технология

Организация и накладные расходы

Трудовые ресурсы

План осуществления проекта и подготовка смет

Финансовая экспертиза

Основные этапы оформления отдельных разделов технико-экономического обоснования, изложенные в виде рекомендаций и советов, представлены ниже. Эти рекомендации составлены с учетом подробного описания в работах В.В. Береговых и А.П. Мешковского [1] и плана составления и оформления технико-экономического обоснования любого предприятия, а также вопросов финансирования производства.

3.1 Итоговый обзор

В этом разделе сводятся воедино все основные сведения, выводы и рекомендации по важнейшим аспектам технико-экономического обоснования. Они должны иметь ту же структуру, что и основная часть отчета по технико-экономическому обоснованию.

Учредители или инициаторы проекта

Указать имена и адреса учредителей или инициаторов, их финансовые возможности, их роль в проекте. Дополнительно указать тип деятельности в прошлом и настоящем и другую информацию.

История проекта

Описать историческое развитие проекта, проведенные исследования, а также выводы и решения.

Стоимость подготовительных и связанных с проектом исследований

Изучение инвестиционных возможностей; предварительное обоснование; вспомогательные исследования; затраты и гонорары.

3.2 Подоплека и основная идея проекта

Описание идеи проекта

Перечислить основные параметры проекта, используемые в качестве руководящих принципов при подготовке обоснования: продукция и номенклатура изделий, мощность завода, местоположение завода, ориентация проекта на рынок или сырьевые материалы, календарный план реализации проекта и т.д. Задачи проекта и описание стратегии проекта.

Обрисовать политику правительства в области экономики, промышленности, финансов, социальной сферы и других областях, имеющих отношение к проекту. Указать охватываемые проектом отрасли и подотрасли экономики.

Учредители или инициаторы проекта

Указать имена и адреса учредителей или инициаторов, их финансовые возможности, их роль в проекте.

Дополнительно указать тип деятельности в прошлом и настоящем, привести другую информацию.

История проекта

Описать историческое развитие проекта (даты наиболее важных событий в истории проекта); проведенные исследования (заголовок, автор, дата завершения, заказчик); а также выводы и решения, принятые на основании вышеуказанных исследований, которые будут

использованы в обосновании. Привести пояснения, почему проект до сих пор не был осуществлен.

Стоимость подготовительных и связанных с проектом исследований при условии, что они являются составной частью проектных затрат на этапе до начала производства, т.е., что они будут финансироваться за счет проекта, а не за счет третьих сторон.

Доинвестиционные исследования: изучение инвестиционных возможностей; предварительное обоснование; вспомогательные исследования; гонорары экспертов, консультантов, затраты на конструкторско-проектировочные работы.

Подготовительные исследования: обследование участков, обмер работ, например, определение требуемого количества строительных материалов, другие исследования и испытания.

3.3 Анализ рынка и стратегия маркетинга

Анализ рынка

Анализ рынка – ключевой шаг в определении объема инвестиционно-производственной программы, мощности завода, необходимой технологии и, в большинстве случаев, выбора местоположения проекта.

Первый шаг – детальная оценка реального объема рынка и рыночного потенциала. Второй шаг – перспективное планирование будущего объема рынка и определение доли рынка, которую может занять проект. Определение доли целевого рынка является основой перспективной оценки объема продаж и, следовательно, производственной программы, мощности завода и рассчитанных на их основании потребностей в материалах, рабочей силе, инвестициях и т.д.

Имеющиеся данные и альтернативные методы перспективного планирования

Перечислить и описать данные, необходимые для анализа рынка. Перечислить и описать возможные альтернативные методы оценки данных и определения текущего и будущего спроса. Выбрать метод оценки данных и обосновать его. Подробно изложить методы оценки данных и определения уровня спроса, которые будут использоваться в рассматриваемом проекте.

Определение размера рынка для продукции (побочных продуктов)

Провести оценку данных и представить окончательные результаты, указав следующее:

- размер и структура текущего платежеспособного спроса (в целом и по сегментам);
- выбранные целевые рынки;
- тип и острота конкуренции; основные конкуренты и занимаемые ими доли рынка: характеристики основных конкурентов и их стратегий маркетинга, оценка внедрения продукции на рынок;
- перспективная оценка рыночного спроса (в целом и по сегментам) в течение всего срока осуществлений проекта.

План продаж

Описать данные, необходимые в дополнение к результатам анализа рынка, возможные альтернативы планов продаж, и выбранный план продаж, обосновав выбор.

Изложить план продаж, используя таблицы, диаграммы и картограммы для отражения динамики продаж в течение всего срока существования проекта.

Стратегия маркетинга

Изложить возможные стратегии маркетинга. Подробно описать окончательно выбранную стратегию маркетинга, обосновав ее выбор, включая такие элементы, как:

- продукция и политика в области продукции (номенклатура изделий);
- образование цены продукции (структура цен);
- меры по продвижению продукции до начала производства и на стадии производства (структура информации);
- организация сбыта и продаж (структура сбыта).

Оценка дохода от продаж

Оценить годовой доход от продаж на основании плана продаж и стратегии маркетинга.

Оценка затрат на продажу и сбыт продукции (затраты на маркетинг)

Оценить затраты на продажу и сбыт продукции.

Производственная программа и мощность завода

Когда перспективная оценка объема продаж готова, следует приступить к подготовке производственной программы с указанием различных видов производственной деятельности и их сроков. Выбор технологии оказывает непосредственное влияние на процесс производства и мощность завода. Следовательно, производственную программу следует составлять с учетом всех технологических альтернатив. Подготовка производственной программы и определение мощности завода рассматриваются ниже в разделе «Техника и технология».

3.4 Сырье и материалы

Существует тесная связь между определением потребностей в поставках и другими стадиями формулирования проекта, например, определением мощности завода, его местоположения, выбором технологии и оборудования, т.к. они неизбежно взаимодействуют друг с другом. Основой для выбора сырья и материалов является анализ спроса, конкретная технология, производственная программа и мощность завода, определяемая на их основе. Технико-экономическое обоснование должно отражать следующие аспекты, относящиеся к потребностям в сырье и материалах:

Характеристики сырья и материалов

Сырье и материалы следует разбить на следующие категории:

- сырье (необработанное и полуфабрикаты);
- прошедшие обработку производственные материалы (промежуточные продукты);
- фабрикаты (компоненты);
- вспомогательные материалы;
- вспомогательные производственные материалы;
- коммунальные услуги;
- запчасти.

Имеющиеся данные и возможные альтернативы

Описать данные, на основе которых проводится выбор сырья и материалов

Перечислить все необходимые виды сырья и материалов, указывая:

- требования к качеству;
- имеющееся количество;

- источники поставки (местные или импорт);
- наличие (календарный план), цену за единицу.

Описать выбранное сырье и материалы, обосновав выбор.

Очень важно обеспечить постоянные поставки сырья по проекту. Поэтому в технико-экономическом обосновании должны быть указаны альтернативные источники сырья на случай, если поставки от выбранных поставщиков прекратятся.

План поставок

Описать данные, на основе которых составляется план поставок. Составить план поставок, указать возможные альтернативы. При подготовке плана поставок следует принять во внимание следующее:

- производственную программу;
- наличие материалов;
- характеристики материалов;
- технологию и оборудование;
- потери сырья в процессе транспортировки и хранения;
- потери полуфабрикатов и готовой продукции в процессе переработки, распределения и хранения;
- замены при гарантийном обслуживании, местные условия.

Выбор плана поставок

Описать план поставок, указав для каждого вида поставок: поставляемое количество; источники поставок; график поставок; способ складирования и емкость хранилищ (при необходимости).

Оценка затрат на сырье и материалы

Оценить годовые расходы на сырье и материалы:

- сырье;
- прошедшие обработку производственные материалы фабрикаты (компоненты);
- вспомогательные материалы;
- вспомогательные производственные материалы;
- инженерные коммуникации (водоснабжение, энергоснабжение, топливо, т.д.);
- запчасти.

3.5 Местоположение, участок и экологическая оценка

Следует определить местоположение рассматриваемого промышленного проекта и подходящий для него участок. Местоположение выбирается в пределах довольно обширной географической территории, рассматриваются несколько альтернативных участков. После выбора участка проводится исследование воздействия строительства и эксплуатации промышленного предприятия на окружающую среду.

Местоположение

Описать основные требования к местоположению предприятия. Перечислить возможные местоположения, описать и обозначить их на картах соответствующего масштаба.

Описать выбранное местоположение, указав: географическое положение; область; город.

При выборе местоположения следует принять во внимание следующие аспекты:

- государственная политика;
- ориентация на сырье или на рынок;
- местные условия: физическая и социально-экономическая инфраструктура;
- климат;
- участок и особенности местности;
- транспортные мощности (в отношении сырья и готовой продукции);
- расстояние до рынков;
- водоснабжение, удаление отходов;
- квалифицированная рабочая сила, финансовые и правовые нормы;
- строительные, монтажные и ремонтные объекты, условия жизни.

Участок

Перечислить имеющиеся данные и возможные альтернативные участки, описать их и обозначить их на картах соответствующего масштаба.

Подробно описать выбранный участок, указав местоположение (город, улицу и т.д.), географические и геодезические условия; на картах соответствующего масштаба обозначить ориентацию границы,

примыкающие участки контуров, дороги и другие средства сообщения; места подключения инженерных коммуникаций и следующую точку привязки; существующие препятствия и подземные сооружения; существующие полосы отчуждения, права провода коммуникаций по чужой территории и т.д.

При выборе участка для размещения предприятия принять во внимание стоимость земельного участка; местные условия; физическую и социально-экономическую инфраструктуру; государственную политику в сравнении с частными интересами; особенности и условия участка, подготовку и разработку участка.

Оценка соответствующих затрат

Указать объем инвестиций, включая земельный участок, налоги, оплату юридических услуг и судебных расходов, выплаты соседям, полосы отчуждения (одноразовые выплаты).

Оценить производственные затраты, такие как годовые выплаты за полосы отчуждения; право проведения коммуникаций по чужой территории, аренду.

Воздействие на окружающую среду

Инвестиционное исследование должно включать в себя тщательный и реалистичный анализ воздействия инвестиционного проекта на окружающую среду. Такое воздействие часто имеет первостепенное значение для осуществления проекта с социально-экономической, финансовой и технической точек зрения. Необходимо обеспечить соблюдение местных норм и предписаний. Такой анализ должен охватывать следующее:

- отслеживание возможных воздействий на окружающую среду; тип используемых технологических процессов; размеры предприятия; виды отходов и предлагаемые способы их удаления (с точки зрения качества и количества);

- определение приемников для отходов, воздействующих на окружающую среду; район, в котором будет размещаться проект; приемник(и) сточных вод; удаление твердых отходов; удаление дымовых газов;

- анализ воздействий на окружающую среду, указав способность окружающей среды поглощать отходы и влияние долговременных воздействий на население, фауну и флору;

- анализ необходимых (предлагаемых, рекомендуемых) мер по уменьшению воздействия на окружающую среду и их стоимости.

Следует описать влияние правильного ведения «домашнего хозяйства» и ресурсосбережения, влияние рециркуляции и повторного использования ресурсов, возможные изменения технологического процесса.

3.6 Техника и технология

План продаж, основанный на анализе рынка и стратегии маркетинга, позволяет разработать производственную программу. При ее подготовке следует принять во внимание технологии и ноу-хау, которые будут использованы в проекте. Следующий шаг – определение мощности предприятия, исходя из альтернативных уровней перспективных продаж, объема инвестиций и поступлений от продаж, а также технологии и экологии окружающей среды.

Производственная программа

Описать данные, использованные для составления производственной программы.

Описать альтернативы производственной программы.

При подготовке производственной программы принять в расчет ожидаемый объем продаж, оптимальный объем товарно-материальных ценностей в виде готовой продукции, параметры мощности предприятия, послепродажные требования, запасы, обусловленные производственными причинами.

Разработка производственной программы

Описать производственную программу по каждому виду продукции, включающую следующее:

- спецификация качества;
- годовой объем производства;
- календарные производственные планы (запуск, пробный пуск, производство на начальной стадии и на стадии работы на полную мощность);
- календарные планы техобслуживания и ремонта.

Мощность завода

Описать данные, необходимые для определения мощности предприятия (нормальной достижимой и номинальной максимальной).

Перечислить другие возможные уровни мощности предприятия.

Определение нормальной достижимой мощности предприятия

Описать номинальную максимальную мощность предприятия. Эти данные можно получить от поставщиков заводского оборудования.

Выбрать и описать нормальную достижимую мощность предприятия. Обосновать выбор.

Выбор нормальной достижимой мощности зависит от: параметров производственной программы, параметров минимального целесообразного размера оборудования.

Мощность предприятия определяется исходя из нормальной достижимой мощности всего предприятия и основных отделов (полуфабрикатов).

Технология

Описать данные, относящиеся к используемой технологии.

Описать альтернативные технологии.

Выбор технологии

Выбрать технологию и обосновать выбор.

При выборе технологии следует принять во внимание следующее:

- потребности рынка и потребности в сырье и материалах;
- производственную программу и мощность предприятия;
- природу необходимых технологий, т.е. трудовые затраты в сравнении с капиталоемкостью;
- поглощательную способность технологии;
- источники технологии;
- способы приобретения: лицензирование, покупка, создание совместного предприятия;
- социальное, экономическое и экологическое воздействие;
- местные нормы, например, национальные стандарты;
- стоимость технологии.

Описать выбранную технологию, указав тип, источник, спецификации и т.д. Эту информацию можно получить у выбранных поставщиков заводских механизмов и оборудования.

Оценка стоимости технологии

Указать объем инвестиций на следующие цели:

- технология (затраты на ноу-хау, которые выплачиваются единовременно);

- затраты на утверждение соответствия национальным и производственным стандартам и т.д.;
- производственные затраты;
- ежегодные выплаты роялти, рассчитываемые, например, на основе дохода от продаж.
- фиксированные выплаты роялти.

Оборудование

Оборудование можно разделить на производственное, вспомогательное и обслуживающее оборудование, запчасти и инструменты.

Описать данные, необходимые для конструирования оборудования.

Перечислить необходимое оборудование и его возможные варианты.

Дать описание выбранного оборудования с указанием его спецификации, мощности, источников и т.д. Обосновать выбор.

Провести оценку затрат на производственное оборудование, вспомогательное оборудование, обслуживающее оборудование, основной резерв запчастей, быстроизнашиваемых частей и инструментов.

Имеющиеся данные и возможные альтернативы

Указать данные, необходимые для составления планировки проекта, в том числе:

- производственная программа;
- план поставок;
- технология;
- оборудование;
- гражданское строительство;
- местные условия.

Подготовить и описать альтернативные схемы планировки проекта.

Разработать подходящую планировку и мотивировать выбор.

Представить выбранную планировку в виде соответствующих чертежей.

В гражданском строительстве можно выделить следующие аспекты: подготовка и разработка участка, производственные и другие сооружения, коммуникации, транспорт, выбросы в атмосферу, сброс сточных вод, внутризаводские дороги, ограждение, обеспечение безопасности и другие объекты и потребности предприятия.

Описать данные по гражданскому строительству.

Перечислить работы по гражданскому строительству и возможные альтернативы.

Привести планировку завода.

Оценить наличие и качество строительных материалов, рабочей силы, а также технические требования к эксплуатации предприятия.

3.7 Организация и накладные расходы

Организация проекта и организационное планирование тесно связаны и, следовательно, должны проводиться вместе в виде последовательности операций с обратной связью. Организационное планирование имеет большое значение для обеспечения координации и контроля за любым вкладом в проект. Проектирование организационной структуры может вестись по функциональному принципу (управление, маркетинг, закупки, производство и т.д.); по производственному принципу или по отдельным видам продукции; по географическому принципу или по отдельным рынкам. Организационное планирование используется для структурирования инвестиций и производственных затрат и для определения затрат по соответствующим организационным единицам.

Организационное планирование

Организационная структура в значительной степени зависит от размера и типа компании и от проводимой ею стратегии и политики.

Следует обсудить приемлемые для предприятия организационные структуры с учетом социальной среды и технических нужд; выбрать из них организационную структуру предприятия; обосновать выбор; подготовить схему организационной структуры предприятия.

Накладные расходы

Выделение в предприятии одной или нескольких производственных единиц и обслуживающих (административных) единиц или выделение затратных центров необходимо для оценки и распределения накладных расходов. Затраты, которые нельзя отнести к конкретной продукции, учитываются как накладные расходы (косвенные издержки) и покрываются соответствующими производственными единицами на справедливой основе. Для этого следует описать разделение предприятия на производственные, обслуживающие, административные и другие затратные центры; определить и перечислить статьи накладных расходов и разбить их на

заводские накладные расходы, административные накладные расходы, амортизацию, финансовые издержки.

3.8 Трудовые ресурсы

Потребности рассматриваемого проекта в рабочей силе для различных уровней управления, производства и других видов деятельности следует оценивать вместе с потребностями в подготовке различных этапов проекта. Подготовка очень важна, поэтому ей следует уделить должное внимание.

Рабочая сила

Описать данные, необходимые для определения потребности в рабочей силе.

Подготовить штатное расписание, учитывая схему организационной структуры предприятия, стратегии и задачи управления при эксплуатации предприятия, требования к профессиональному уровню и уровню подготовки рабочей силы, наличие местной или иностранной рабочей силы, действующее трудовое законодательство.

Выбор рабочей силы

Выбрать и описать штатное расписание для рабочей силы. Обосновать выбор и показать структуру (организацию).

Подготовить подробное штатное расписание с учетом подразделения на занятую в производстве рабочую силу и не занятую, например, административные работники.

Оценить годовые затраты на рабочую силу при работе предприятия на нормальной достижимой мощности с разделением на стоимость занятой в производстве рабочей силы (переменная величина) и стоимость не занятой в производстве рабочей силы (постоянная величина).

Персонал

Описать данные, необходимые для определения потребности в персонале.

Подготовить штатное расписание для персонала, учитывая организационную структуру предприятия; стратегии и задачи управления при эксплуатации предприятия, маркетинге продукции;

требования к профессиональному уровню и уровню подготовки персонала; наличие местного или иностранного персонала.

Необходимо продумать, потребуется ли в ходе осуществления проекта привлечение иностранных специалистов (по крайней мере, на первые один - два года), и обратить внимание на наличие такого персонала. Важный аспект – связанные с этим затраты. Другой важный аспект – сроки привлечения рабочей силы и персонала. Несколько ключевых специалистов следует привлечь в самом начале работы над проектом, чтобы дать им возможность пройти обширную подготовку и отслеживать весь ход осуществления проекта.

Выбор персонала

Выбрать и подробно описать штатное расписание для персонала. Обосновать выбор.

Оценить годовые затраты на местный и иностранный персонал.

3.9 Планирование осуществления проекта и подготовка смет

Стадия осуществления проекта охватывает период от принятия решения об инвестициях до начала промышленного производства и включает в себя ряд этапов, от ведения переговоров и заключения контрактов, проектирования завода до строительства и запуска. Без тщательного планирования эта стадия может затянуться настолько, что потенциальная рентабельность проекта окажется под угрозой. Следовательно, основная цель планирования реализации проекта заключается в определении финансовых аспектов стадии осуществления проекта с тем, чтобы обеспечить достаточное финансирование для удержания проекта на плаву до начала производства и в дальнейшем. На выбор метода финансирования (собственные или заемные средства), а также на финансовые последствия задержки инвестиций, следует обратить особое внимание. На стадии реализации проекта одновременно осуществляются несколько взаимосвязанных видов инвестиционной деятельности, имеющих различные финансовые последствия. Для соизмерения таких последствий следует разработать оптимальную программу и календарный план осуществления проекта и включить их в технико-экономическое обоснование.

Имеющиеся данные и виды деятельности

При разработке программы осуществления проекта следует принять во внимание следующие аспекты:

- создание руководства по осуществлению проекта;
- организация финансирования, покупка земельного участка;
- контроль и координация работ, испытаний и сдачи оборудования и объектов гражданского строительства;
- создание администрации, найм и подготовка персонала и рабочей силы, организация поставок;
- организация маркетинга;
- установление контактов с органами власти в целях своевременного утверждения лицензий, контрактов, вопросов предварительных и капитальных затрат.

Главный подрядчик (поставщик) обычно предоставляет программы и календарные графики осуществления проекта: организация поставки технологии, подробная разработка оборудования, подробное планирование работ по гражданскому строительству, сроки строительства.

Программа и календарный план осуществления проекта

Следует разработать программу и календарный план осуществления проекта, перечислить виды деятельности и показать их последовательность на гистограммах или сетевых диаграммах.

Оценка затрат на осуществление проекта

Инвестиции в земельный участок, технологии, гражданское строительство, завод и оборудование и производственные издержки (материалы, рабочая сила и накладные расходы) рассматривались выше. Все составляющие затрат должны быть собраны воедино с целью определения сроков платежей. Основой для определения сроков послужит выбранная программа осуществления проекта.

3.10 Финансовая экспертиза

Финансовый анализ

Когда разработка всех вышеперечисленных элементов технико-экономического обоснования закончена, наступает время сделать следующий шаг – рассчитать суммарный объем инвестиций и годовые производственные издержки. Подготовка данного раздела проводится с учетом расчетов суммарного объема инвестиций путем сложения всех инвестиционных составляющих, касающихся следующих элементов проекта:

- земельный участок и подготовка участка;

- сооружения и гражданское строительство;
- заводские механизмы и оборудование;
- вспомогательное и служебное заводское оборудование;
- привлеченные основные средства;
- капитальные затраты на стадии до начала производства;
- потребность в чистом оборотном капитале.

В итоге получается суммарный объем инвестиций.

Финансирование проекта

Описать и обосновать предполагаемые или реальные источники финансирования.

Рассчитать годовые финансовые издержки.

Описать воздействие стоимости финансирования и обслуживания долга на проектное предложение.

Описать коэффициенты финансовой структуры, т.е. соотношение собственного и заемного капитала.

Суммарная себестоимость реализованной продукции

Рассчитать общую себестоимость реализованной продукции путем сложения всех затратных составляющих. Свести воедино все накладные расходы и включить их в виде отдельного перечня в общую себестоимость реализованной продукции. Оценить себестоимость реализованной продукции на годовой основе в соответствии с предполагаемым уровнем загрузки мощностей предприятия в течение первых лет эксплуатации и в последующем. Оценить себестоимость единицы продукции.

Финансовая отчетность

Подготовить планы движения денежных средств в виде таблиц, отчеты о прибыли и бухгалтерские балансы на весь срок существования проекта.

Рассчитать индикаторы коммерческой рентабельности (срок окупаемости, текущая дисконтированная стоимость, внутренняя норма рентабельности).

Провести анализ безубыточности, выражая точки равновесия в виде поступлений от продаж, физических единиц произведенной продукции и уровня загрузки мощностей.

Провести анализ чувствительности, т.е. воздействие изменений в цене продажи, переменных и постоянных производственных затратах и

объеме инвестиций на финансовую жизнеспособность проекта. Указать главные факторы риска и вероятность их наступления.

Четко указать, в какой мере проект подвержен воздействию факторов неопределенности. В какой мере можно рассматривать проект в качестве безопасного объекта для инвестиций.

Представить финансовые коэффициенты.

Проведение технико-экономического обоснования

После того как четко определен объем предполагаемых инвестиций, проводится полновесное технико-экономическое обоснование. Основная цель такого обоснования – предоставить доказательства технической и экономической целесообразности проекта. В обосновании должна содержаться достаточная информация для того, чтобы компания, намеревающаяся сделать капиталовложения в проект и другие возможные финансовые институты могли принять решение об инвестициях и финансировании. Технико-экономическое обоснование, следовательно, само по себе не цель, а средство, позволяющее организаторам проекта и финансовым институтам вынести суждение о том, следует ли им продолжать заниматься проектом. Так как технико-экономическое обоснование является основой для принятия решений, то очевидно, что его качество имеет первостепенную важность. И это качество явным образом связано с качеством исходных данных и их анализом.

Подготовка технико-экономического обоснования – нелегкая задача, которая требует значительного мастерства. Обычно у организатора проекта или у занимающейся проектом компании отсутствуют необходимые знания и опыт, и в таком случае привлекаются внешние эксперты. Лучше, если над технико-экономическим обоснованием работает группа специалистов, каждый из которых обладает необходимой квалификацией, добросовестен и разбирается как в технических, так и в коммерческих аспектах. Для решения некоторых конкретных задач, например, связанных с местоположением проекта и строительством сооружений, возможно, потребуется кратковременное привлечение внешних консультантов.

Проведение технико-экономического обоснования – дорогостоящая задача, требующая значительных временных затрат. Однако, учитывая его важность, попытки сэкономить средства, поручив проведение обоснования специалистам с более низким уровнем квалификации, выглядят, по меньшей мере, глупо. С другой стороны, тщательно составленное технико-экономическое обоснование поможет инвесторам сэкономить значительное количество средств. Можно сказать, что если

компания не может позволить себе проведение тщательного технико-экономического обоснования, то она явно не может позволить себе инвестиции в большой проект. Стоимость обоснования зависит от: размера и сложности проекта, наличия данных, гонораров местным или иностранным специалистам. Можно сказать, что на практике стоимость технико-экономического обоснования обычно составляет 0,5 – 1 % от общего объема инвестиций.

Оценка технико-экономического обоснования

После завершения работы над технико-экономическим обоснованием оно рассматривается организаторами проекта и финансовыми институтами. Даже если обоснование было тщательно подготовлено компетентной командой специалистов, именно организаторам проекта и банкам предстоит решать, удовлетворены ли они его содержанием.

Нельзя ожидать, что перспективная оценка затрат, прибыли, движения средств и т.д. совпадет с реальностью до мельчайших подробностей. Поэтому очень важно четко указать все допущения, сделанные в ходе разработки технико-экономического обоснования, и обосновать их. При рассмотрении технико-экономического обоснования обсуждение допущений окажется гораздо более продуктивным, чем обсуждение конкретных цифр.

Часть информации, необходимой для разработки технико-экономического обоснования, поступает от его организаторов; это особенно касается информации о рынках и ожидаемых объемах продаж. Естественно, что эти предприниматели оптимистично настроены по отношению к проекту, что отражается в цифрах и другой предоставляемой ими информации. Поэтому очень важно, чтобы группа специалистов, разрабатывающих технико-экономическое обоснование, обладала достаточными знаниями и здравомыслием, чтобы прореагировать на любые сверхоптимистичные цифры. В технико-экономическом обосновании должны быть четко указаны случаи, когда группа специалистов не согласна с предоставленными организаторами проекта цифрами, и почему. В конце концов, принятие сверхоптимистичных цифр никому не принесет пользы.

Но основная часть информации поступает от других, внешних источников, т.е. поставщиков и строительных компаний. Поставщики могут заняться данными по сырьевым материалам, заводским механизмам и оборудованию и т.д. Строительные компании являются перспективными поставщиками работ по строительству зданий, объектов гражданского строительства и т.д. В этом случае важно, чтобы

команда разработчиков технико-экономического обоснования могла правильно оценить поступающую от внешних источников информацию.

Кроме того, в обосновании должно быть указано, как и откуда были получены конкретные цифры и другая информация. При оценке надежности цифр полезно знать, основаны ли они, например, на существующих статистических данных, на данных, полученных от внешних источников, на результатах предыдущих отчетов, или на результатах собственных исследований, проведенных за рабочим столом или в реальных условиях (в последнем случае следует пояснить использованные процедуры).

Извлеченные уроки

Урок, который можно извлечь из предыдущих исследований, заключается в том, что каждый проект уникален. Модель, прекрасно зарекомендовавшая себя при работе над конкретным проектом в определенной стране, в определенный момент времени, может служить прекрасным практическим примером, но вряд ли может быть непосредственно использована в качестве шаблона для других проектов. Так как проектное финансирование организуется с учетом особенностей каждого отдельного проекта и потребность в тщательно разработанной правовой и финансовой структуре обуславливает привлечение юридических и финансовых консультантов, то команда разработчиков технико-экономического обоснования должна иметь соответствующую компетенцию и опыт работы в данной отрасли.

Большинство проблем возникает в нескольких определенных областях, которые рассмотрены ниже.

Международные финансовые институты обнаружили, что «проблемные проекты» обычно сталкиваются со следующими проблемами:

- неопытное или не соответствующее требованиям руководство,
- проблемы с маркетингом,
- проблемы с рентабельностью, связанные с высокими производственными затратами и/или низкой ценой продажи,
- проникновение на рынок новых аналогов продукции, вызывающих проблемы со спросом,
- финансовые проблемы, изменение общей экономической среды.

Управленческие проблемы, также как и недостаточная покупательная способность – общие черты стран с низкими доходами населения. Поэтому возможность возникновения необходимости

привлечения иностранных управляющих должна рассматриваться в самом начале проекта.

Общий опыт финансовых институтов развития показывает, что промышленные планы часто хорошо работают в теории, но сталкиваются с проблемами на практике, когда в процесс осуществления вводится «человеческий фактор». Вообще говоря, успех проекта в основном объясняется величиной вклада человека, а не четкостью технических планов, учитывающих каждую деталь. Этот опыт означает, что аспекты руководства проектом и подготовки персонала заслуживают важной роли при проведении экспертизы.

Еще один важный вывод, вытекающий из опыта банков, заключается в том, что проекты оказываются успешными тогда, когда их организаторы особо заинтересованы в развитии проекта как с эксплуатационной, так и с финансовой точки зрения.

Планы и реальность часто не совпадают, особенно в том, что касается двух аспектов: финансовых результатов и способности к управлению. Поэтому при проведении экспертизы этим двум аспектам следует уделить должное внимание. Это отражается в анализе финансового риска и оценке способности к управлению. И можно еще раз напомнить о важности использования надежных исходных данных при разработке технико-экономического обоснования.

Итак, при проведении экспертизы особого внимания заслуживают следующие вопросы:

- готовность организаторов проекта взять на себя реальные риски;
- точность исследований рынка;
- точность оценки объема инвестиций и производственных затрат;
- наличие достаточного количества средств для финансирования непредвиденных расходов в случаях перерасхода средств или непредвиденного развития событий;
- компетентность управленческого персонала и организация его подготовки;
- потребность в иностранных специалистах.

Конкретные акценты расставляются с учетом особенностей каждого отдельного проекта.

3.11 Особенности фармацевтических проектов

Все, что было сказано выше о технико-экономических обоснованиях, в общем, относится и к фармацевтическим проектам. Однако существует ряд дополнительных аспектов, на которые нужно обратить внимание при подготовке фармацевтического проекта.

Продажа фармацевтических изделий

При продаже фармацевтических изделий, в отличие от большинства других продуктов, предпосылкой для выхода на рынок является регистрация продукта органами здравоохранения данной страны. Этим органам необходима всеобъемлющая документация по каждому виду продукции. После утверждения заявки на регистрацию выдается разрешение на сбыт продукции. Процедура утверждения занимает значительный период времени, что необходимо принять во внимание при календарном планировании проекта.

Требования нормативных документов

Фармацевтическая продукция жизненно важна для здоровья населения страны, поэтому множество стран ввело стандарты качества на товары, производимые и продаваемые на их территории.

Одни из наиболее важных стандартов, используемых сегодня в России, производственные стандарты и, конечно, национальные стандарты (ГОСТ и ГОСТ Р). В ходе разработки технико-экономического обоснования следует прояснить требования нормативных документов, а также технических регламентов (например, противопожарная защита, строительство зданий, охрана окружающей среды и т.д.) и рассмотреть их влияние на проект.

Например, используемое для производства сырье должно соответствовать принятым в стране стандартам качества. Иногда это означает, что необходимо использовать высококачественное сырье, предназначенное специально для медицинских целей. В ходе технико-экономического обоснования необходимо выяснить, имеется ли такое сырье на территории страны.

Например, при производстве внутривенных растворов требования к качеству относятся не только к используемым солям и сахарам, но и к полимерным материалам, используемым для производства пакетов, в которые упаковывается внутривенный раствор.

Для валютного баланса проекта очень важно, имеется ли сырье в стране или нет; существует большая разница между возможностью

закупать сырье на месте или необходимостью импортировать его и платить за него иностранную валюту.

Цена продукции

Как было упомянуто выше, фармацевтическая продукция важна для всего общества. Во многих странах правительство очень сильно вовлечено в эту сферу, оно не только выдает субсидии потребителям, но иногда и устанавливает цену на продукцию. Это означает, что независимо от изменения производственных издержек компания, которая занимается проектом, может увеличить цену продажи продукции только с разрешения правительства. Иногда правительство по политическим причинам отказывается давать такое разрешение, что может привести к резкому ухудшению ситуации с рентабельностью компании. Поэтому при расчете поступлений от продаж необходимо принять во внимание этот важный аспект - регулируется ли цена продажи государством.

3.12 Финансирование

Когда компания создана, для ведения дел нужен капитал. Могут потребоваться, например, производственные и административные помещения, установки, механизмы и транспортные средства. Все это можно либо купить, либо взять в аренду; в первом случае издержки представляют собой постоянные капиталовложения. Кроме того, требуются средства для финансирования производства от закупки сырья до сбыта готовой продукции, для выплаты зарплат и оплаты накладных расходов; такие средства называются рабочим (или оборотным) капиталом. При расширении предприятия требуются новые вливания постоянного и оборотного капитала. При необходимости замены основных средств потребуются дополнительные расходы. Они покрываются из прибыли за счет амортизационных отчислений в течение всего срока службы активов, но во время инфляции этих средств может оказаться недостаточно, и тогда потребуются новые вливания капитала.

Требуемый вид капитала

Капитал обычно подразделяется на краткосрочный, среднесрочный и долгосрочный. Между ними нет жестко установленных различий, но краткосрочным капиталом обычно считаются обязательства, подлежащие выплате в течение года, среднесрочным – в течение от одного до десяти лет, а все остальное рассматривается как

долгосрочный капитал. Сюда входит рисковый капитал акционеров, называемый «собственным капиталом» и долгосрочные займы, называемые привлеченным капиталом. Говоря в общем, потребность в оборотном капитале должна финансироваться за счет краткосрочного капитала, а постоянные капиталовложения в компанию должны представлять долгосрочный капитал. Среднесрочный капитал придает дополнительную гибкость и стабильность всей финансовой структуре. Если ожидается, что движение средств по проекту окажется достаточным, чтобы вернуть первоначальные вложения в течение нескольких лет, тогда можно использовать среднесрочное финансирование.

Долгосрочные средства

Виды финансирования, доступные компании, которая не зарегистрирована на фондовой бирже, в основном такие же, как и для зарегистрированной на бирже компании. Различие только в том, что незарегистрированная на бирже компания имеет доступ к гораздо более узкому кругу источников капитала, т.к. многие потенциальные кредиторы или акционеры не заинтересованы в некотируемых и, соответственно, нерыночных капиталовложениях.

В первую очередь компания будет опираться на постоянный капитал, вкладываемый инициаторами проекта, который дополняется банковскими займами. Капитал, обеспеченный инициаторами проекта, обычно представлен обыкновенными или привилегированными акциями. Обыкновенные акции представляют собой собственный, или рисковый, капитал компании. Владельцы таких акций имеют право на участие в доходах, т.е. на дивиденды. Таким образом, если компания процветает, ее обыкновенные акции могут вырасти в цене, но если дела идут плохо, акции могут обесцениться. Владельцы обыкновенных акций обычно имеют право контролировать деятельность компании путем голосования на общих собраниях. Привилегированные акции имеют те же обязательства, что и обыкновенные, но не имеют права голоса в том, что касается деятельности компании. В каком-то смысле привилегированные акции являются фиктивными акциями, представляют собой гибрид между займом и акциями. В бухгалтерском балансе они учитываются как обычные акции. В случае банкротства или ликвидации компании, расчеты с владельцами привилегированных акций проводятся после кредиторов, но до владельцев обыкновенных акций. Ставка дивиденда по привилегированным акциям обычно выше, чем процентная ставка по займам, что является отражением большей степени риска. Крупнейший недостаток привилегированных акций

заключается в том, что выплаты дивидендов по ним не вычитаются из налогов, в то время как процентные ставки вычитаются.

Но в надлежащий срок, если компания расширяется быстрее, чем растет ее нераспределенная прибыль, наступает время, когда инициаторы проекта не могут обеспечить необходимые средства. Если компания еще не достигла той стадии, когда возможен выпуск новых акций на свободный рынок, то можно найти одну или несколько организаций, способных предоставить дополнительный капитал (в виде акций или сочетания акций и заемного капитала) при условии выпуска новых акций в течение нескольких следующих лет, что даст таким учреждениям возможность при желании реализовать свои инвестиции. Такой вид инвестиций называют венчурным капиталом. Подобное финансирование предоставляется целым рядом организаций. Торговые банки тоже достаточно активно работают в этом направлении, а страховые компании, пенсионные фонды и другие организации могут принять участие в закрытом размещении ценных бумаг, если компания достаточно большая.

Среднесрочные средства

Сюда входит аренда, покупка в рассрочку, проектное финансирование и срочные займы. Аренда и покупка в рассрочку больше всего подходят для такого имущества, как транспортные средства, установки, механизмы и офисное оборудование. При аренде право собственности на имущество остается за арендодателем, хотя арендатор имеет право на пользование имуществом в течение определенного периода в обмен на регулярные арендные платежи. В строгом смысле слова это не заем, и его часто называют забалансовым финансированием, потому что пока его не нужно отражать в бухгалтерском балансе компании. Аренда, основанная на налоговых привилегиях, особенно привлекательна для компании, у которой на настоящее время нет обязательств по выплате налогов. При покупке в рассрочку цена покупки и проценты на нее выплачиваются по частям в течение определенного периода, в конце которого собственность на имущество переходит к покупателю. На этом виде деятельности специализируется множество финансовых домов.

Подобным образом, торговые банки и другие виды банков могут взять на себя организацию финансирования для конкретного проекта. Это особенно гибкий вид финансирования, который предполагает обращение к различным источникам финансирования в соответствии с требованиями к движению средств по конкретному проекту.

И, наконец, банки иногда выдают долгосрочные кредиты на срок от 5 до 10 лет. Срочный кредит можно получить от одного банка, или можно создать синдикат из ряда различных банков для выдачи синдицированного кредита. Займы могут выдаваться на условиях фиксированной процентной ставки, но чаще используется плавающая ставка, т.е. уровень фиксированной ставки устанавливается периодически по преобладающей на данный момент ставке. В последнем случае можно также организовать получение средств в разной валюте в разное время.

Краткосрочные средства

Сюда входят превышение остатка средств на банковском счете, банковские кредиты, банковские акцептные кредиты, переводные векселя, коммерческие кредиты, учет счетов-фактур и факторинг. Компании чаще всего используют превышение остатка средств на банковском счете и банковские кредиты. Они могут дополняться акцептными кредитами, когда банк берет на себя обязательства акцептовать подтвержденные переводные векселя до определенного лимита с тем, чтобы векселя можно было учесть по наилучшим ставкам. Векселя могут также использоваться в виде коммерческих кредитов, независимо от того, учитываются ли они банком или дисконтными домами или нет. Кроме того, покупатели и поставщики могут заключать различные соглашения о сроке кредита на оплату товаров. И, наконец, многие организации специализируются на учете счетов-фактур и факторинге. Учет счетов-фактур означает финансирование немедленного погашения задолженности по счету-фактуре, которая затем взыскивается факторинговой компанией на свой риск за определенную плату. Все эти методы имеют одну общую особенность: они финансируют довольно небольшие возобновляемые торговые сделки, но в совокупности они обеспечивают финансирование значительной доли средств предприятия на постоянной основе.

Финансирование экспортных поставок

Для оказания содействия экспортерам в финансировании их контрактов с иностранными покупателями во многих индустриально развитых странах действуют программы экспортных кредитов. Программы имеют две основные цели: во-первых, предоставить экспортерам страхование от политических и коммерческих рисков, а также от рисков ограничения перевода средств из одной страны в другую, при участии в экспортных контрактах, и во-вторых,

содействовать предоставлению кредитов на привлекательных условиях зарубежным покупателям средств производства и соответствующих услуг.

Источники финансирования

Теперь перейдем к вопросу о том, откуда компания получает необходимые средства. Ясно, что новая компания нуждается в средствах для финансирования своей деятельности до того, как начнутся поступления от продаж. Большинству компаний для непрерывного ведения дел требуется внешнее финансирование. При принятии и выполнении решений о финансировании, большинство компаний пользуется услугами инвестиционных банков, которые оказывают содействие в определении наилучшей структуры капитала и финансовой стратегии, а также в организации закрытого финансирования (путем размещения акций среди одного - двух крупных покупателей), и выступают в роли гаранта при финансировании путем выпуска акций на свободный рынок. В коммерческих банках, компаниях по работе с ценными бумагами или независимых компаниях могут быть свои инвестиционные подразделения или отделы. Небольшие инвестиционные банки обычно служат посредниками между источниками финансирования и компаниями, а сами не выступают в роли гарантов или инвесторов.

Существует два основных способа организации финансирования: предоставление другим лицам права на участие в собственности компании путем продажи акций (финансирование путем выпуска акций) или займы (финансирование за счет заемных средств)

Общая структура капитала

До того, как приступить к организации финансирования, компания должна четко представлять, на что ей требуется капитал, будут ли это постоянные капиталовложения или средства, которые придется возмещать из потока денежных средств в течение определенного периода, и каков будет процент окупаемости капиталовложений. Затем нужно решить, как обеспечить финансирование наилучшим образом. Например, в случае инвестиций с высокой степенью риска лучшим источником финансирования, скорее всего, будет собственный (рисковый) капитал, но если речь идет о долговременных инвестициях со сравнительно небольшим риском, тогда больше подойдет привлеченный капитал. Если проект среднесрочный, тогда можно рассмотреть возможность организации проектного финансирования, а

при необходимости финансировать оборотный капитал следует обратить внимание на превышение остатка средств на банковском счете. Во всех случаях нужно иметь в виду различные альтернативные методы, которыми можно дополнить поток денежных средств, с тем, чтобы свести к минимуму количество необходимого нового капитала. И, наконец, процент окупаемости капиталовложений должен устанавливаться на основе стоимости капитала, чтобы обеспечить достаточную доходность капиталовложений.

Очень важно обеспечить необходимое равновесие между собственным и привлеченным капиталом в финансовой структуре компании, т.е. соотношением собственных и заемных средств. Если источники дохода компании достаточно стабильны и гарантированы, то она может позволить себе высокую долю заемных средств. Однако если она действует в циклической отрасли, то было бы благоразумнее держать долю заемных средств на низком уровне, т.к. проценты по займам нужно выплачивать как в благоприятные, так и в неблагоприятные периоды. Если испытываемые компанией временные трудности в сочетании с необходимостью выплачивать высокие проценты приведут к убыткам, то положение компании сильно пострадает. Степень финансового риска зависит от абсолютного размера заимствований и от доли займов, полученных на условиях плавающей процентной ставки, которая может расти быстрее, чем доходы компании. Во время инфляции компании выгоднее всего брать кредиты по фиксированной ставке. Но чем больше компания приближается к уровню, который считается чрезмерно высоким для общего размера заимствований, тем с большей неохотой кредиторы идут на предоставление новых средств и тем большей опасности подвергаются интересы существующих акционеров.

Цель финансового управления компанией должна заключаться в обеспечении достаточного количества средств с наименьшими затратами с учетом всех вышеуказанных факторов и в увеличении прибыли держателей обыкновенных акций.

Вопросы для контроля и самоконтроля

1. Какова процедура составления технико-экономического обоснования производства?
2. Как проводится анализ рынка и стратегия маркетинга, излагаемая в технико-экономическом обосновании?
3. Каковы процедуры финансовой экспертизы технико-экономического обоснования?

4. В чем заключается специфика технико-экономического обоснования фармацевтических производств?

ГЛАВА 4 ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

4.1 Нормативное регулирование перехода на требования GMP в практике отечественного производства лекарств

Правила надлежащей практики организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP) являются общим руководством, содержащим минимальные практические указания по ведению производства. Правила GMP – это часть обеспечения качества, гарантирующая последовательную выработку и контроль продуктов по стандартам качества, соответствующим их применению и требованиям регистрационного досье. Наиболее известны следующие правила GMP: правила Всемирной организации здравоохранения – GMP ВОЗ, требования Администрации по пищевым и лекарственным продуктам США (FDA), правила GMP Европейского Союза («European Community» – EC), правила GMP стран-участников «Соглашения по фармацевтическому контролю» («Convention for the Mutual Recognition of Inspection on Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products» – PIC), правила GMP ASEAN («Association of South East Asian Nations» – ASEAN) – стран – членов Ассоциации стран Юго-Восточной Азии. В России национальные правила GMP в виде РД 64-125-91 действовали с 1991 г., сейчас они сформулированы в виде национального стандарта ГОСТ Р 52249. Обзор, сравнение и анализ положений ряда основных правил GMP (ВОЗ, ЕС, Конвенции и др.) подробно приведен в работе В.В. Береговых и А.П. Мешковского.

В результате реформы законодательства в 2001 г. в европейском фармацевтическом секторе была введена в действие Директива 2001/83/ЕС, содержащая основные положения сертификации лекарственных средств, включающие порядок выдачи торговой лицензии, лицензирования производства и импорта лекарственных средств, оптовой реализации, рекламы, фармаконадзора. Было актуализировано руководство по GMP ЕС.

Действующий в настоящее время закон РФ «О лекарственных средствах» не предполагает обеспечения качества лекарственных средств и системы сертификации лекарственных средств в соответствии с Директивой 2001/83/ЕС, что является серьезным препятствием для вступления России в ВТО. Новый ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», введенный в

действие с 1 января 2005 г., был гармонизирован с европейскими нормами GMP. Соответствие организации производства лекарственных средств этому документу дает возможность российским производителям расширить рынок сбыта за счет стран СНГ, но не стран ЕС, из-за отсутствия полной системы нормативных документов, аналогичных документам, определяющим системы стандартизации и сертификации лекарственных средств в ЕС. Из стран СНГ дальше всех в вопросе разработки стратегии интеграции в ЕС и вступления во Всемирную Торговую Организацию (ВТО) в вопросах производства лекарственных средств продвинулась Украина. В этой стране были переведены директивы и нормативные документы ЕС, ВОЗ, PIC/S; разработаны и введены в действие гармонизированные с соответствующими европейскими документами Государственная Фармакопея Украины, руководство по GMP для лекарственных средств и субстанций, руководство по GDP; создан национальный инспекторат по GMP – член PIC/S; декларирована добровольная сертификация на соответствие национальному руководству по GMP; разработан пакет руководств по качеству и биотехнологиям и стандарты ИСО, устанавливающие требования к чистым помещениям.

В России до сегодняшнего дня практически отсутствует единая стратегия в разработке нормативной базы GMP. Приказом Министра экономики и Министра здравоохранения РФ от 3.12.1999 г. № 432/512 с 1 июля 2000 г. было декларировано поэтапное введение ОСТа 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств GMP» на предприятиях, выпускающих лекарственные средства, независимо от ведомственной принадлежности и формы собственности. Этот переход должен был завершиться к 1 апреля 2005 г. За последующие пять лет были дополнительно предприняты попытки разработать технический регламент, регламентирующий порядок организации производства и контроля качества лекарственных средств; вышли в свет Санитарные правила, регламентирующие организацию производства и контроля МИБП, ГОСТ Р 52249, готовится вторая редакция ОСТа 42-510-98.

Все вышеперечисленные документы являются адаптированным переводом европейских Правил GMP, носят декларативный характер и не содержат рекомендаций по организации практических мероприятий, аналогичных сборнику методических указаний «Организация и контроль производства лекарственных средств» (МУ42-51-1-93 - МУ 42-51-26-93), изданному в дополнение к РД 64-125-91 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)». Отдельной группой можно выделить блок стандартов серии

ИСО Р 14644, посвященных организации «чистых» помещений и ГОСТы по валидации процесса стерилизации. Наличие однотипных нормативных документов и недостаток руководящих документов по вопросам организации эффективного производства лекарственных средств вносят определенные трудности в подготовку предприятия – производителя лекарственных средств к сертификации на соответствие GMP, несмотря на то, что число действующих нормативных документов по вопросам обращения лекарственных средств на момент введения Правил в практику производства в России составляло более 200. Ориентировочная структура системы отечественных документов по GMP рассматривалась на заседании (26.03.2004 г.) технического комитета по стандартизации ТК 458. Согласно этой структуре, технический регламент «Основные требования к производству и контролю качества лекарственных средств» является законом, устанавливающим приоритет международных норм, ГОСТ Р 52249-2004 – системообразующим стандартом. В развитие его положений должны быть разработаны новые стандарты, рекомендации, методические указания, относящиеся к организации работы персонала, управлению документами и записями процессов, управлению качеством, валидации, требованиям к производственным помещениям, оборудованию и процессам.

В целях повышения заинтересованности предприятий – производителей лекарственных средств в ускорении внедрения у себя стандартов GMP Минздравом России в рамках обязательной Системы сертификации лекарственных средств была предусмотрена добровольная сертификация систем менеджмента качества производителей лекарственных средств на соответствие требованиям стандартов серии ГОСТ Р ИСО 9001 – 9004. Сертификат соответствия систем менеджмента качества (производства) лекарственных средств позволяет его владельцам проходить обязательную сертификацию выпускаемой лекарственной продукции на основании сокращенного объема испытаний.

Обращение к стандартам ИСО серии 9000 вызвано невозможностью многих производств внедрить все требования GMP в короткий срок. Формализованная действующая система качества на таких производствах может стать основой для выполнения организационно-технологических требований GMP в первую очередь - в вопросах работы уполномоченного лица, документирования процессов, организации самоинспекции, системы подготовки персонала.

4.2 Основные направления формирования Системы менеджмента качества предприятия на основе требований стандартов ИСО серии 9000

В XX веке, в связи с быстрым развитием производительных сил, в мире возникла конкуренция двух школ управления: американской и японской. 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. Во второй половине XX века идеи системного подхода нашли большее применение в Японии, чем в США. Развитие систем менеджмента качества привело к возникновению методологии TQM (Total Quality Management), интерес к которой в Европе достиг пика в середине 90 годов прошлого столетия.

В России 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. 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 одним из наиболее продуктивных подходов совершенствования менеджмента и бизнеса организаций является

применение международных стандартов на системы менеджмента. Объектами этих стандартов выступают: менеджмент качества (стандарты ИСО серии 9000), экологический менеджмент (стандарты ИСО серии 14000), менеджмент промышленной безопасности и охраны труда (стандарты OHSAS серии 18000), социальный и этический менеджмент (стандарты SA серии 8000). Ведущая роль среди стандартов на системы менеджмента отводится стандартам серии ИСО 9000.

Первые стандарты этой серии были опубликованы в 1987 г., после чего они неоднократно пересматривались. Отдельные документы серии можно кратко охарактеризовать следующим образом. Стандарт ИСО 9000 помогает пользователю сделать выбор из трех моделей, содержащих требования к системам качества для организаций или фирм различных типов: занятых разработкой и производством (ИСО 9001), только производством (ИСО 9002) или только контролем готовой продукции (ИСО 9003). Стандарт ИСО 9004 содержит методические материалы по созданию и совершенствованию систем качества с целью повышения эффективности деятельности организации. Следует отметить методическую необеспеченность работ по их внедрению в области производства лекарственных средств.

Управление процессом является важной составляющей производственной деятельности. Но в литературе, как правило, этот вопрос рассматривается лишь в общетеоретическом плане. К основным требованиям, которым должны соответствовать все системы управления процессами, следует отнести: четкие технические требования к продукции (определены показатели полупродуктов и процессов, непосредственно влияющие на свойства конечного продукта, определены пределы отходов, на каждом этапе процесса достичь разброса на уровне шести сигм и т.д.); эффективную метрологию (для каждого контрольно-измерительного прибора установлены предельные значения характеристик, управление измерениями осуществляют на основе статистических методов и т.д.); обязательное описание процесса; регламентацию контрольных точек процесса (план выборочного контроля); разработку контрольной карты (на основе данных выборочного контроля); наличие плана действий при выходе процесса из-под контроля; документирование всех процедур процесса; специальную подготовку персонала; наличие базы данных, обеспечивающей прослеживаемость производства продукции (протоколы производства или маршрутные карты); периодический аудит, который инициирует принятие корректирующих действий.

В ГОСТ Р ИСО 9000-2001 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь» определены основные принципы управления качеством: ориентация на потребителя, лидерство руководителя, вовлечение работников, процессный подход, системный подход к управлению, постоянное улучшение, принятие решений, основанных на фактах. Там же выделено шесть основных процессов организации: управление документацией, управление записями, мониторинг и измерения, управление ресурсами, внутренний аудит, управление несоответствующей продукцией. В стандартах предыдущей версии (ИСО 9000-1994) этих элементов было выделено 20: ответственность руководства; система качества; анализ контракта; управление проектированием; управление документацией; закупки продукции; продукция, поставляемая потребителем (заказчиком), идентификация продукции и прослеживаемость, управление процессами; контроль и проведение испытаний; контрольное, измерительное и испытательное оборудование; статус контроля испытания; действия по управлению несоответствующей продукцией; корректирующие воздействия; хранение, упаковка и доставка; регистрация данных о качестве; внутренняя проверка качества; подготовка кадров; техническое обслуживание; статистические методы. Из-за специфики производимого продукта при классификации процессов, организации - производителю лекарственных средств возможно целесообразней ориентироваться на версию 1994 г., так как определенные в ней элементы системы качества наиболее полно отражают структуру организации.

Согласно стандартам ИСО серии 9000, в организации вводятся внутренний аудит и анализ системы менеджмента качества, на анализе результатов которых формируется самооценка организации. Методически эти процессы можно осуществлять на основе программ национальных премий качества и международных стандартов серии ИСО 10011.

Если для вновь проектируемых производств требования GMP реализуются уже на стадии проекта, то для действующего предприятия – производителя лекарственных средств экстренное введение новых форм организации производства равносильно кризису, требующему радикальных перемен. Приемлемой методологией решения этой комплексной задачи является применение реинжиниринга процессов организации. Понятие «реинжиниринг» появилось в 1989 г. и изначально обозначало концепцию радикального преобразования бизнес-процессов организации, предложенную М. Хаммером и Дж. Чампи. Наиболее существенными его признаками являются:

клиентоориентированный подход, технократизм, стратегическая направленность, радикальность, значительность результатов, использование информационных технологий. В настоящее время границы этого определения размыты и понятие «реинжиниринг» может быть применено к преобразованию отдельно взятого процесса или элемента процесса. Под методами реинжиниринга как правило понимаются следующие методы: методы организации работ и последовательность этапов работ по преобразованиям, методы анализа существующего процесса или системы, методы творческого проектирования (табл.1).

Таблица 1. Методы реинжиниринга на различных уровнях преобразований

Уровень преобразований	Содержание и задачи преобразований	Используемые методы
Процесс	Фундаментальное переосмысление и радикальное перепроектирование процесса	Мозговой штурм, бенчмаркинг, анализ допущений + все нижеприведенные
	Поиск возможностей заимствования из наилучшей практики	Кейс-анализ, сравнительный анализ
	Быстрый анализ процесса в группах	-
Подпроцесс	Анализ и усовершенствование процесса	Структурный анализ, интеграция процедур, ФСА
	Внедрение информационных технологий	Структурный анализ и моделирование
	Организация системы качества	DFD-анализ, FMEA-анализ, ФСА, ФФА.
Процедура	Усовершенствование на уровне отдельных процедур	Упрощение, автоматизация рабочих мест, улучшение методов
	Исключение лишних или не добавляющих ценность процедур	Анализ цепочки ценности, ФСА

Принципиальная разработка структуры реинжиниринга состоит из нескольких этапов: анализ существующих оргструктур, процессов, информационных потоков; идентификация «узких мест»; формирование нормативной модели процессов и информационных потоков; разработка и реализация мероприятий по переходу от существующей к нормативной модели; реализация проекта и сопровождение его в будущем.

Для промышленного производства лекарственных средств перечнем основных бизнес-процессов с точки зрения GMP являются процессы управления элементами системы, обозначенными в названиях основных разделов ГОСТ Р 52249-2004: управление качеством, персонал, помещения и оборудование, документация, производство, контроль качества, работа по контрактам на производство продукции и проведение анализов, рекламации и отзыв продукции, самоинспекция. Для планирования реинжиниринга необходимо провести ранжирование этих процессов, чтобы выделить стратегические направления первоочередных преобразований.

4.3 Фармацевтическая система качества

Гармонизированное трехстороннее Руководство ICH «Фармацевтическая система качества – ICH Q10» разработано соответствующей Рабочей Группой Экспертов ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Окончательная версия данного Руководства рекомендована в июне 2008 г. для принятия регуляторными органами Европейского Союза, Японии и США.

В данном документе описана комплексная модель эффективной фармацевтической системы качества, которая основана на концепциях Международной Организации по стандартизации (ISO), включает требования GMP и дополняет документы ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q9 «Управление рисками по качеству».

4.3.1 Сфера применения ICH Q10

Предлагаемая модель может применяться на всех стадиях жизненного цикла продукта (производство фармацевтических субстанций, лекарственных средств, в том числе биотехнологических и МИБП).

Элементы ICH Q10 направлены на поощрение применения подходов, основанных на анализе рисков для каждого из этапов жизненного цикла продукта.

На этапе фармацевтической разработки:

- разработка активного фармацевтического ингредиента;
- разработка лекарственной формы;
- производство препарата для клинических испытаний;
- разработка системы доставки;
- разработка и масштабирование процесса производства;

- разработка аналитических методов.

На этапе переноса технологии:

- новый продукт переносится в производство на протяжении разработки;

- перенос лицензированных продуктов внутри одной производственной площадки или с одной площадки на другую.

На этапе промышленного производства:

- закупка и контроль материалов;
- обеспечение производственных площадей, инженерных систем и оборудования;

- производство;

- контроль качества и обеспечение качества;

- выпуск;

- хранение;

- дистрибуция.

На этапе прекращения выпуска продукта:

- сохранность документации;

- хранение образцов;

- продолжение оценки продукта и предусмотренной отчетности.

Применение модели ICH Q10 направлено на достижение следующих целей:

- создать, внедрить и поддерживать систему, которая обеспечит производство и поставку качественного продукта;

- разработать и применять эффективные системы мониторинга и контроля процессов и качества продукта;

- идентифицировать и осуществлять улучшения качества продукта, усовершенствования процессов, уменьшения вариабельности.

Для идентификации и определения приоритетов областей совершенствования, создания систем мониторинга и контроля могут применяться принципы управления рисками. Управление рисками по качеству является неотъемлемой частью эффективной фармацевтической системы качества. Ранее в документе ICH Q9 были установлены принципы и приведены примеры инструментов управления рисками по качеству.

К ключевым факторам улучшений относится также управление знаниями. Управление знаниями – это системный подход к получению, анализу, сохранности и распространению информации о продуктах, производственных процессах и компонентах. К источникам информации относятся исследования по фармацевтической разработке,

действия по переносу технологии, валидационные испытания, производственный опыт и другие.

Разработка, организация и документация фармацевтической системы качества должны быть хорошо структурированы и понятны. В Руководство по качеству должны быть включены Политика и область распространения фармацевтической системы качества, а также ее основные процессы и элементы. Следует определить ответственность руководства в рамках фармацевтической системы качества.

4.3.2 Основные элементы фармацевтической системы качества

Элементы системы качества отчасти описаны региональными требованиями GMP. Такими элементами являются:

- система мониторинга процессов и качества продукта;
- система корректирующих и предупреждающих действий;
- система управления измерениями;
- анализ со стороны руководства в отношении процессов и качества продукта.

Эти элементы следует применять пропорционально, принимая во внимание каждую стадию жизненного цикла продукта, признавая отличия между ними и между целями на каждой стадии.

Система мониторинга процессов и качества продукта включает:

- использование управления рисками по качеству для выработки стратегии контроля показателей качества субстанций и лекарственных препаратов, условий эксплуатации помещений и оборудования, проведения межоперационного контроля, периодичности мониторинга и контроля;
- обеспечение инструментами для измерения и анализа параметров и показателей, определенных стратегией контроля;
- анализ полученных показателей в рамках стратегии контроля;
- выявление источников вариаций, влияющих на процессы и качество продукта;
- обратную связь по качеству продукта (работа с рекламациями, браком и т.д.);
- предоставление возможности для валидации процессов, проектных параметров.

Система корректирующих и предупреждающих действий создается на основе расследования рекламаций, брака продукции, несоответствий, отзывов, отклонений, аудитов, тенденций, выявленных по результатам мониторинга процессов и качества продукта.

Система управления измерениями необходима для надлежащей оценки возникающих изменений в результате инноваций, совершенствования процессов и качества продукта. Для оценки любых изменений следует использовать управление рисками по качеству. При этом усилия по оценке и степень формализации должны быть соизмеримы с уровнем риска.

Система анализа со стороны руководства в отношении процессов и качества продукта включает:

- результаты и заключения инспекций и аудитов, обязательства перед регуляторными органами;
- периодические обзоры по качеству (по претензиям, по результатам мониторинга);
- оценку эффективности изменений процесса и продукта;
- оценку совершенствования производственных процессов и продуктов;
- оценку управления ресурсами.

У руководства компании должен быть формализованный процесс анализа фармацевтической системы качества за предыдущий период, который включает в себя:

- измерение достижения целей фармацевтической системы качества;
- оценку показателей производительности, которые могут использоваться для мониторинга эффективности процессов.

Факторы, влияющие на фармацевтическую систему качества:

- новые нормативные документы;
- инновации;
- изменение условий бизнеса и целей;
- изменения в праве собственности на продукт.

Как результат анализ руководством внешних и внутренних факторов, влияющих на фармацевтическую систему качества, возможно выделение (перераспределение) ресурсов, обучение (переобучение) персонала, пересмотр Политики и целей в области качества, улучшение системы качества и связанных с ней процессов, информирование высшего руководства о соответствующих проблемах.

Вопросы для контроля и самоконтроля

1. Каковы основные этапы перехода на требования GMP при производстве лекарственных средств в России?
2. Как формируется Система менеджмента качества фармацевтического и биотехнологического производств?

3. Какие методы реинжиниринга могут использоваться на фармацевтическом и биотехнологическом производстве?
4. Каковы особенности фармацевтической системы качества?
5. Каково содержание основных элементов фармацевтической системы качества?

ГЛАВА 5 НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

5.1 Основные правила профессиональной деятельности

Международные требования к производству и обеспечению качества лекарственных средств сформулированы в виде правил (кодекса) профессиональной деятельности – надлежащая практика:

- GLP – неклинические (лабораторные) исследования;
- GCP – клинические исследования;
- GMP – производство;
- GDP – оптовая торговля;
- GPP – розничная торговля;
- GSP – хранение медикаментов.

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

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

Аббревиатура правил GCP расшифровывается как Good Clinical Practice и означает «правильная или надлежащая организация клинических испытаний» нового лекарственного препарата. По завершении предклинических испытаний нового биологически активного вещества с положительным результатом соответствующие официальные инстанции выдают разрешение на его испытание в клинике.

Касаясь правил GCP, необходимо подчеркнуть два основных аспекта – соблюдение максимальной безопасности для испытуемых и достижение максимальной достоверности результатов, получаемых на пациентах-добровольцах. Обязательно, чтобы те люди, кому вводится

новый препарат, были проинформированы об этом и дали свое согласие на апробацию. Также они могут получить дополнительную информацию, в том числе и о праве на возмещение ущерба их здоровью в чрезвычайных случаях. За исключением специально оговоренных ситуаций испытания новых препаратов на детях запрещены.

Вопрос о достоверности результатов клинических испытаний является довольно сложным. Одна из проблем – исключение влияния личной заинтересованности тех, кто испытывает препарат. Причины такой заинтересованности могут быть различны, например, «давление» со стороны разработчиков препаратов, фирм – владельцев данных препаратов и др.

Одним из путей повышения достоверности результатов клинических испытаний является объединение материалов, получаемых коллективами независимых исследователей. Данные, полученные, например, в пяти клиниках (по сто случаев применения в каждой), позволяют сделать более достоверные выводы об эффективности и безопасности препарата, чем материалы, полученные на том же количестве больных, но в одном учреждении. Разумеется, это лишь один из примеров проведения клинических испытаний в соответствии с правилами GCP.

Изучение, испытание и производство фармацевтических препаратов жестко регламентируется, и новые препараты проходят все указанные стадии, находясь непосредственно под контролем вначале правил GLP, затем – GCP и, наконец, – GMP.

Качество лекарственного средства гарантирует фармакопея, имеющая законодательный характер. Однако уже с середины XX в. появилась необходимость еще в одном документе. Этот документ (или точнее, свод документов) **правила GMP** – Good Manufacturing Practice – хорошо (правильно) организованное производство лекарственных средств – не заменяет фармакопеи, а, дополняя ее, служит одной конечной цели – гарантировать потребителю высокое качество лекарственных средств. Если фармакопея относится непосредственно к лекарственному средству, то официальное название этого документа в переводе «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» – к предприятию, на котором производится лекарство.

Правила GMP определяют требования к регламенту производства лекарственных средств, обеспечивающему высокую культуру работы на предприятии в отношении всех выпускаемых лекарственных препаратов, они носят официальный характер и составляют перечень руководящих нормативных документов. Они обязательны для всех

предприятий, выпускающих как готовые лекарственные средства, так и субстанции – биологически активные вещества, предназначенные для изготовления готовых лекарственных средств. Несоблюдение указанных правил ведет к налагаемым на предприятие санкциям, вплоть до его закрытия.

Впервые правила GMP были приняты в 1963 г. в США. Однако реальную международную значимость они приобрели в 1969 г., когда под эгидой ВОЗ около ста государств мира заключили многостороннее соглашение, приняв документ, который назывался «Система удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле». Подчеркивалось, что документ вводится «для оказания помощи органам здравоохранения импортирующих стран в оценке технического уровня производства и качества закупаемых ими лекарственных средств».

Принятие такого документа означало, что фармакопея в качестве единственного барьера, гарантирующего эффективность и безопасность лекарств, стала недостаточна. Поэтому потребовалось усиление контроля выпускаемой фармацевтической продукции. Заключенное соглашение давало определенные права и экспортерам лекарственных средств, стремящимся расширить рынок сбыта продукции.

5.2 Основные разделы GMP

Правила GMP имеют сходную рубрикацию независимо от того, являются ли они национальными, региональными или международными, и состоят из восьми разделов. Стандарт устанавливает требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных. Стандарт распространяется на все виды лекарственных средств.

В первом разделе Правил GMP – «Терминология» дается определение ключевых понятий, используемых в документе. Во избежание излишних дискуссий их уточнение необходимо в случае возникновения конфликтных ситуаций.

Начинается раздел с определения фармацевтического производства. Далее следуют определения таких понятий как процессы производства, мероприятия, материалы, помещения и т.д.

Во втором разделе – «Обеспечение качества» указаны обязательные мероприятия, включающие укомплектованность персоналом и наличие сотрудников, ответственных за качество продукции; регистрацию этапов производства; определяется порядок

возврата серий продукции при нарушении ее качества; выяснение причин нарушений качества и т.д.

Третий раздел касается персонала фармацевтического предприятия. В нем подчеркивается обязательность профильного образования для руководителя фармацевтического предприятия (но не владельца), обязательность четкого разграничения функций руководящих работников. Специально оговаривается порядок подготовки персонала, личная гигиена и поведение персонала особенно в «чистых» помещениях. Перечисляются правила пользования и поддержания в функциональном состоянии технологической одежды. Наконец, перечисляются инструкции для персонала, порядок доведения их до сведения работников и т.д.

Четвертый раздел правил GMP касается соответствия фармацевтическому производству зданий и помещений. В нем содержится свыше сорока требований, хотя такое требование, как обязательное расположение фармацевтического предприятия вне жилых зон и на большом расстоянии от других производств, отрицательно влияющих (вследствие загрязнения атмосферы и т.д.) на качество фармацевтической продукции, выполнить очень трудно. Правила GMP применительно к особенностям именно биотехнологического производства заключаются в следующем: при работе с продуцентами-рекомбинантами принимаются меры предосторожности, предусмотренные специальными инструкциями. Это касается, в частности, систем вентиляции помещений, их изоляции и т.д.

Особые требования к биотехнологическому производству должны соблюдаться в антибиотической промышленности. Учитывая аллергенность бета-лактамовых структур, рекомендуется производственные процессы, связанные с производством пенициллина и его производных, вести в отдельных помещениях. Пенициллин по сравнению со многими другими выпускаемыми промышленностью антибиотиками малотоксичен. Однако аллергенность, как известно, проявляется при исключительно малых концентрациях вещества, поэтому микроколичества пенициллина при попадании в препараты других антибиотиков и вообще в другую продукцию могут вызвать нежелательные последствия. Для работы с пенициллином рекомендуется использовать отдельные емкости, трубопроводы и т. п.

Пятый раздел правил GMP относится к технологическому оборудованию, начиная с цеха ферментации, затем цеха химической очистки и т.д. Оборудование должно быть адекватно процессам, контрольно-измерительные приборы в соответствии с графиком должны подвергаться проверке. Ряд рекомендаций касается конструкций

оборудования, его размещения и эксплуатации. В частности обращается внимание на то, чтобы поверхности оборудования, соприкасающиеся с сырьем, полупродуктами и конечным продуктом, с ними не реагировали, не корродировали, выдерживали контакт с дезинфицирующими растворами и т. п.

Шестой раздел правил GMP касается процесса производства в целом. Большое внимание здесь уделяется исходному сырью (документация, условия хранения, контроль и т.д.). Для биотехнологического производства особое значение имеют такие виды сырья, как компоненты комплексных питательных сред. Согласно требованиям GMP сырье такого типа подвергается проверке на микробную контаминацию и хранится в отдельных помещениях – непромышленных и неподвальных (т.е. не в сырых). Выдача серий (образцов) сырья для использования в производственном процессе регистрируется. Все это особенно важно для биотехнологического производства, учитывая трудность в стандартизации комплексных питательных сред.

В этот раздел входит также важнейший пункт, в котором указано, что на предприятии обязателен постадийный контроль процесса, проводимый совместно работниками цехов и отдела технического контроля. При этом проверяются соответствие сырья, вспомогательных материалов и полупродуктов требованиям нормативно-технической документации, санитарное состояние цехов и рабочих мест, выполнение регламентированных технологических операций. Результаты постадийного контроля фиксируются. Записи результатов проверки хранятся не менее года по истечении срока годности лекарственного средства, при изготовлении которого производилась проверка. Таким образом, работа предприятия, если она ведется в соответствии с правилами GMP, позволяет иметь все необходимые документы для выявления причин чрезвычайных происшествий, даже если они произошли давно.

Седьмой раздел правил GMP посвящен отделу технического контроля (ОТК). Указывается, что такой отдел обязателен для предприятия. Этот отдел контролирует не только готовый продукт, но также сырье и полупродукты при передаче их из цеха в цех. Именно ОТК контролирует стабильность готового продукта, хранит образцы каждой серии готового продукта (не менее трех лет).

Восьмой раздел правил GMP имеет особое значение и называется «Валидация» (англ. *validation* – ратификация, подтверждение).

Расшифровка названия этого раздела – Оценка и документированное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукта установленным требованиям.

Валидация позволяет получить данные о соответствии технологического процесса регламенту, о соответствии качества готового продукта нормативно-технической документации. Оцениваются процесс, оборудование (его адекватность поставленной задаче), наконец, конечный продукт, пределы возможных отклонений в ведении процесса. Валидация завершается составлением отчета, на основании которого технологический процесс либо аттестуется, либо бракуется.

Валидация проводится для каждого нового технологического процесса перед его внедрением в производство как для стерильных, так и для нестерильных лекарственных средств. Повторная валидация проводится по графику, ревалидация – при частичном изменении технологии уже существующего процесса (замене сырья, оборудования и др.).

Биотехнологическое производство имеет в этом отношении свою специфику, отличающую его от химико-технологического производства, например, на биотехнологическом предприятии может происходить замена штамма продуцента. Нередко это «дочерний» штамм, полученный генетиками из штамма, уже используемого предприятием, но образующий больше целевого продукта, т.е. более рентабельный.

Возникает вопрос: надо ли при этом проводить валидацию, которая требует определенной затраты сил, времени и средств? Ответ однозначен: валидация обязательна. Более высокая активность нового продуцента означает наличие изменений в его метаболизме. Эти изменения могут приводить не только к большей продуктивности, но и к сдвигам в наборе и концентрации ряда метаболитов у продуцента. Схема выделения и очистки целевого продукта, принятая согласно регламенту на предприятии, может в новых условиях оказаться неудовлетворительной, поэтому и процесс, и конечный продукт требуют валидации. То же в случаях, когда на предприятии заменяют ферментационную среду более продуктивной (или с менее дефицитными компонентами). Возможное изменение метаболизма продуцента требует валидации.

Используются термины «перспективная валидация» – перед внедрением технологического процесса в производство и «ретроспективная валидация» – анализ данных, полученных за определенное время с соответствующими выводами.

При валидации допускается эксперимент – моделирование условий, в которых проводится технологический процесс, в сторону приближения к экстремальным, например, повышение температуры в помещениях (конечно, в определенных пределах) и т.п. Это позволяет выяснить границы отклонений, в пределах которых данный технологический процесс не будет влиять на качество выпускаемой продукции. Иногда такие эксперименты сочетаются с более частым отбором проб для анализа по сравнению с предпринятыми в регламенте.

Правила GMP начинают постепенно распространяться практически на все стороны деятельности фармацевтического предприятия и продолжают постоянно совершенствоваться. С недавнего времени помимо указанных появились разделы: «Отходы», «Работа по контракту», «Рекламация и отзыв продукта», «Повышение культуры работы предприятия», «Конкурентоспособность».

Таким образом, правила GMP устанавливают требования к системе управления качеством, контролю качества, персоналу, помещениям и оборудованию, документации, производству продукции и проведению анализов по контрактам, рекламациям, порядку отзыва продукции и организации самоинспекций. Некоторые из них рассмотрены в следующих главах настоящего пособия.

5.3 Основные положения ГОСТ Р 52249

В Российской Федерации с 2005 г введен в действие национальный стандарт ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроль качества лекарственных средств».

Стандарт устанавливает требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных. Стандарт распространяется на все виды лекарственных средств.

Рассмотрим основные положения этого национального стандарта.

5.3.1 Управление качеством

Управление качеством основано на следующих принципах:

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

Для достижения этой цели на предприятии должна быть создана система обеспечения качества, включающая в себя организацию контроля качества.

Следует документально оформить в полном объеме требования к системе обеспечения качества и организовать контроль эффективности ее функционирования. Все звенья этой системы следует укомплектовать квалифицированным персоналом, обеспечить необходимыми помещениями, оборудованием и пр. Ответственность за функционирование системы возлагается на руководителей и Уполномоченных лиц.

Обеспечение качества является комплексной задачей, решение которой требует реализации всех мер, направленных на достижение заданных требований к качеству лекарственных средств.

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

- лекарственные средства разработаны с учетом требований стандарта ГОСТ Р 52249 и требований к работе лабораторий;
- на все производственные и контрольные операции разработана документация;
- ответственность и обязанности всех работников четко определены;
- предусмотрены меры, обеспечивающие производство, поставку и использование исходных и упаковочных материалов, соответствующих заданным требованиям;
- контроль промежуточной продукции и технологического процесса (внутрипроизводственный контроль), аттестация (валидация) процессов и оборудования проводятся в необходимом объеме;
- производство и контроль готовой продукции соответствуют утвержденным инструкциям (методикам);
- реализация лекарственных средств до выдачи Уполномоченным лицом разрешения на выпуск исключена. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия продукции произведена и проверена в соответствии с установленными требованиями;
- существующая система мер обеспечивает уровень качества лекарственных средств при их хранении, отгрузке и последующем обращении в течение всего срока годности;
- порядок проведения самоинспекции и/или аудита качества позволяет регулярно оценивать эффективность системы обеспечения качества.

Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний (анализов) и оформление соответствующей документации. Инструкции по организации, документированию и выдаче разрешения на выпуск продукции должны включать в себя проведение всех необходимых испытаний и запрещать использование исходного сырья и материалов и реализацию готовой продукции до подтверждения соответствия качества установленным требованиям.

Более подробно система обеспечения качества рассмотрена в разделе 5.5 настоящего учебного пособия.

5.3.2 Персонал

Организация и функционирование производства и системы обеспечения качества лекарственных средств зависят от персонала. Предприятие должно быть укомплектовано персоналом необходимой численности и квалификации. Должностные обязанности каждого сотрудника должны быть оформлены документально и усвоены каждым сотрудником. Все сотрудники также должны знать требования стандартов (Правил GMP), относящиеся к сфере их деятельности, и проходить начальное и повторное обучение в необходимом объеме, в том числе по правилам личной гигиены.

На предприятии должна быть четкая организационная структура. Служебные обязанности руководящих работников должны быть изложены в должностных инструкциях. Руководители должны обладать достаточными полномочиями для выполнения своих функций. Их полномочия могут быть переданы официально назначенным заместителям, имеющим достаточную квалификацию.

Руководящие работники, т.е. руководители производства, руководитель службы (отдела) контроля качества и Уполномоченное лицо (лица) должны быть заняты на предприятии полный рабочий день. Руководители производства и службы (отдела) контроля качества должны быть независимыми друг от друга.

В стандарте четко определены **обязанности** руководящих работников, включая основные обязанности руководителя производства, а также основные обязанности руководителя службы контроля качества.

Большое внимание должно быть уделено проблемам **обучения** персонала.

Предприятие-производитель должно обеспечить обучение всех сотрудников, занятых производством или контролем качества (в т.ч. технический, обслуживающий персонал и персонал, выполняющий

уборку), а также других сотрудников, деятельность которых может повлиять на качество продукции.

Помимо базового обучения требованиям (по теории и практике GMP) вновь принятые сотрудники должны пройти обучение в соответствии с их должностными обязанностями. Следует организовать периодическое обучение персонала и оценивать эффективность этого обучения на практике. Обучение следует проводить по программам, утвержденным руководителями производства или службы (отдела) контроля качества. Протоколы обучения должны храниться на предприятии.

Сотрудники, работающие в зонах, в которых загрязнение представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах работы с сильнодействующими, токсичными, инфицирующими или сенсибилизирующими веществами, должны пройти специальное обучение.

На предприятии должны быть разработаны правила личной *гигиены* персонала с учетом особенностей конкретного производства. Правила должны содержать инструкции, регламентирующие требования к состоянию здоровья, соблюдению гигиены и порядку ношения одежды. Инструкции должны соблюдать все сотрудники, которые связаны с нахождением в производственных помещениях и помещениях контроля качества. Руководство предприятия несет ответственность за выполнение персоналом правил гигиены и организацию необходимого обучения.

Все лица, принимаемые на работу, должны проходить медицинский осмотр. На предприятии должны быть инструкции с перечнем показателей состояния здоровья, которые могут оказать влияние на качество продукции. В случаях, связанных с производственной необходимостью или состоянием здоровья, сотрудники должны проходить повторный медицинский осмотр.

В стандарте определены и другие правила гигиены, касающиеся заболеваний, одежды, запрещению курения, приема пищи, хранения пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных средств и т.д.

5.3.3 Помещения и оборудование

Место расположения, проект, строительство, монтаж, оснащение и обслуживание помещений и оборудования должны соответствовать характеру выполняемых работ. Планировка помещений и конструкция оборудования должны минимизировать риск ошибок, предусматривать проведение эффективной уборки и обслуживания с целью

предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи и, устранения любого фактора, ухудшающего качество продукции.

Помещения

Риск загрязнения материалов и продукции, создаваемый окружающей средой производственных помещений (зданий), должен быть минимальным при условии соблюдения всех мер защиты.

При эксплуатации помещений следует выполнять меры предосторожности, при этом проведение технического обслуживания и ремонта не должно оказывать вредного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны выполняться в соответствии с письменными инструкциями.

Освещение, температурный режим, влажность и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного отрицательного влияния на работу оборудования и лекарственные средства во время их изготовления и хранения.

При проектировании и эксплуатации помещений следует предусмотреть максимальную защиту от проникания в них насекомых или животных.

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

Производственная зона

Для минимизации риска для здоровья людей из-за перекрестных загрязнений при производстве некоторых лекарственных средств, таких как сенсibiliзирующие вещества (например, пенициллины) или биологические препараты (например, из живых микроорганизмов), следует предусмотреть специальные и изолированные технические средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.). В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, некоторых гормонов, цитотоксинов, сильнодействующих лекарственных средств и продукции немедицинского назначения. В зданиях, используемых для производства лекарственных средств, не допускается производство ядов технического назначения (пестицидов и гербицидов).

Планировочные решения помещений, а также рабочих зон и зон хранения внутри производства должны обеспечивать последовательное и логичное размещение оборудования и материалов, сводить к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или

их компонентов, перекрестного загрязнения и ошибочного выполнения или пропуска любых операций по производству или контролю.

Если исходные и первичные упаковочные материалы, промежуточные или нерасфасованные продукты подвергаются воздействию окружающей среды, внутренние поверхности помещений (стены, пол и потолок) должны быть гладкими, не иметь открытых соединений и трещин, не выделять частиц и должны обеспечивать возможность беспрепятственной и эффективной уборки и дезинфекции.

Конструкция и размещение труб, осветительных приборов, оборудования вентиляции и т.п. не должны иметь мест, труднодоступных для очистки. По возможности их обслуживание должно осуществляться с внешней стороны производственных помещений.

В производственных зонах, в зависимости от выпускаемой продукции, выполняемых операций и требований к окружающей среде, следует предусматривать эффективную систему вентиляции с обеспечением требуемой температуры и, при необходимости, влажности и очистки воздуха.

Производственные помещения должны быть хорошо освещены, особенно в местах выполнения визуального контроля.

Зоны складирования

Зоны складирования должны быть достаточной вместимости для обеспечения надлежащего хранения различных категорий материалов и продукции (исходного сырья и упаковочных материалов; промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции; продукции, находящейся в карантине, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной продукции).

При проектировании и организации зон складирования следует предусматривать надлежащие условия хранения. Зоны складирования должны быть чистыми, сухими и иметь требуемый температурный режим. При необходимости следует обеспечивать специальные условия хранения (температуру, влажность и т.п.) и их контроль.

В зонах приемки и выдачи материалов и продукции должна быть обеспечена их защита от неблагоприятных погодных условий. Проект зоны приемки должен предусматривать очистку упаковок с поступающими материалами перед их складированием.

Зоны контроля качества

Как правило, лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных помещений. Это особенно важно для лабораторий контроля биологических, микробиологических препаратов

или радиоизотопов, которые также должны быть отделены друг от друга.

Проект контрольных лабораторий должен соответствовать требованиям к выполняемым в них операциям. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестного загрязнения, а также для хранения образцов и протоколов.

Для размещения чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электромагнитных полей, вибрации, повышенной влажности или других внешних факторов, могут быть предусмотрены отдельные помещения.

Особые требования предъявляются к лабораториям, в которых проводятся работы с образцами специфических веществ, например, биологическими или радиоактивными материалами.

Вспомогательные зоны

Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от производственных помещений.

Помещения для переодевания и хранения одежды, туалеты и душевые должны иметь удобный доступ, их планировка и размеры должны соответствовать численности персонала. Не допускается выход из туалетов непосредственно в производственные или складские зоны.

Ремонтные участки должны быть, по возможности, отделены от производственных помещений. При необходимости хранения запасных частей и инструментов в зоне производства должны быть предусмотрены специальные помещения или шкафы.

Помещения для содержания животных должны быть изолированы от остальных зон, оборудованы отдельными системами подготовки воздуха и отдельным входом.

Оборудование

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

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

Конструкция производственного оборудования должна обеспечивать удобство и возможность его очистки. Операции по очистке оборудования должны выполняться в соответствии с подробными письменными инструкциями. Оборудование следует содержать в сухом и чистом состоянии.

Инвентарь и материалы для очистки не должны быть источниками загрязнения.

Оборудование должно быть установлено так, чтобы, по возможности, исключить риск загрязнения или выполнения ошибочных действий.

Системы трубопроводов для воды очищенной и воды для инъекций (дистиллированной, деионизованной и др.) следует обрабатывать в соответствии с инструкциями.

Неисправное оборудование должно быть изъято из зоны производства и контроля качества или обозначено соответствующим образом.

5.3.4 Документация

Правильно составленная документация является важной частью системы обеспечения качества. Четкое оформление документации позволяет предотвратить ошибки, возможные при устном общении, и проследить все этапы производства конкретной серии продукции.

К основным видам документов относятся:

спецификация – документ, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств;

промышленный регламент, технологическая инструкция и инструкция по упаковке – документы, определяющие все используемые исходные материалы и операции по производству и упаковке продукции;

инструкция, методика, процедура – документ, содержащий указания по выполнению отдельных видов операций (например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации оборудования);

протокол на серию – документ, отражающий ход производства каждой серии продукции, в т.ч. разрешение на ее реализацию, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

Следует ввести четкую систему разработки, оформления, распространения и пересмотра документов. Должен быть установлен порядок их выдачи, внесения изменений и изъятия. Документы должны соответствовать регистрационному досье.

Документы должны быть подписаны и утверждены лицами, имеющими право подписи, с указанием даты.

Документ не должен допускать двусмысленного толкования. Название, вид и назначение документа должны быть четкими и ясными. Документ должен иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту его проверки. Копии с документов должны быть ясными и

четкими. Способ снятия копий с рабочих документов должен исключать возможность появления ошибок.

Документы следует регулярно пересматривать и актуализировать. При пересмотре документа необходимо исключить использование устаревшей версии.

Не допускается оформление документов в рукописном виде.

При внесении изменений в документы следует проставлять дату внесения изменения и подпись лица, сделавшего это изменение. При необходимости следует указать причину внесения изменений. Внесенные изменения не должны препятствовать восприятию исходного текста.

Протоколы следует оформлять одновременно с выполнением соответствующих действий таким образом, чтобы можно было проследить все основные операции при производстве лекарственных средств. Протоколы следует хранить не менее одного года со дня окончания срока годности готовой продукции.

Запись данных может выполняться с использованием электронной техники, фотографирования или других средств, обеспечивающих надежное хранение информации в соответствии с инструкциями по использованию этих средств. Следует проверять точность записей. При ведении документации в электронном виде право доступа или изменения данных в компьютере могут иметь только лица с соответствующими полномочиями, при этом следует вести протокол изменений и изъятий. Для ограничения доступа к электронной базе данных следует использовать систему паролей или других средств; внесение особо важных данных должно проверяться независимым способом. При хранении протоколов на серии продукции в электронном виде для защиты от потери информации необходимо создавать резервные копии на магнитных носителях, микрофильмах, бумаге или иных надежных средствах. В период хранения эти данные должны быть доступными.

Спецификации составляются и утверждаются на исходные, упаковочные материалы и готовую продукцию. При необходимости составляются спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию. Указываются сведения, которые должны быть указаны в спецификации на исходные и упаковочные материалы; спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию; спецификации на готовую продукцию.

Промышленный регламент и технологические инструкции. Для каждого вида продукции и размера серии продукции должен быть разработан и утвержден промышленный регламент.

Промышленный регламент включает в себя данные о продукте и технологические инструкции.

Данные о продукте включают в себя наименование и код в соответствии со спецификацией; описание лекарственной формы, ее дозировки и размер серии; перечень всех исходных материалов с точным наименованием в соответствии с принятой номенклатурой и указанием их кодов, а также указанием всех веществ, которые могут преобразовываться в ходе технологического процесса; ожидаемый выход готовой продукции с указанием допустимых пределов и выход промежуточных продуктов (при необходимости).

Технологические инструкции включают в себя данные о месте нахождения производства и основном оборудовании; инструкции по подготовке основного оборудования или ссылки на них; подробное постадийное описание технологического процесса; описание всех видов внутрипроизводственного контроля с указанием допустимых пределов; условия хранения нерасфасованной продукции; специальные меры предосторожности.

Инструкции по упаковке. Для каждого вида продукции, размера и вида упаковки должны быть разработаны и утверждены соответствующие инструкции по упаковке.

Протоколы на серию продукции. На каждую серию продукции составляется протокол. Протоколы хранятся в установленном порядке. Протоколы должны быть составлены в соответствии с промышленными регламентами и технологическими инструкциями. Методика составления протоколов должна исключать ошибки при их заполнении. В протоколе должен быть указан номер произведенной серии продукции.

Перед началом любого технологического процесса необходимо проверить и оформить протокол о том, что оборудование и рабочее место находятся в чистом состоянии, не содержат остатков предыдущего продукта, документации и материалов, не относящихся к данному процессу, и готово к использованию.

Протоколы на упаковку серии продукции. Для каждой серии или части серии продукции должны составляться протоколы на упаковку, которые хранятся в установленном порядке. Протоколы должны быть основаны на действующих инструкциях по упаковке. Методика составления протоколов должна исключать ошибки при заполнении. В протоколах указываются номер серии и количество нерасфасованной продукции, подлежащей упаковке, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции.

Перед началом любой упаковочной операции необходимо проверить и оформить протокол о том, что оборудование и рабочее место находятся в чистом состоянии, не содержат остатков предыдущего продукта, документации и материалов, не относящихся к данному процессу, и готовы к использованию.

Протокол на упаковку серии продукции подписывается лицом, ответственным за упаковку, с указанием даты.

Инструкции и протоколы. Приемка каждой серии каждого вида поставляемых исходных, упаковочных и печатных материалов ведется в соответствии с письменной инструкцией. По результатам приемки составляется соответствующий протокол.

Следует разработать и утвердить инструкции по внутривародской маркировке, карантину и хранению исходных, упаковочных и других материалов.

В инструкциях по отбору проб должны быть указаны лица, уполномоченные на проведение этих операций, используемые методики и оборудование, количество отбираемых материалов и меры предосторожности, исключающие загрязнение или ухудшение качества продукции.

Следует разработать и утвердить методики испытаний материалов и продукции на различных этапах производства с указанием используемых методов и оборудования, а также инструкции, регламентирующие выдачу разрешений на реализацию и отклонение материалов и продукции.

Следует разработать и утвердить также методики (инструкции) на следующие работы:

- аттестацию (валидацию);
- монтаж и калибровку (поверку) оборудования;
- техническое обслуживание, очистку и дезинфекцию;
- обучение персонала, обеспечение его одеждой, соблюдение правил личной гигиены и пр.;
- контроль окружающей среды;
- борьбу с паразитами, насекомыми и другими животными;
- рекламации;
- отзыв продукции;
- возврат продукции.

Следует разработать и утвердить инструкции по эксплуатации основного производственного и контрольно-аналитического оборудования.

Детализация требований в части ведения организационно-технологической документации приведена в национальном стандарте ГОСТ Р 52550-2006 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация».

5.3.5 Производство

Для получения продукции требуемого качества технологические операции следует выполнять согласно промышленному регламенту и соответствующим инструкциям, требованиям стандарта ГОСТ Р 52249, нормативных документов и регистрационного досье.

Производственный процесс и его контроль должны выполняться квалифицированным персоналом.

Все операции с материалами и продукцией (например, приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, подготовка, приготовление, упаковка и отгрузка) должны выполняться согласно письменным инструкциям или методикам и протоколироваться.

Все поступающие материалы должны быть проверены на соответствие заказу. Тару и упаковку следует очищать и маркировать. Факты повреждения тары и упаковки, которые могут оказать отрицательное влияние на качество материалов, следует расследовать и протоколировать с последующим сообщением в отдел контроля качества.

Поступающие материалы и произведенная готовая продукция должны немедленно помещаться в карантин, действующий по принципу раздельного хранения или за счет организационных мер, и содержаться в нем до получения разрешения на использование или отгрузку.

Приемка промежуточной и нерасфасованной продукции выполняется по правилам, действующим для исходных материалов.

Все материалы и продукцию следует хранить в соответствующих условиях, определяемых производителем, в порядке, обеспечивающем разделение серий продукции и ее оборот на складе.

Для гарантии отсутствия отклонений за допустимые пределы следует обеспечить контроль выхода продукции и количественное сопоставление его с данными промышленного регламента.

Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении при отсутствии защиты от риска перепутывания или перекрестного загрязнения.

Продукция и материалы должны быть защищены от микробного и других видов загрязнений на всех этапах производства.

При работе с сухими материалами и продуктами необходимо принимать особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли, особенно при работе с сильнодействующими и сенсibiliзирующими веществами.

В ходе выполнения технологического процесса на всех материалах, упаковках с нерасфасованной продукцией, основном оборудовании и помещениях должны быть обозначения (маркировка) с указанием производимой продукции или материала, его дозировкой (при необходимости) и номера серии. При необходимости следует указывать стадию технологического процесса.

Обозначения (маркировка) на упаковке, оборудовании или помещениях должны быть четкими, однозначными, установленной формы. Кроме применения буквенных обозначений рекомендуется использовать цветовую маркировку, указывающую статус продукции (например, «Карантин», «Принято», «Отклонено», «Чистое» и т.п.).

Следует контролировать правильность соединения трубопроводов и другого оборудования, служащего для транспортирования продукции из одной зоны в другую.

Не допускается отклонение от инструкций. При необходимости письменное разрешение на отклонение от инструкций должно быть получено от компетентных лиц и отдела контроля качества.

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

Предотвращение перекрестного загрязнения при производстве. Следует исключить возможность загрязнения исходных материалов или продуктов другими материалами или продуктами. В процессе производства риск случайного перекрестного загрязнения возникает при неконтролируемом выделении пыли, газов, испарений, аэрозолей или микроорганизмов из материалов (продукции) и от остаточных загрязнений на оборудовании и одежде людей. Степень риска зависит от типа загрязнения и продукта, подверженного загрязнению.

Для предотвращения перекрестного загрязнения следует предусмотреть соответствующие технические и организационные меры.

Следует периодически проверять эффективность мер по предотвращению перекрестного загрязнения в соответствии с утвержденными инструкциями.

Аттестация (валидация) направлена на повышение эффективности работы и проводится в соответствии с утвержденными методиками. Ее результаты должны оформляться документально.

При утверждении нового промышленного регламента или метода производства следует проверять их пригодность для серийного

производства. Должно быть подтверждено, что данный процесс, используемые материалы и оборудование позволяют постоянно производить продукцию требуемого качества.

При существенных изменениях технологии, в т.ч. любых изменениях оборудования или материалов, способных влиять на качество продукции или воспроизводимость процесса, следует проводить аттестацию (валидацию) соответствующих процессов.

Для постоянного подтверждения достижения требуемых результатов следует проводить повторную аттестацию (валидацию) технологических процессов и методик.

Основные этапы аттестации процессов и оборудования рассмотрены в приложении 15 стандарта ГОСТ Р 52249.

Исходные материалы. Обеспечение исходными материалами является ответственной операцией, требующей полных сведений о поставщиках.

Исходные материалы следует закупать только у утвержденных поставщиков (указанных в спецификации) и, по возможности, непосредственно у производителей этих материалов. Требования к ним должны быть указаны в спецификациях на исходные материалы, утвержденных производителем лекарственных средств, и согласованы с поставщиком. Все вопросы, связанные с производством и контролем исходных материалов, в т.ч. работу с ними, маркировку, упаковку, порядок предъявления рекламаций и отклонения, следует согласовывать с производителем и поставщиком.

В каждой поставке следует проверять целостность тары, упаковки и пломб, соответствие накладной маркировке на таре (упаковке).

При поставке исходных материалов из нескольких серий каждую серию следует рассматривать как независимую в отношении отбора проб, проведения испытаний и получения разрешения на использование.

Исходные материалы, находящиеся на складе, должны быть маркированы соответствующим образом.

Контроль подлинности содержимого каждой упаковки с исходными материалами регламентируется соответствующими инструкциями и методиками. Упаковки с нерасфасованной продукцией, из которых были отобраны пробы, должны иметь соответствующую маркировку.

При производстве лекарственных средств могут использоваться только исходные материалы с неистекшим сроком годности и допущенные отделом контроля качества.

Промежуточная и нерасфасованная продукция. Перед началом любой технологической операции следует принять меры, гарантирующие чистоту производственной зоны и оборудования, отсутствие любых исходных материалов, продукции, остатков продукции или документации, не относящихся к данному процессу.

Промежуточную и нерасфасованную продукцию следует хранить в надлежащих условиях.

Критические процессы должны быть аттестованы (валидированы).

Выполнение всех необходимых операций по внутрипроизводственному контролю и контролю окружающей среды должно быть оформлено документально.

Все факты существенного отклонения выхода продукции от ожидаемого следует регистрировать и расследовать.

Упаковочные материалы. Закупке, хранению и контролю первичных и печатных упаковочных материалов следует уделять такое же внимание, как и исходному сырью.

Особое внимание следует уделять печатным материалам. Их следует хранить в безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные материалы должны храниться и транспортироваться отдельно в закрытой таре, исключающей их перепутывание. Разрешение на использование упаковочных материалов должно выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной инструкцией.

Операции по упаковке. При упаковке продукции должен быть сведен к минимуму риск перекрестного загрязнения, перепутывания или подмены. Не допускается упаковывать продукцию различных видов в непосредственной близости друг от друга при отсутствии физического разделения зон.

Перед началом операций по упаковке следует убедиться в том, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование находятся в чистом состоянии и не содержат материалов, продукции или документов, относящихся к предшествующей работе и не используемых в текущем процессе. Очистка линии упаковки продукции должна выполняться по специальным инструкциям.

Наименование и номер серии упаковываемой продукции должны быть указаны на каждой линии или установке.

При поступлении продукции и упаковочных материалов на участок упаковки следует проверить их количество, подлинность и соответствие инструкциям по упаковке.

Первичная упаковка для наполнения перед началом операции наполнения должна быть чистой. Особое внимание следует обратить на удаление любых загрязняющих веществ (осколков стекла, металлических частиц и пр.). После наполнения и укупоривания продукции ее маркировку следует выполнять как можно быстрее.

Правильность выполнения любых печатных операций (например, нанесения кодов или срока годности) при упаковке и после нее тщательно контролируется и оформляется документально. Следует уделять внимание ручной маркировке, которая должна контролироваться через регулярные интервалы времени.

Особые меры предосторожности должны приниматься при использовании разрезанных этикеток и нанесении печати вне линии упаковки. Для предотвращения перепутывания печатного материала рекомендуется использовать этикетки в рулоне вместо разрезанных этикеток. Следует контролировать правильность работы электронных считывателей кодов, счетчиков этикеток и других подобных устройств.

Маркировка упаковочных материалов, нанесенная печатью или тиснением, должна быть отчетливой, устойчивой к воздействию света (выгоранию) и удалению.

После завершения операций по упаковке любые оставшиеся упаковочные материалы с нанесенным номером серии должны быть уничтожены с составлением протокола. Возврат на склад упаковочных материалов с отсутствующим номером серии выполняется в соответствии с утвержденной инструкцией.

Готовая продукция. До выдачи разрешения на реализацию готовая продукция должна содержаться под карантином в условиях хранения, установленных производителем.

Порядок оценки качества готовой продукции и требования к документации, необходимые для получения разрешения на реализацию, приведены в разделе «Контроль качества».

После выдачи разрешения на реализацию готовая продукция хранится на складе готовой продукции в условиях, установленных производителем.

Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы. Отклоненные материалы и продукция должны иметь четкую маркировку и храниться отдельно в зонах с ограниченным доступом. Они подлежат возврату поставщику, переработке или уничтожению. Любые выполненные действия должны документально оформляться и утверждаться специально назначенным персоналом.

Переработка отклоненной продукции допускается в исключительных случаях при условии отсутствия снижения качества готовой продукции и выполнения всех требований спецификаций.

Повторное использование всей (или части) ранее произведенной серии продукции требуемого качества путем объединения ее с другой серией того же продукта на определенном этапе производства допускается только после получения предварительного разрешения, подписанного ответственными лицами.

Необходимость дополнительного контроля готовой продукции, прошедшей переработку, или продукции, в которую был включен ранее изготовленный продукт, определяется отделом контроля качества.

Возвращенная с рынка продукция, над которой был утрачен контроль со стороны производителя, должна быть уничтожена, если не подтверждено соответствие ее качества заданным требованиям. Решение о повторной продаже, перемаркировке или регенерации может быть принято только после специального анализа, проведенного отделом контроля качества в соответствии с письменной инструкцией.

5.3.6 Контроль качества

Отдел контроля качества. Контроль качества связан с отбором проб, проведением испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, инструкций и других документов, с организацией работы, документированием и процедурами выдачи разрешений на реализацию. Цель контроля качества – не допустить к использованию или реализации материалы или продукцию, не удовлетворяющие требованиям качества. Служба контроля качества выполняет исследования, проверки и участвует в принятии любых решений, касающихся качества продукции. основополагающим принципом обеспечения контроля качества является независимость отдела контроля качества.

На каждом предприятии, выпускающем лекарственные средства, должен быть отдел контроля качества, независимый от других подразделений. Руководитель этого отдела должен иметь необходимый опыт и квалификацию. К отделу контроля качества относятся одна или несколько контрольных лабораторий. Для выполнения своих функций отдел должен быть обеспечен всеми необходимыми ресурсами.

Сотрудники отдела контроля качества должны иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения анализа.

Организация работы контрольных лабораторий. Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны соответствовать

общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества.

Персонал, помещения и оборудование лабораторий должны соответствовать виду и объему производства.

К документации по контролю качества относятся: спецификации; методики отбора проб; методики и протоколы проведения испытаний (в т.ч. аналитические операционные листы и/или лабораторные журналы); аналитические отчеты и/или паспорта; результаты контроля окружающей среды в производственных помещениях; протоколы аттестации (валидации) аналитических методов; методики и протоколы калибровки (поверки) приборов и обслуживания аппаратуры.

Для некоторых данных (например, результатов аналитических испытаний, выходов готовой продукции, параметров окружающей среды и т.п.) целесообразно хранить протоколы в виде, позволяющем оценивать тенденции изменения параметров.

Отбор проб должен проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями.

Отобранные контрольные образцы должны представлять репрезентативную выборку серии материалов или продукции. Возможен отбор проб, характеризующих критические стадии технологического процесса (например, его начало или окончание).

На маркировке тары с отобранными пробами должны быть указаны ее содержимое, даты отбора проб и упаковки, из которых эти пробы были отобраны.

Контрольные образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов и воды) должны храниться не менее двух лет после выдачи разрешения на реализацию продукции, если это допускается их стабильностью. Количество контрольных образцов исходного сырья, материалов и продукции должно быть достаточным для проведения их полного повторного контроля.

Требования к отбору проб исходных и упаковочных материалов приведены в Приложении 8 стандарта ГОСТ Р 52249.

Все испытания, приведенные в нормативной документации, должны быть выполнены в соответствии с утвержденными методиками. Аналитические методики должны быть аттестованы (валидированы).

Полученные результаты испытаний должны оформляться документально с тщательной проверкой всех внесенных данных. Все расчеты должны тщательно проверяться.

Проводимые испытания следует оформлять документально.

Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов,

стандартных образцов и питательных сред. Они должны готовиться в соответствии с письменными инструкциями.

При необходимости на таре следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов) с соответствующими инструкциями по их использованию и хранению.

Животных, используемых для контроля компонентов, материалов или продукции, следует, при необходимости, помещать в карантин перед работой с ними. Уход и контроль за животными должны быть организованы так, чтобы обеспечить их пригодность к использованию по назначению. Животные должны быть маркированы, истории работы с ними должны быть оформлены документально.

Детализация требований к системе обеспечения качества на этапе производства приведена в национальном стандарте ГОСТ Р 52537-2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования», введенным в действие с 2007 г.

5.3.7 Работа по контрактам на производство продукции и проведение анализов

Во избежание разночтений, способных привести к ухудшению качества продукции или выполнения работ, следует тщательно составлять, согласовывать и контролировать выполнение контрактов на производство продукции и проведение анализов. Контракт между заказчиком и исполнителем должен быть составлен в письменной форме с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон. Контракт должен устанавливать порядок действий и ответственность Уполномоченного лица за выдачу разрешения на реализацию каждой серии продукции.

Заказчик несет ответственность за оценку компетентности исполнителя и его способность выполнить контракт надлежащим образом, а также за включение в контракт положений, обеспечивающих выполнение требований стандартов.

Заказчик предоставляет исполнителю информацию, необходимую для выполнения предусмотренных в контракте работ в соответствии с требованиями регистрационного досье, нормативных документов и законодательства. Заказчик должен убедиться в том, что исполнитель обладает полной информацией о факторах, связанных с продукцией или работой, выполняемой по контракту, и представляющих опасность для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или продуктов.

Заказчик должен убедиться в том, что вся готовая продукция и материалы, поставленные ему исполнителем, соответствуют спецификациям, а разрешение на реализацию этой продукции выдано Уполномоченным лицом.

Исполнитель должен иметь соответствующие помещения, оборудование, знания, опыт и компетентный персонал для надлежащего выполнения контракта. Контракт на производство может выполнять исполнитель, имеющий разрешение на производство лекарственных средств. Исполнитель должен гарантировать пригодность получаемых им материалов и продукции для использования по назначению.

Исполнитель не должен привлекать третью сторону для выполнения работ или их части, порученных ему по контракту, без предварительного рассмотрения и согласования с заказчиком. При заключении соглашения между исполнителем и третьей стороной должна быть гарантия того, что информация о производстве и проведении анализов будет доступна заказчику в соответствии с контрактом.

Исполнитель не должен предпринимать действия, которые могут оказать отрицательное влияние на качество продукции, произведенной и/или проанализированной им в соответствии с контрактом.

Контракт заключается между заказчиком и исполнителем. В контракте указывается ответственность сторон за производство и контроль продукции. Технические аспекты контракта должны быть составлены компетентными лицами, обладающими соответствующими знаниями в области технологии производства лекарственных средств, проведения анализов и требований настоящего стандарта. Все соглашения по производству и проведению анализов должны быть согласованы обеими сторонами и должны соответствовать требованиям регистрационного досье.

В контракте должно быть указано, каким образом Уполномоченное лицо, ответственное за выпуск серии продукции для реализации, гарантирует, что каждая серия продукции была изготовлена и проконтролирована в соответствии с требованиями нормативной документации и регистрационного досье.

В контракте должны быть указаны лица, ответственные за закупку, проведение испытаний и выдачу разрешения на использование материалов, производство, контроль качества (в т.ч. внутрипроизводственный контроль), отбор проб и проведение анализов. При заключении контракта на анализ продукции должна быть предусмотрена возможность проведения отбора проб исполнителем в помещениях производителя продукции. В контракте должно быть

предусмотрено право заказчика на посещение производства исполнителя.

При заключении контракта на проведение анализов возможно инспектирование исполнителя надзорными органами.

5.3.8 Рекламации и отзыв продукции

Все **рекламации** и информация, касающиеся продукции с предполагаемыми нарушениями качества, должны быть тщательно проанализированы в соответствии с инструкциями. На предприятии должна быть создана система быстрого и эффективного отзыва с рынка продукции с явными или предполагаемыми нарушениями качества.

На предприятии должен быть назначен сотрудник, имеющий в распоряжении необходимый персонал, ответственный за рассмотрение рекламаций и принятие решений.

Действия по рассмотрению рекламаций на предположительно некачественную продукцию и принятие решения об отзыве продукции должны быть изложены в соответствующей инструкции.

Следует обеспечить тщательность расследования рекламации и его документальное оформление с описанием деталей любой претензии на качество продукции. К этой работе обычно привлекается лицо, ответственное за контроль качества продукции.

Если обнаружено или подозревается несоответствие качества какой-либо серии продукции, следует принять решение о проверке аналогичных серий.

Решения и меры, принятые по любой рекламации, должны быть внесены в соответствующий протокол на серию продукции.

Протоколы рекламаций следует регулярно рассматривать и анализировать с целью выявления специфических и повторяющихся факторов, требующих особого внимания и способствующих отзыву продукции.

При ухудшении качества продукции или других проблемах с качеством, в отношении которых предпринимаются корректирующие действия, производитель обязан известить соответствующие компетентные органы.

На предприятии должен быть назначен сотрудник, имеющий в распоряжении необходимый персонал, ответственный за своевременный **отзыв** продукции с рынка. Как правило, это лицо должно быть независимым от служб реализации и маркетинга. Если этот сотрудник не является Уполномоченным лицом, то Уполномоченное лицо должно быть осведомлено обо всех фактах отзывов продукции.

Порядок отзыва продукции должен быть регламентирован инструкцией, которую следует регулярно проверять и пересматривать.

Отзыв продукции должен осуществляться оперативно и в любое время.

Компетентные органы стран, куда могла быть направлена продукция, должны быть немедленно информированы о принятии решения об отзыве продукции в связи с подозрением или обнаружением несоответствия ее качества.

Последовательность действий при отзыве продукции должна быть оформлена документально. Окончательный отчет должен содержать баланс между количеством поставленной и отозванной продукции.

Эффективность мероприятий по отзыву продукции следует регулярно анализировать.

5.3.9 Самоинспекция

Самоинспекция должна проводиться с целью проверки выполнения предприятием требований настоящего стандарта и принятия необходимых мер по устранению недостатков.

С целью выполнения принципов обеспечения качества вопросы, связанные с работой персонала, содержанием помещений, эксплуатацией оборудования, документацией, производством, контролем качества и реализацией лекарственных средств, мероприятиями по работе с рекламациями и отзыву продукции, а также проведению самоинспекций, должны регулярно рассматриваться в соответствии с утвержденной программой.

Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенным лицом (лицами) из штата предприятия. Полезно проводить независимый аудит экспертами сторонних организаций.

Результаты проведения самоинспекций должны быть оформлены документально. Протоколы, составленные по результатам проведения самоинспекции, должны включать в себя всю полученную информацию и необходимые корректирующие действия (при необходимости). Действия, принимаемые по результатам самоинспекции, следует оформлять документально.

Некоторые разделы ГОСТ Р 52249 уточнены и расширены в других национальных стандартах, которые рассмотрены в следующих главах пособия.

5.4 Основные приложения ГОСТ Р 52249

В национальном стандарте ГОСТ Р 52249 кроме основных Правил GMP изложены также особые, специфические требования к различным видам производств. Они оформлены в виде приложений.

Приложение 1 «Производство стерильных лекарственных средств» включает подразделы, касающиеся принципов, общих положений, изолирующей технологии, технологии «выдувание-наполнение-герметизация», продуктов, подлежащих финишной стерилизации. Рассмотрены также асептическое производство, персонал, помещения, оборудование, очистка и дезинфекция, технологический процесс. Большое внимание уделено таким понятиям, как: стерилизация, тепловая стерилизация, влажное тепло (пар), сухое тепло (жар), радиационная стерилизация, стерилизация оксидом этилена, фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть стерилизованы в первичной упаковке, завершение производства стерильной продукции. Завершается данное приложение разделом – контроль качества.

Приложение 2 «Производство медицинских биологических препаратов» содержит следующие подразделы: общие положения, персонал, помещения и оборудование, виварии и уход за животными, документация, производство, исходные материалы, система посевных материалов и банков клеток, принципы работы, контроль качества.

Приложение 3 «Производство радиофармацевтических препаратов» содержит подразделы: общие положения, персонал, помещения и оборудование, производство, контроль качества, реализация и отзыв продукции.

Приложение 4 «Производство лекарственных средств для животных (кроме иммунных препаратов)» содержит подразделы: производство препаратов против эктопаразитов, производство лекарственных средств для животных, содержащих пенициллины, хранение образцов, стерильные лекарственные средства для животных.

Приложение 5 «Производство иммунных лекарственных средств для животных» содержит подразделы: общие положения, персонал, помещения, оборудование, животные и помещения для их содержания (виварии), дезинфекция, уничтожение отходов, производство, исходные материалы, среды, система посевных материалов и банков клеток, принципы работы, контроль качества.

Приложение 6 «Производство медицинских газов» содержит подразделы: общие положения, персонал, помещения и оборудование, документация, производство, производство нерасфасованной продукции

(балк-продукта), наполнение и маркировка, контроль качества, хранение и выпуск, термины и определения.

Приложение 7 «Производство лекарственных средств из растительного сырья» содержит подразделы: общие положения, помещения, складские зоны, производственные зоны, документация, спецификации на исходные материалы, технологические инструкции, отбор проб, контроль качества.

Приложение 8 «Отбор проб исходных и упаковочных материалов» содержит подразделы: общие положения, персонал, исходные материалы, упаковочные материалы.

Приложение 9 «Производство жидкостей, кремов и мазей» содержит подразделы: общие положения, помещения и оборудование, производство.

Приложение 10 «Производство аэрозолей для ингаляций» содержит подразделы: общие положения, помещения и оборудование, производство и контроль качества.

Приложение 11 «Системы с компьютерным управлением и контролем» содержит подразделы: основные положения, персонал, аттестация, требования к системе.

Приложение 12 «Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств» содержит подразделы: введение, гамма-установки, радиационные установки с ускорителями электронов, ответственность, дозиметрия, аттестация (валидация) процесса, аттестация установки, общие положения, гамма-установки, основные параметры, карта дозного поля, радиационные установки с ускорителями электронов, основные параметры установки, карта дозного поля, процедура повторного ввода установки в эксплуатацию, помещения, технологический процесс, гамма-излучение, радиационная установка с ускорителем электронов, документация, микробиологический контроль.

Приложение 13 «Производство лекарственных средств для клинических исследований» содержит подразделы: введение, термины и определения, управление качеством, персонал, помещения и оборудование, документация, заказ, досье на лекарственное средство, промышленные регламенты и технологические инструкции, инструкции по упаковке, инструкции по маркировке, протоколы производства и упаковки серии продукции, производство, исходные материалы, технологические операции, требования к препарату сравнения, код рандомизации, слепой метод, контроль качества, выдача разрешения на выпуск серии, свободное перемещение, контракт на производство и

проведение анализов, рекламации, отзыв и возврат, отгрузка, возврат, уничтожение, отгрузка, возврат, уничтожение.

Приложение 14 «Производство лекарственных средств из крови или плазмы человека» содержит подразделы: основные положения, термины и определения, помещения и оборудование, сбор крови и плазмы, прослеживаемость крови (плазмы) и действия, выполняемые после сбора крови (плазмы), производство и контроль качества, хранение образцов, утилизация отбракованной крови/плазмы и промежуточных продуктов.

Приложение 15 «Аттестация процессов и оборудования» содержит подразделы: основные положения, планирование работ по аттестации (валидации), документация, аттестация, аттестация проекта, аттестация установленного оборудования, аттестация функционирующего оборудования, аттестация эксплуатируемого оборудования, аттестация действующих помещений, систем и оборудования, аттестация (валидация) процесса, общие положения, перспективная аттестация, текущая аттестация, ретроспективная аттестация, аттестация процессов очистки, контроль изменений, повторная аттестация (ревалидация), термины и определения.

Приложение 16 «Подтверждение соответствия серии продукции с целью ее выпуска, выполняемое Уполномоченным лицом» содержит подразделы: область применения, основные положения, введение, общие положения, проведение испытаний и выпуск в реализацию серии продукции, произведенной внутри стран, имеющих с Российской Федерацией соглашение о взаимном признании, производство расположено в одном месте, различные стадии производства выполняются в разных местах, отдельные промежуточные стадии производства выполняются другой организацией, обязанности Уполномоченного лица.

Приложение 17 «Выпуск по параметрам» содержит подразделы: общие положения, выпуск по параметрам, выпуск по параметрам для стерильной продукции, термины и определения.

Приложение 18 «Руководство по производству активных фармацевтических субстанций (АФС)» содержит подразделы: введение, цель, область определения, область применения, управление качеством, персонал, здания и системы, технологическое оборудование, документация и протоколы, работа с материалами, технологический и внутрипроизводственный контроль, упаковка и маркировка АФС и промежуточных продуктов, хранение и реализация, лабораторный контроль, аттестация (валидация), контроль изменений, отклонение и переработка материалов, рекламации и отзывы, работа по контракту (в

т.ч. проведение анализов), реализация, хранение, переупаковка и перемаркировка, АФС, производимые путем культивирования клеток (ферментации), АФС, предназначенные для проведения клинических исследований, термины и определения, введение, управление качеством, персонал, здания и системы, технологическое оборудование, документация и протоколы, работа с материалами, технологический и внутрипроизводственный контроль, упаковка и маркировка АФС и промежуточных продуктов, хранение и реализация, аттестация (валидация), контроль изменений, отклонение и переработка материалов, рекламации и отзывы, работа по контракту (в т.ч. проведение анализов), реализация, хранение, переупаковка и перемаркировка, АФС, производимые путем культивирования клеток (ферментации), АФС, предназначенные для проведения клинических исследований, термины и определения, общие термины и определения.

5.5 Система обеспечения качества

Лекарственные средства являются особым видом продукции. К ним предъявляются высокие требования по безопасности и эффективности, обеспечиваемые на всех этапах разработки, испытаний, производства и реализации.

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

Рассмотрим кратко некоторые положения ГОСТ Р 52537.

5.5.1 Назначение системы обеспечения качества

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

– соответствие спецификации (фармакопейной статье), в т.ч. отсутствие посторонних включений физической, химической и микробиологической природы, выходящих за установленные пределы;

- сохранение своих свойств в течение установленного срока годности;

- наличие правильной и четкой маркировки.

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

- сплошной контроль готовых лекарственных средств неразрушающими методами по всем показателям невозможен, т.е. контроль качества может выполняться только по выборке определенного числа образцов из серии продукции;

- потребитель не может проверить качество лекарственных средств, он полностью доверяет сопроводительной документации производителя.

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

Обеспечение качества лекарственных средств основано на следующих *принципах*:

- четкое определение обязанностей и ответственности руководителей и всех сотрудников предприятия;

- документальное оформление всех процессов производства, контроля качества и пр. в конкретной, исчерпывающей и понятной для каждого работника форме с детализацией каждой операции или каждого требования;

- организация производства в соответствии с документацией предприятия и действующими нормативными документами;

- обеспечение прослеживаемости всего процесса производства и контроля качества;

- контроль исходных и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции в полном соответствии с установленными требованиями;

- выполнение требований к помещениям, оборудованию и процессам;

- укомплектованность производства персоналом, имеющим необходимую подготовку и дисциплину;

- исполнительская дисциплина;

- постоянный анализ качества продукции, случаев отклонения от спецификаций и причин рекламаций; организация отзывов продукции, не соответствующей требованиям; анализ рисков и определение

критических точек; проведение самоинспекций, т.е. наличие постоянной обратной связи между результатами работы, с одной стороны, и технологическим процессом, персоналом, материалами и другими ресурсами, с другой;

– культура производства, личная гигиена.

5.5.2 Структура системы обеспечения качества

Система обеспечения качества при производстве лекарственных средств состоит из следующих элементов:

– **информация о предприятии** – документ, содержащий основные данные о предприятии;

– **работа с материалами** – раздел, который включает в себя документацию, регламентирующую взаимоотношения с поставщиками исходных и упаковочных материалов, порядок приема материалов, отбора проб, карантинного хранения и пр. от заключения договоров (оформления заказов на поставку материалов) до выдачи материалов в производство;

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

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

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

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

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

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

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

5.5.3 Информация о предприятии

В данном разделе приводятся данные о наименовании и адрес предприятия; номенклатуре выпускаемой продукции; данные о численном составе; организационная структура предприятия; ответственность руководителей службы контроля качества; перечень основных стандартов, на которых основана система обеспечения качества; систематизированный перечень документов, по которым ведется работа предприятия, подразделений и отдельных исполнителей, проводится аттестация и испытания оборудования, ведется обучение персонала и пр.

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

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

Организационная структура предприятия имеет несколько уровней:

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

Организационная структура должна отражать взаимосвязи между различными уровнями управления и подразделениями предприятия. Следует определить работника (руководителя), выполняющего функции Уполномоченного лица.

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

Организационная структура и должностные инструкции определяют подчиненность подразделений и работников.

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

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

Обеспечение качества продукции – стратегическая цель предприятия.

На предприятии рекомендуется иметь подразделения:

- обеспечения качества (например, отдел обеспечения качества);
- контроля качества (отдел контроля качества).

Отдел контроля качества включает в себя контрольные лаборатории.

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

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

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

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

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

5.5.4 Материалы

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

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

Следует организовать входной контроль печатных и упаковочных материалов.

Должны быть документально оформлены и реализованы требования, регламентирующие:

- прием материалов;
- контроль качества исходных и упаковочных материалов, включая отбор проб (образцов), карантинное хранение, анализ проб или образцов, оформление разрешения на применение материалов, хранение проб (образцов);
- транспортирование материалов на предприятии;
- аудит поставщиков;
- оформление договоров (заказов).

Рекомендации по реализации данных требований подробно изложены в ГОСТ Р 52537.

5.5.5 Производство

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

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

- отгрузку продукции;
- подготовку персонала и его работу.

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

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

При этом особое внимание уделено внутрипроизводственному контролю.

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

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

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

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

5.5.6 Контроль качества и выпуск готовой продукции

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

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

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

В состав отдела контроля качества входят лаборатории, осуществляющие контроль (испытания), допуск в производство

(реализацию) или отклонение исходных и упаковочных материалов и готовой продукции.

Работа отдела контроля качества регламентируется инструкциями, определяющими ее обязанности, ответственность и права его сотрудников.

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

5.5.7 Обеспечение качества на этапе подготовки производства

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

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

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

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

Аттестацию концепции целесообразно выполнять для сложных и дорогостоящих проектов.

Аттестация должна быть независимой.

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

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

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

– соответствие заданным требованиям критического оборудования.

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

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

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

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

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

Более подробно проблемы аттестации рассмотрены в главе 8 настоящего пособия.

5.5.8 Персонал

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

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

Общая схема работы с персоналом включает в себя следующие элементы:

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

5.5.9 Контроль исполнения

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

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

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

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

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

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

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

Могут использоваться следующие системы контроля, предусматривающие ведение:

- журнала контроля;
- контрольных карточек по каждому отдельному документу;
- контрольной картотеки, которая формируется из базы данных и содержит два раздела: контролируемый массив и исполненные документы.

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

5.5.10 Анализ рисков в критических точках

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

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

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

Существует семь этапов проведения анализа рисков:

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

2) Определение критических точек окружающей среды (действия персонала, стадии технологического процесса), далее – найти

критические точки, на которые следует обратить внимание, чтобы уменьшить опасность.

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

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

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

6) Оценка эффективности принятых мер.

7) Документальное оформление всех перечисленных действий и полученных результатов.

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

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

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

- уровень предупреждения;
- уровень тревоги.

В критических точках следует контролировать параметры по обоим уровням.

Контроль может быть периодическим или непрерывным.

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

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

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

5.5.11 Порядок внедрения системы обеспечения качества

Внедрение системы обеспечения качества требует организационно-технической подготовки, обучения персонала и апробации созданной

системы. Эту работу следует проводить так, чтобы она была адекватно воспринята коллективом предприятия и не носила формального характера.

Внедрение системы обеспечения качества на производстве является длительным процессом, требующим приведения всего комплекса оборудования, помещений, документации, работы персонала в соответствие с установленными требованиями. Эта работа может быть разбита на этапы, исходя из того, что внедрение организационных мер на первом этапе не требует значительных капиталовложений и может быть реализовано в сжатые сроки. На втором этапе может быть предусмотрено комплексное техническое перевооружение производства.

Рекомендуемые этапы создания системы обеспечения качества приведены в таблице 2.

Таблица 2. Этапы создания системы обеспечения качества

Наименование этапа	Исполнитель	Контролирующий отдел (лицо)
1 Организационные меры по внедрению системы обеспечения качества		
1.1 Принятие решения о введении системы обеспечения качества. Издание приказа	Руководитель предприятия	-
1.2 Формирование Совета GMP (комиссии, рабочей группы) по подготовке к введению системы обеспечения качества. Издание приказа		-
1.3 Разработка плана-графика подготовки к введению системы обеспечения качества. Утверждение плана-графика	Совет GMP. Руководитель предприятия	Руководитель предприятия
1.4 Формулирование политики в области качества. Обсуждение политики и плана-графика в коллективе (подразделениях). Утверждение политики в области качества	Совет GMP. Руководители подразделений. Руководитель предприятия	-
1.5 Разработка (оформление) организационной структуры предприятия	Отдел обеспечения качества	Совет GMP
1.6 Разработка (сверка) технологических регламентов и всей технологической документации	Отдел главного технолога	Отдел обеспечения качества

1.7 Разработка (сверка) всего комплекса инструкций и методик	Руководители подразделений	
1.8 Отработка порядка ведения протоколов серий продукции (маршрутных карт)	Производственный отдел	
1.9 Подготовка Руководства по качеству Утверждение Руководства по качеству	Отдел обеспечения качества. Руководитель предприятия	Совет GMP
1.10 Введение системы контроля исполнения	-	Отдел обеспечения качества
1.11 Документальное оформление системы самоинспекций (внутреннего аудита)	Отдел обеспечения качества	Совет GMP
1.12 Обучение персонала. Освоение персоналом комплекса документации и других элементов GMP	Отдел подготовки персонала (обучения)	Отдел обеспечения качества
2 Комплексное техническое перевооружение производства		
2.1 Формулирование задания на перевооружение производства (задания на проектирование)	-	Руководство предприятия
2.2 Разработка проекта	-	
2.3 Аттестация и корректировка проекта (при необходимости)	-	
2.4 Реализация проекта	-	
2.5 Аттестация производства и его элементов в построенном, оснащем и эксплуатируемом состояниях	-	Отдел обеспечения качества
3 Аудит и подготовка к инспектированию		
3.1 Внешний аудит системы обеспечения качества	Независимая организация	Отдел обеспечения качества
3.2 Корректировка по результатам аудита	Отдел обеспечения качества, все подразделения	Совет GMP
3.3 Сертификация производства на соответствие требованиям ГОСТ Р 52249	Орган по сертификации	Отдел обеспечения качества
3.4 Представление Системы обеспечения качества надзорному органу (инспекции)	-	-

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

5.5.12 Аудит и инспекции

Инспекции (инспектирование) выполняются надзорными органами с целью проверки соответствия производства требованиям ГОСТ Р 52249 и других нормативных документов.

Аудит – это проверка производства на соответствие требованиям ГОСТ Р 52249 и другим нормативным документам, выполняемая самим предприятием или независимой организацией. Аудит направлен на детальный анализ всех сторон деятельности предприятия, входящих в предмет аудита.

Различается внешний и внутренний аудит.

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

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

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

Более подробно в следующей главе пособия рассмотрены этапы проведения внутреннего аудита.

Вопросы для контроля и самоконтроля

1. Каковы основные Правила профессиональной деятельности в области лекарственных средств?
2. Каковы требования основных разделов GMP?
3. В чем сходство и различие основных положений GMP и ГОСТ Р 52249-2004?
4. Какие требования предъявляются к расположению фармацевтических производств?

5. Какие требования предъявляются к технологическому оборудованию на фармацевтическом производстве?

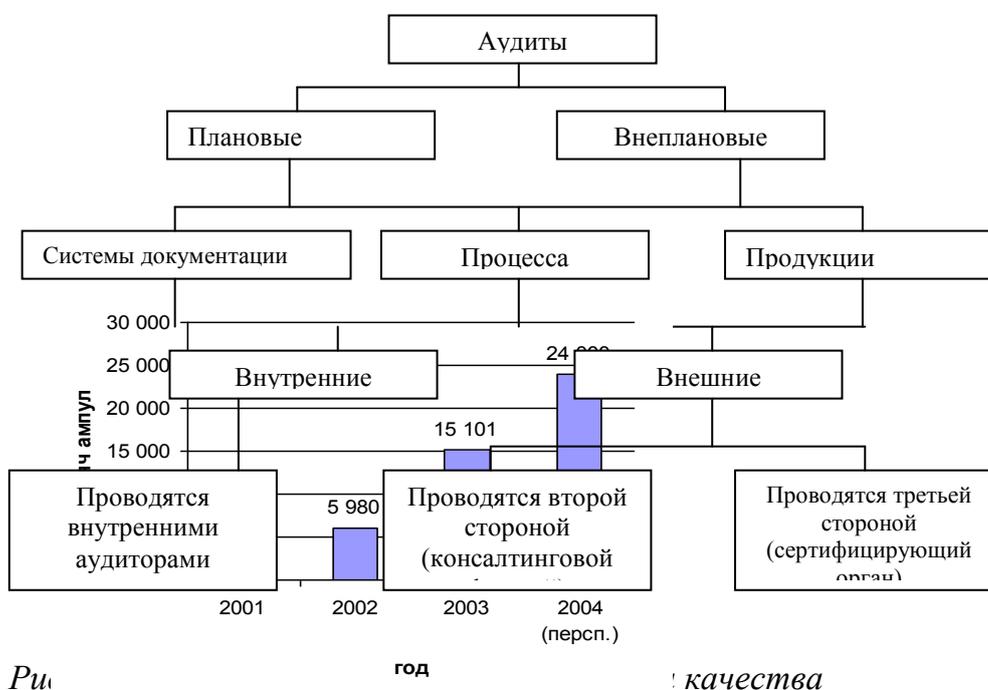
6. Чем должен заниматься отдел технического контроля на фармацевтическом предприятии?

ГЛАВА 6 ВНУТРЕННИЙ АУДИТ (САМОИНСПЕКЦИЯ)

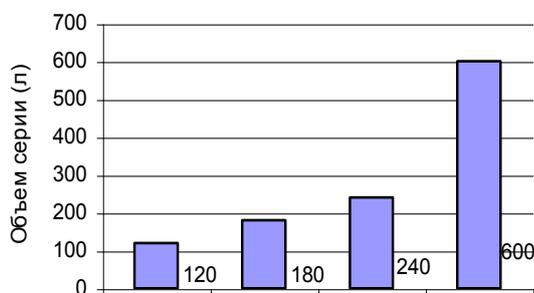
6.1 Общие сведения об аудите

Отечественные стандарты GMP устанавливают требования к тому, что следует предпринять предприятию - производителю лекарственных средств для производства качественного продукта в сфере организации производства и контроля. Но они не определяют правила и механизмы контроля за выполнением этих действий, лишь обозначая задачу, как необходимость организации самоинспекции. Систематический и независимый анализ, позволяющий определить соответствие деятельности и результатов, эффективность мероприятий, проводимых при производстве лекарственных средств, крайне необходим. Поставленную задачу призван решать аудит организации производства и контроля качества лекарственных средств.

Наиболее полно в нормативной документации освещен подход к организации и проведению *аудитов системы менеджмента качества* – СМК. В этих документах рассматриваются вопросы относящиеся как к организации и проведению аудита внешнего и внутреннего, так и к подготовке персонала, проводящего аудит. Общую классификацию аудитов СМК по назначению представляют следующим образом (рис.1):



Данная схема вполне совпадает с действующим порядком государственных средств.



Внутренний аудит (внутренние инспекции, самоинспекция) является эффективным инструментом для оценки и подтверждения соответствия установленным требованиям систем, процессов и документов. Проведение внутренних аудитов является одним из условий создания в организациях из различных областей деятельности эффективной Системы Качества в разных отраслях: в области образования, информационных агентств, автомобилестроения, строительства, научно-исследовательских учреждениях и других. Основные требования, предъявляемые к организации внутренних аудитов определяют ГОСТы серий Р ИСО 9000, Р ИСО 10011 и международные стандарты.

Виды, цели, область применения, применение внутреннего аудита к системе в целом или ее отдельным элементам, критерии оценки определяются заказчиком аудита и должны соответствовать целям организации в области качества.

Прежде, чем приступить к долгосрочному планированию внутреннего аудита, следует решить вопрос о принципах подхода к планированию внутреннего аудита на предприятии. Возможны два варианта, применяемые в аудите СМК, представленные на рисунке 2.

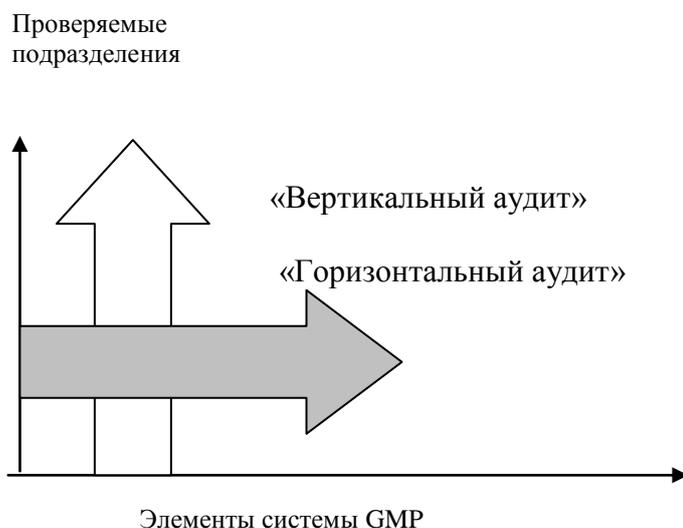


Рис. 2. Варианты планирования внутреннего аудита

Вариант «горизонтального аудита» предполагает одновременную проверку реализации всего комплекса мероприятий по внедрению требований GMP при производстве лекарственных средств. По такой схеме проводят проверки представители внешних контролирующих органов, включая органы по сертификации. При планировании внутреннего аудита эта схема целесообразна лишь в том случае, если в

проверяемом подразделении (на предприятии в целом) уже проведена реорганизация производства в соответствии с надлежащей производственной практикой, либо только планируется проведение такой реорганизации.

Основной целью внутреннего аудита при производстве лекарственных средств является получение информации для своевременного анализа причинно – следственных зависимостей между показателями качества производимого продукта и определенными параметрами технологического процесса.

Алгоритм выявления коренных причин возникновения несоответствий может быть сведен к пяти основным этапам анализа: сбор исходных данных, составление причинно-следственной диаграммы, выявление коренной причины события (несоответствия), выработки решений и реализации действий по устранению несоответствия. При этом следует понимать, что любые расследования причин возникновения несоответствий должны быть экономически оправданы. Примеры области применения методов анализа производственных процессов приведены в таблице 3.

Таблица 3. Пример использования различных методов оценки при анализе производственного процесса

Метод оценки	Оценка на этапе проектирования		Оценка на этапе применения	
	Критические процессы	Прочие	Критические процессы	Прочие
Средства для нечисловых данных по ИСО 9004-4	++	+	++	+
Средства для числовых данных по ИСО 9004-4 (графоаналитические методы)	—	—	++	++
Метод качитетов	++	++	—	—
Метод случайных функций	—	—	+	—
Метод элементарных погрешностей	+	+	+	—
Регистрационные методы	—	—	++	+
Графоаналитические методы	—	—	++	++
Метод приведенных отклонений	+	—	—	+
Экспертные методы	+	—	+	+

Смешанные методы	++	—	+	—
В таблице символ «+» отражает возможность практического применения метода; «++» - возможность широкого применения метода; «-» - ограниченность применения метода.				

Выбор инструментов для решения отдельно взятой проблемы определяется в каждом конкретном случае в зависимости от их практической применимости, стоимости, информативности, достоверности, совместимости. А эффективность каждого из методов и их комбинаций можно оценить лишь эмпирически.

6.2 Определение понятия, цели и задач внутреннего аудита на предприятии – производителе лекарственных средств

На основании требований стандартов серии ИСО 9000 и 10011, содержащих указания по организации и проверке систем менеджмента качества, процесс самоинспекции может быть определен как внутренний аудит процессов организации производства и контроля производства лекарственных средств. А сам внутренний аудит – как систематическое документированное получение свидетельств и оценка степени соответствия организации производства и контроля лекарственных средств установленным критериям силами самого предприятия.

Область распространения внутреннего аудита затрагивает следующие элементы организации производства: подготовка персонала, организация и проведение технологического процесса, производственные помещения и критическое технологическое оборудование и системы, управление ресурсами, документирование процесса производства и контроля, организация контроля за процессом производства и готовой продукцией, управление несоответствующей продукцией. Эти области аудита соответствуют основным разделам «Правил организации производства и контроля лекарственных средств (GMP)». При таком подходе целью внутреннего аудита является проверка соответствия элементов процесса организации производства и контроля лекарственных средств требованиям GMP.

На основании поставленной цели формулируются следующие задачи: выявление несоответствий, разработка и выполнение корректирующих и предупредительных действий, организация деятельности по улучшению.

Результатом должно являться устранение выявленных несоответствий и недопущение их повторного возникновения.

6.3 Этапы формирования системы внутреннего аудита

Методический подход к организации на предприятии действующей системы внутреннего аудита включает в себя два («Подготовительный» и «Рабочий») периода и ряд последовательных этапов.

6.3.1 Подготовительный период

Первым этапом в подготовительном периоде является **организационный**.

На этом этапе решаются следующие задачи:

- анализ руководством предприятия эффективности исторически сложившейся системы внутренних проверок, выявление ее достоинств и недостатков;
- назначение лица, ответственного за организацию на предприятии внутреннего аудита;
- анализ ответственным лицом соответствующих документов системы менеджмента качества, отраслевых и государственных документов, относящихся к организации производства и контроля лекарственных средств;
- определение целей и задач, области распространения и критериев вновь создаваемой системы внутреннего аудита ;
- выбор и обучение нескольких сотрудников предприятия внутреннему аудиту на специализированных курсах;
- априорная регламентация порядка проведения внутреннего аудита.

Заключением данного этапа является априорная регламентация порядка проведения внутреннего аудита, а именно: разработка временных вариантов заполняемых форм и стандартных инструкций по порядку их заполнения и проведению внутреннего аудита, определение области действия системы внутреннего аудита на предприятии, создание действенной рабочей группы, возглавляемой ведущим специалистом и т.д.

Следующий этап – **апробация**.

На этом этапе решаются следующие задачи:

- выбор темы проверки;
- изучение соответствующих теме нормативных и руководящих документов;
- подготовка документов аудита (график, чек-лист);
- предварительный контакт с проверяемыми подразделениями;
- проведение аудита.

Результатом данного этапа является знакомство персонала проверяемых подразделений с методом проведения внутреннего аудита, апробация аудитором на практике заполняемых форм внутреннего аудита и методов сбора информации.

Затем следует этап – *анализ*.

На этом этапе решаются следующие задачи:

- оценка удобства в использовании и информативности заполняемых форм (чек лист, протокол несоответствия, график, отчет);
- оценка затрат времени на проведение внутреннего аудита в одном функциональном подразделении (во всех проверяемых подразделениях);
- отчет и обсуждение с руководством предприятия итогов проведения первой(ых) проверки(ок);
- разработка и выполнение корректирующих и предупреждающих действий (корректировка процесса сбора и оценки данных, внесение изменений и дополнений во внутренние руководящие документы по внутреннему аудиту, заполняемые формы).
- процессный подход к представлению и формализации внутреннего аудита.

По итогам обсуждения и полученным данным лицом, ответственным за организацию проверок, проводится разработка и выполнение корректирующих и предупреждающих действий (корректировка процесса сбора и оценки данных, внесение изменений и дополнений во внутренние руководящие документы по внутреннему аудиту, заполняемые формы).

Подготовительный период считается завершенным, когда полностью выполнен следующий комплекс мероприятий:

- созданы регламентирующие документы процесса;
- определены цели и задачи внутреннего аудита;
- разработаны рабочие документы процесса;
- сформирована и подготовлена первичная группа внутренних аудиторов;
- разработаны и утверждены планы ближайших проверок;
- создана модель процесса внутреннего аудита;
- на основании первых проверок разработаны и внесены корректирующие действия по организации процесса внутреннего аудита.

6.3.2 Рабочий период

Рабочий период представляет собой собственно текущую работу по организации и проведению внутренних проверок.

Первым этапом рабочего периода является **планирование аудита**.

На этом этапе решаются следующие задачи:

- долгосрочное планирование на следующий год;
- обучение группы сотрудников предприятия внутреннему аудиту на специализированных курсах.

Следующим этапом является **проведение и контроль аудита**.

На этом этапе решаются следующие задачи:

- краткосрочное планирование текущих проверок;
- анализ соответствующих нормативных и руководящих документов;
- подготовка документов аудита;
- проведение аудита;
- анализ результатов и разработка корректирующих действий;
- проверка выполнения корректирующих действий;
- составление итогового отчета;
- принятие управленческих решений на уровне руководства предприятия.

6.4 Планирование и проведение внутреннего аудита СМК

Основанием для проведения текущей проверки являются утвержденный годовой план проведения внутреннего аудита, график текущей проверки, распоряжение руководства предприятия. В документах должны быть сформулированы цели, масштабы и сроки проверок. Ежегодный план внутреннего аудита составляется, исходя из долгосрочных и текущих задач развития производства.

На этапе разработки и поэтапного внедрения в практику производства элементов системы GMP целесообразным является планирование «вертикального аудита», т.е. проверка отдельных элементов. Аудит отдельного элемента (либо его части) можно разделить на две составляющие (табл.4): аудит адекватности (определение степени регламентации и документирования процесса производства лекарственных средств) и аудит соответствия (определение степени соответствия организации ведению процесса требованиям GMP).

Таблица 4. Использование различных видов аудита для систем СМК и GMP

Проверяемая система	Аудит адекватности документов	Аудит организации процесса
СМК (система менеджмента качества)	Определение степени соответствия документов СМК установленным требованиям	Установление степени, в которой СМК понятна, внедрена и соблюдается персоналом.
GMP (надлежащая производственная практика)	Определение степени регламентации и документирования процесса производства ЛС	Определение степени соответствия организации ведения процесса требованиям GMP

Критерии оценки могут быть как количественными (например, проверка и регистрация температурного режима хранения МИБП – не реже 2 раз в сутки), так и качественными (например, соответствие технологической одежды работников выполняемым функциям). Они должны быть достаточно детализированы и иметь однозначное толкование для каждого вида проверки.

Обобщенными критериями проверки **документирования процесса** (аудит адекватности) могут быть следующие: внешний вид документа; адекватность-соответствие заполняемой формы документа регламентируемой НД или РД; наличие подписей и дат (разработка, согласование, утверждение, выполнение операции, контроль за выполнением и т.д.); полнота содержания и заполнения документа, описание порядка процесса; детализация - достаточность в описании процесса; системность – документ должен быть структурирован с указанием взаимосвязи с другими документами; функциональность – документ должен содержать исчерпывающую информацию о процессе или процедуре (заложенную в форму); идентифицируемость – каждый лист документа должен быть отнесен к определенному документу, а документ – к определенной части системы; адресность – каждый документ должен быть адресован к конкретному исполнителю; простота – текст документа должен быть краток, точен, однозначен и понятен для исполнителя; актуализированность – все изменения должны своевременно вноситься во все экземпляры документа.

Обобщенные критерии проверки **организации процесса** (аудит соответствия) – это следующие критерии: оценка степени участия персонала в проверяемом процессе; оценка фактического выполнения персоналом регламентированных требований (соблюдения документированных требований и процедур); наличие руководящих и

нормативных документов, регламентирующих проведение процесса; наличие условий организации процесса (помещения, оборудование, инженерные среды, сырье и материалы); наличие условий проведения процесса (соблюдение принципа поточности); соблюдение особых условий, связанных со спецификой производства (соблюдение санитарных правил и норм и др.); наличие подтверждения контроля за ходом процесса (регламентация контроля, степень выполнения).

Расширение областей проверки должно быть последовательным. Первые проверки должны быть достаточно универсальны и однонаправлены. При их планировании следует исходить из того, что организация технологического процесса производства любого лекарственного средства имеет ряд общих требований. Попытка начать с более сложных комплексных проверок приводит к длительной задержке выполнения корректирующих действий или невозможности выполнения части из них по независящим от отделения причинам. Для этого следует разделить область проверки на несколько групп исходя из поставленных задач. Пример такого деления приведен в таблице 5.

Таблица 5. Планирование внутреннего аудита (определение областей проверки)

Группа	Задача	Область проверки
I. Подготовка производства	Оценка существующих на предприятии условий для организации производственного процесса	1) санитарная подготовка производства (помещения, оборудование,...); 2) подготовка персонала (знание инструкций по выполняемым операциям); 3) управление записями; 4....
II. Управление ресурсами	Оценка эффективности действующего порядка управления ресурсами (учет, хранение, использование)	1) управление основными и вспомогательными материалами; 2) управление несоответствующей продукцией; 3) управление отходами производства; 4....
III. Технологический процесс и контроль	Оценка соответствия существующего уровня организации производства требованиям GMP	1) регламентация и документирование технологических процессов; 2) организация проведения технологических процессов; 3) организация контроля за технологическим процессом и продуктом; 4....

Процесс отбора и подготовки внутренних аудиторов может быть организован в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 10011-2-93 «Квалификационные критерии для экспертов-аудиторов».

Основными **методами проведения** внутреннего аудита на соответствие GMP, как и при аудите СМК, являются следующие: интервью с персоналом проверяемого подразделения, наблюдение за ходом выполнения технологической операции, изучение руководящих и рабочих документов технологического процесса. Выявленные несоответствия и замечания аудиторов фиксируются в чек - листе проверки.

По результатам внутреннего аудита руководство предприятия систематически в форме отчета и собеседования с аудиторами получает информацию об актуальности производственных рисков, критических показателях производственных процессов, уровне подготовки и квалификации персонала, уровне контроля за производственными процессами и качеством продукции. Результаты аудита являются основанием для принятия руководством управленческих решений, направленных на устранение и невозможность возникновения несоответствий.

В качестве примера в Приложении 1 настоящего учебного пособия приведено Руководство по инспектированию производства биологической продукции. Руководство содержит опросные листы с вопросами по различным разделам: персонал, помещения, оборудование, производство и контроль в процессе производства, лабораторный контроль и лаборатории контроля качества, документация по производству, содержание животных, обеспечение качества, упаковка, маркировка и дистрибуция, защитные технологии, очистка и дезинфекция.

Вопросы для контроля и самоконтроля

1. Каковы основные цели и задачи проведения внутреннего аудита?
2. Какие виды аудита системы менеджмента фармацевтического производства Вы знаете?
3. Какие требования предъявляются к аудиторам?
4. Каковы основные этапы формирования системы внутреннего аудита?
5. Как проводится внутренний аудит на фармацевтическом предприятии?
6. Как оформляются результаты внутреннего аудита?
7. Какие меры принимаются после проведения внутреннего аудита?

ГЛАВА 7 СИСТЕМА ДОКУМЕНТАЦИИ

Большое число документов, регулирующих процесс производства, а также заполняемых форм является серьезной проблемой для любого производителя лекарственных средств. Это требует несколько подробного рассмотрения.

7.1 Организация системы документации на предприятии

7.1.1 Внешние документы

К внешним документам, регулирующим процесс производства, относятся законы РФ, указы Президента РФ, постановления Правительства РФ, технические регламенты, директивные документы государственных органов управления, национальные и отраслевые стандарты, руководящие документы, правила, методические указания. Они являются законодательной основой, как для организации функционирования предприятия, так и для формирования системы документации.

7.1.2 Внутренние документы

Внутри структуры документов системы менеджмента качества предприятия можно выделить три уровня их значимости (рис.3).

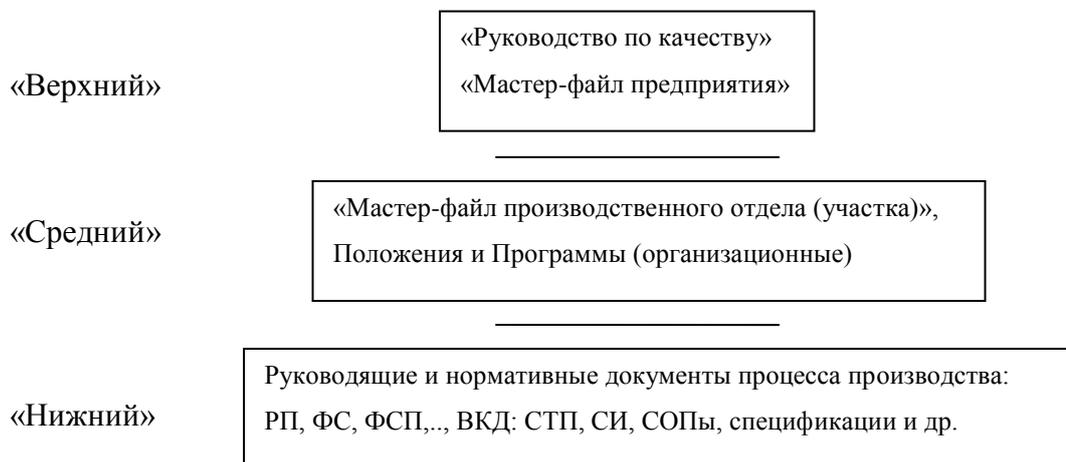


Рис.3. Уровни значимости документов СМК

К документам СМК верхнего уровня относятся «Руководство по качеству» предприятия и «Мастер-файл» предприятия. Это документы, действующие в масштабах всей организации.

К среднему уровню отнесены организационные документы, действующие на уровне отдельного функционального подразделения предприятия. Производство каждого лекарственного средства является весьма специфичным и пролонгированным, поэтому на этом уровне находятся «Мастер-файлы» каждого производственного подразделения, а также Положения об отделах и организационные программы различной направленности, не вошедшие в конкретный Мастер-файл отдельно взятого производственного подразделения.

К нижнему уровню относятся документы, связанные с производством конкретного продукта. Система документов нижестоящего уровня является основой для формирования системы документов вышестоящего уровня. Документы нижнего уровня можно подразделить на две группы: нормативно-технические документы производства и внутренние контролируемые документы.

С точки зрения СМК, иерархия процессов управления предприятием, в зависимости от его организационной структуры, может быть представлена тремя основными уровнями: стратегическим (уровень директора и заместителей директора), тактическим (уровень начальников функциональных подразделений) и оперативным (уровень непосредственного исполнителя работ). Связь структуры внутренних документов системы менеджмента качества с уровнями управления представлена в таблице 6. К стратегическому уровню управления относятся документы «верхнего» уровня значимости, к тактическому – документы «среднего» уровня значимости, руководящие и нормативные документы производства, к «оперативному» – документы «нижнего» уровня значимости (внутренние контролируемые документы).

Таблица 6. Взаимосвязь структуры документов Системы менеджмента качества с уровнями управления

Уровень управления	Структура основных документов СМК
Стратегический	«верхний» уровень: «Руководство по качеству», «Мастер-файл предприятия»
Тактический	«средний» уровень: «Мастер-файл производственного отдела (участка)», Положения и Программы (организационные) «нижний» уровень: Руководящие и нормативные документы процесса производства: регламенты производства, фармакопейные статьи, фармакопейные статьи предприятия и т.д.

Оперативный	«нижний» уровень: внутренние контролируемые документы: стандарты предприятия, стандартные инструкции, стандартные операционные процедуры, спецификации и др.
-------------	---

Нормативно-техническая документация

К нормативно-техническим документам (НТД) системы менеджмента качества отнесены документы, регламентирующие процесс производства и контроля лекарственных средств, создаваемые на предприятии, проходящие процедуры согласования и утверждения во внешних уполномоченных государственных структурах. К ним относятся следующие документы: регламенты производства (РП), фармакопейные статьи предприятия (ФСП), технические условия (ТУ), инструкции по применению препаратов (И). Форму, общие требования к порядку разработки, содержанию, согласованию, утверждению, экспертизе и внесению изменений в эти документы регламентируют внешние нормативные документы.

Управление нормативно-техническими документами регламентируется системой документов СМК предприятия (табл.7). Такая схема управления охватывает все основные аспекты создания, введения в действие, применения и актуализации этого типа документов; ответственность персонала; спецификации, содержание и формы документов; порядок и сроки действия.

Таблица 7. Регламентация порядка управления нормативно-техническими документами в системе документации (СД) предприятия

Блок СД	Уровень значимости	Документ	Освещаемые аспекты управления
Внутренние	Верхний	Руководство по качеству	Матрица ответственности создания, пересмотра, хранения, распространения. Действующий порядок внешнего согласования и утверждения.
	Средний	Мастер – файл производственного подразделения	Перечень применяемых в подразделении, НТД. Сроки действия НТД.
	Нижний	Действующие НТД Ведомости изменений	Содержание Содержание возможной новой редакции

Внешние	Базовый	Законы РФ, национальные и отраслевые стандарты, руководящие документы	Форма, общие требования к порядку разработки, содержанию, согласованию, утверждению, экспертизе и внесению изменений.
---------	---------	---	---

Внутренние контролируемые документы

В системе менеджмента качества особо важным является оперативный уровень управления, так как он непосредственно связан с процессами жизненного цикла продукции. Во всем, что касается качества, важен не только результат внедрения системы менеджмента, но и процессы ее становления и функционирования.

К внутренним контролируемым документам относятся документы, разработанные и утвержденные внутри предприятия, область применения которых определена требованиями к обеспечению качества производства.

Порядок разработки и внедрения системы внутренних контролируемых документов можно представить в виде трех основных стадий: подготовительного периода, стадии апробации системы, стадии регламентации функционирования системы.

В «Подготовительный период» работ, помимо инвентаризации имеющихся документов и формирования общей структуры системы внутренних документов СМК, следует включить назначение на предприятии ответственного лица-контролера документов и априорную подготовку к созданию системы внутренних контролируемых документов (ВКД). К этому относится следующее: создание системы идентификации ВКД; априорная разработка форм документов, форм учета и распределения ВКД; априорная разработка алгоритмов создания и порядка учета и распределения ВКД (рис. 4).



Рис.4. Схема подготовки создания системы внутренних контролируемых документов

Следующий период «Апробация» включает этапы моделирования и идентификация производственных процессов на основе процессного подхода; апробацию механизма создания системы ВКД в одном – двух производственных подразделениях; выполнение корректирующих действий (внесение изменений и дополнений в предлагаемые формы и алгоритмы действий); обучение ответственного персонала (рис.5).

К группам ВКД могут быть отнесены: планы, отчеты, стандарты предприятия, инструкции, стандартные инструкции, стандартные операционные процедуры, спецификации и другие.

Для дальнейшей идентификации ВКД необходимо разработать систему кодирования. Она может быть уникальна для каждого предприятия. Как правило, код документа содержит информацию о группе документа в общей системе, препарате, подразделении,

технологической стадии. Кодировка этих элементов необходима для дальнейшей идентификации любого документа, относящегося к системе документации.

Важным моментом подготовительного периода является создание макетов документов разных групп, разработка и апробация алгоритма написания этих документов. В качестве примера ниже приведен пример основных элементов процесса разработки стандартной операционной процедуры (СОП).

7.1.3 Разработка стандартов операционной процедуры

Подробное описание процедуры. В идеальном варианте этот этап работ должен выполнить непосредственный исполнитель. Но реально это условие выполнить достаточно сложно. Как правило, на практике СОП пишет сторонний наблюдатель процесса.

Оценка описания. Написанная сторонним наблюдателем инструкция предлагается для оценки непосредственному либо потенциальному исполнителю операции.

Анализ написанного. Подробное описание процесса позволяет провести достаточно полный анализ выполнения операции с точки зрения технологии и соответствия требованиям нормативной документации. Анализ проводится на уровне начальника подразделения, в обсуждении принимают участие ведущие специалисты.

Разработка корректирующих действий. Разрабатываются инженерно-техническими работниками подразделения совместно с исполнителями работ. Намечаются сроки исполнения и *ответственные лица*.

Проведение корректирующих действий. Организовываются и проводятся ответственными лицами. Контроль осуществляется начальником подразделения и внутренними аудиторами.

Окончательное составление СОП. Оформление, согласование, утверждение. Лицами, ответственными за написание инструкций (технологами, ИТР подразделения), проводится окончательное редактирование текста, оформление, согласование и утверждение документа.

Подготовительный период

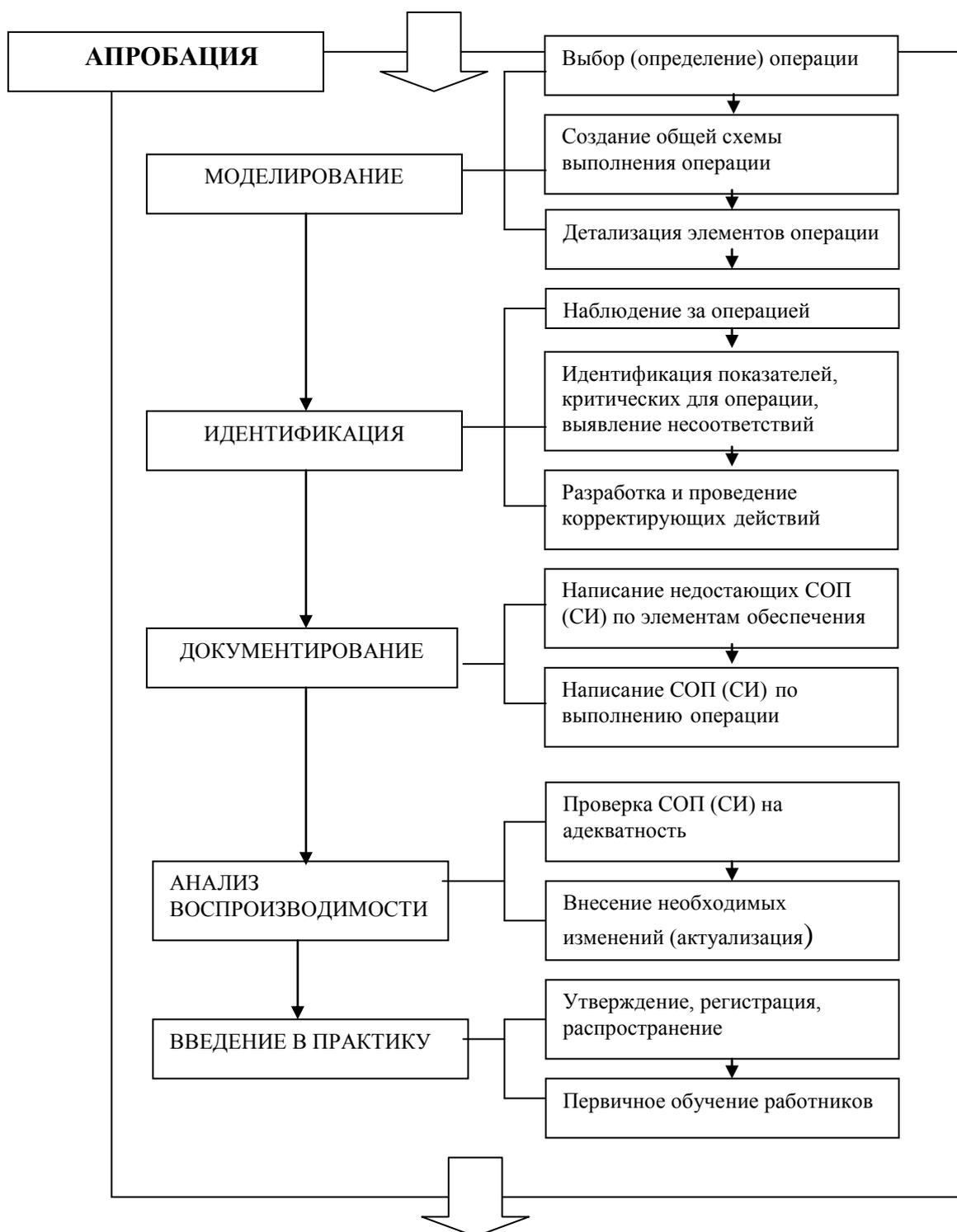


Рис.5. Схема апробации системы внутренних контролируемых документов

7.1.4 Создание матрицы документов процесса

Для создания полной матрицы документов любого процесса (элемента процесса) производства лекарственных средств предварительно следует представить его в виде развернутой блок-схемы. Каждый элемент такой схемы может быть представлен в свою очередь как отдельный процесс с необходимым уровнем детализации. Степень детализации представляемых операций определяется их критичностью для производимого продукта. Можно выделить шесть основных показателей, характеристики которых позволяют однозначно идентифицировать любой процесс или его элемент. Определение процесса подразумевает под собой конкретизацию лица, являющегося непосредственным исполнителем операции, а также входы и выходы процесса. Устанавливают общую последовательность операций. Далее определяют контрольные точки процесса и методы их мониторинга. Рассматривают достаточность ресурсного обеспечения процесса и устанавливаются информационные каналы. Определяют методы оценки результатов процесса и методы его возможной корректировки.

Завершающим этапом создания системы документации на предприятии является регламентация порядка обращения документов в масштабах всего предприятия (рис.6).

Одним из концептуальных положений стандартов серии ИСО 9000 является требование, согласно которому процессы и их взаимодействие должны подвергаться анализу и непрерывному улучшению. В отношении производства лекарственных средств это положение может быть дополнено требованием адекватности, то есть воспроизводимостью процессов в соответствии с ВКД. Одна из задач, решаемых при создании системы ВКД, – это обеспечение достоверности и достаточности информации для выполнения этих требований через механизм актуализации документов.



Рис.6. Схема регламентации системы внутренних контролируемых документов

7.2 Нормативное регулирование системы документации

7.2.1 Основные требования

Порядок производства лекарственных средств регламентируется системообразующим стандартом ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Национальный стандарт

ГОСТ Р 52550-2006 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация» детализирует требования ГОСТ Р 52249-2004 в части ведения организационно-технологической документации.

Согласно этим документам, обязательными требованиями к производству лекарственных средств являются:

- идентичное, стандартное выполнение всех операций;
- прослеживаемость процесса производства каждой серии продукции;
- обеспечение полного соответствия всех этапов производства, исходных и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции заданным требованиям.

С этой целью производство лекарственных средств должно основываться на системе документации, регламентирующей организацию и технологию производства, контроль качества и документальное оформление всех выполняемых операций. Любое действие должно выполняться в соответствии с документом. Исключаются следование устным распоряжениям и выполнение действий по собственному усмотрению.

Основными требованиями к документации являются:

- исчерпывающий характер, т.е. охват всех выполняемых операций, требований к материалам, продукции, методам испытаний и пр.;
- ясно сформулированное наименование и назначение;
- отсутствие лишней информации и ее необоснованного дублирования;
- ясное изложение текста без неопределенности и двусмысленности;
- логичная структура, системное изложение в соответствии с установленным порядком кодирования (рубрикации, нумерации);
- оформление и утверждение в установленном порядке.

Система документации в производстве лекарственных средств должна соответствовать разрешительной документации и регистрационному досье, требованиям надзорных органов, нормативным и нормативно-правовым документам.

Ведение документации в соответствии с установленными требованиями должно обеспечить воспроизводимость технологического процесса при производстве серий продукции, предотвратить ошибки, возникающие при устном общении, неполной или утерянной информации, дать возможность проследить историю серии продукции и при необходимости выявить причины отклонений, влияющих на качество.

Документы должны систематически рассматриваться на предмет соответствия текущим требованиям качества продукции и

пересматриваться по истечении срока действия. Внесение изменений в документы должно выполняться одновременно с изменением технологического процесса.

При необходимости в документах могут быть приведены требования безопасности, относящиеся непосредственно к производству данной продукции.

7.3. Организационно-технологические документы

Основные виды организационно-технологических документов представлены в табл.8.

Таблица 8. Основные организационно-технологические документы и их назначение

Наименование документа	Назначение
Регистрационное досье, лицензия на производство и др.	Общая разрешительная документация предприятия
Спецификация	Требования к исходным материалам, полупродуктам или готовому продукту
Регламент производства	Требования к организации процесса производства конкретной продукции
Инструкция (методика)	Требования и порядок выполнения конкретных действий по производству, контролю и т.д.
Протокол производства	Фактические данные о производстве конкретной серии продукции
Фармакопейная статья, фармакопейная статья предприятия	Стандарт качества лекарственного средства
Этикетка	Документ, идентифицирующий материалы или продукцию, содержащий указание их статуса

7.3.1 Регистрационное досье

Содержание информации о предприятии и *регистрационного досье* регламентируются ГОСТ Р 52537 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования».

7.3.2 Спецификации

Спецификации составляются для следующих материалов и продукции:

- исходных, вспомогательных и упаковочных материалов;
- промежуточной продукции (при ее наличии);
- готовой продукции.

В спецификации в обязательном порядке указываются:

- наименование материала (продукции) со ссылкой на внутренний код предприятия (при необходимости);
- ссылку на фармакопейную статью или другой нормативный документ;
- основные характеристики материала (продукции);
- порядок отбора проб и проведения испытаний (ссылки на методику испытания);
- условия хранения и меры предосторожности (ссылки на инструкцию);
- срок годности (хранения) и периодичность повторных испытаний.

7.3.3 Регламент производства

Регламент охватывает все аспекты технологического процесса, требования к качеству сырья, внутрипроизводственному контролю, контролю качества. Данные документы разрабатываются для серийного производства продукции и содержат детальное описание технологического процесса с указанием стадий процесса, выполняемых операций, требований к оборудованию, используемым материалам, методам контроля, безопасности труда, экологической безопасности, утилизации отходов и прочее.

В зависимости от назначения регламенты подразделяются на лабораторные, опытно-промышленные, пусковые и промышленные. Лабораторный и опытно-промышленный регламенты составляются на стадии разработки и производства опытных серий продукции. Опытно-промышленный регламент на новую продукцию разрабатывается одновременно с фармакопейной статьей на лекарственное средство и является неотъемлемой частью комплекта технической документации. Серийный выпуск продукции осуществляется в соответствии с пусковым и промышленным регламентом. Срок действия пускового регламента не должен превышать, как правило, более трех лет.

Регламенты следует регулярно пересматривать с периодичностью, установленной действующей нормативной документацией на порядок их разработки.

Технологический регламент должен быть разработан и утвержден для каждого вида (формы) лекарственного средства и определенного размера серии, как правило, с учетом мощности используемого технологического оборудования. Требования одного технологического регламента могут распространяться на разные дозировки одного

наименования лекарственного средства строго определенной лекарственной формы, выпускаемые по одной фармакопейной статье на однотипном оборудовании.

Не допускается произвольное изменение объема серии продукции в рамках одного технологического регламента. Любое изменение должно быть обосновано, оформлено ведомостью изменений и зарегистрировано как отдельный промышленный регламент. Не допускается составление и утверждение групповых регламентов даже в производстве с простыми технологическими процессами на однотипном оборудовании.

Рекомендуется включать в состав технологического регламента следующие разделы:

- характеристика готового продукта;
- химическая схема производства;
- технологическая схема производства;
- аппаратная схема производства и спецификация оборудования;
- характеристика полупродуктов, исходных и упаковочных материалов;
- изложение технологических процессов;
- материальный баланс;
- переработка и обезвреживание отходов производства;
- контроль производства;
- безопасная эксплуатация производства;
- охрана окружающей среды;
- перечень производственных инструкций;
- технико-экономические нормативы;
- информационные материалы.

По разделу «Характеристика готового продукта» в соответствии с ГОСТ Р 52249 данные о готовой продукции должны содержать:

- наименование и код продукции в соответствии с требованиями спецификации (нормативного документа), регистрационный номер;
- описание лекарственной формы, ее дозировку и размер серии, состав препарата со ссылкой на соответствующий документ;
- методики отбора образцов и проведения испытаний со ссылкой на соответствующий документ (например, фармакопейную статью), количественные и качественные характеристики, условия хранения и меры предосторожности при применении препарата;
- перечень активных фармацевтических субстанций, ингредиентов и других материалов с точным наименованием и

указанием марки, сорта в соответствии с принятой спецификацией (нормативным документом), с указанием их кодов и всех ингредиентов, которые могут преобразовываться в ходе технологического процесса. При этом регламентированные требования спецификаций (нормативных документов) приводятся обязательно;

- установленный выход готовой продукции с указанием допустимых пределов, подтвержденных соответствующими расчетами, согласованными при разработке технологического регламента с экспертной организацией, а также выход на отдельных стадиях производства.

Данные сведения должны подтверждаться в разделах «Характеристика полупродуктов, исходных и упаковочных материалов» и «Материальный баланс».

Раздел «Характеристика полупродуктов, исходных и упаковочных материалов» должен содержать:

- наименование (в алфавитном порядке) и массу (или другой количественный параметр) каждого ингредиента на каждую дозированную форму;

- полный перечень компонентов с указанием их наименований или кодов и специфических требований, отражающих показатели качества со ссылками на соответствующие нормативные документы;

- описание упаковочно-укупорочных материалов, в том числе образцов или копий всех упаковочных и других видов материалов для маркирования, датированных и подписанных лицом, ответственным за их утверждение.

Раздел «Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования» должен содержать подробное изложение основного технологического и вспомогательного оборудования, которое может оказывать существенное влияние на качество продукции.

Наименования оборудования и приборов приводятся в соответствии с действующими нормативными документами, техническим паспортом и спецификацией поставщика (изготовителя).

Характеристика оборудования должна содержать информацию о материале рабочей зоны оборудования, контактирующей с продуктом в процессе работы, и средствах измерения (датчиках), поверхности которых непосредственно контактируют с продуктом. Соответствие оборудования установленным требованиям должно быть подтверждено сертификатом соответствия либо декларацией соответствия (протоколами испытаний, аттестаций и пр.).

Раздел «Изложение технологического процесса» помимо точного изложения порядка выполнения технологических операций должен содержать описание технологии и способов упаковки и маркирования.

В заключительной части раздела на каждой стадии производства указываются возможные отклонения от технологического процесса, приводящие к браку или возникновению аварийных ситуаций, а также меры их предупреждения.

Раздел «Материальный баланс» должен содержать полную информацию о теоретическом значении выхода продукции на каждой стадии производства с указанием максимального и минимального показателей выхода, при превышении которых требуется проведение расследования в соответствии с порядком, установленным на предприятии.

В разделе «Контроль производства» содержится перечень важнейших контрольных точек производства, требующих соблюдения установленного технологического режима в целях обеспечения стабильного качества выпускаемой продукции. Любое изменение контрольных точек следует оформлять как изменение регламента. Например, необходимо указывать предельное количество остаточного материала (сырья, полуфабриката от предыдущей серии), добавляемого к последующей серии, порядок их предварительной подготовки и контроль, а также сроки использования.

Раздел «Безопасная эксплуатация производства» должен содержать характеристики опасностей производства, исчерпывающий перечень сведений, подтверждающих безопасность готового продукта, сырья, полупродуктов и субстанций с указанием соответствующих нормативов, методы их контроля, а также заключение специализированных компетентных организаций о возможности обеспечения безопасных условий ведения всех технологических процессов. Раздел должен содержать утвержденные методы и способы подготовки к работе помещений, оборудования и персонала, порядок получения разрешения на использование, а также наименования веществ и рецептуры для санитарной обработки.

В разделе «Перечень производственных инструкций» указываются обозначения (коды) и наименования инструкций, содержащих:

- данные о месте нахождения производства и основного оборудования;
- требования к подготовке основного оборудования (очистке, сборке, калибровке, поверке, стерилизации и другим операциям);
- подробное изложение стадий технологического процесса, в том числе требования к контролю материалов, предварительной обработке,

последовательности внесения материалов, времени перемешивания, температуре и др.;

- описание всех видов внутрипроизводственного контроля с указанием допустимых пределов контроля и ответственных лиц;
- условия хранения нерасфасованной продукции, требования к упаковке, маркированию, специальные условия хранения (при необходимости);
- специальные меры предосторожности.

Не рекомендуется внесение изменений в обязательные разделы регламента без оформления и регистрации ведомости изменений или нового регламента, если таких существенных изменений более трех.

7.3.4 Инструкции (методики)

Инструкция, методика, процедура – документы, содержащие указания по выполнению отдельных видов операций, например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации и техническому обслуживанию оборудования, проведению технологической операции.

Технологические инструкции должны полностью соответствовать технологическому регламенту и содержать следующее:

- данные о месте ведения процесса и используемом оборудовании;
- порядок проведения подготовки необходимого оборудования или ссылки на инструкции (методики), например, очистки, монтажа, калибровки, стерилизации;
- подробно изложенные правила, порядок и режимы выполнения каждого действия, например, проверки сырья, предварительной обработки, порядка загрузки сырья, времени смешивания, температурные режимы;
- описание действий по любому внутрипроизводственному контролю с указанием предельных значений контролируемых параметров;
- при необходимости требования к хранению нерасфасованной продукции, в том числе требования к производственной таре, маркированию и специальным условиям хранения, где это требуется;
- особые меры предосторожности;
- порядок заполнения первичной технологической документации в ходе выполнения работ.

Инструкции по фасовке и упаковке должны соответствовать технологическому регламенту, содержать следующие сведения или ссылки на инструкции, содержащие следующие сведения:

- наименование лекарственного средства;
- описание его лекарственной формы и содержание действующего вещества;
- количество лекарственного средства в упаковке, выраженное в штуках, единицах массы или объема, либо других единицах измерения с указанием, при необходимости, допустимых отклонений;
- полный перечень всех упаковочных материалов, требуемых для серии определенного размера, в том числе количество, размеры и типы материалов с указанием кода на каждый упаковочный материал согласно спецификациям;
- при необходимости образец или копию соответствующих маркированных упаковочных материалов с наличием свободного места для отметки номера серии и срока годности продукции;
- особые меры предосторожности, в том числе указание о тщательной проверке зоны оборудования с целью подтверждения очистки зоны перед началом работы;
- описание процесса фасовки и упаковки, в том числе основных и вспомогательных операций и используемого оборудования;
- подробное описание технологического контроля со ссылками на методику отбора проб (образцов) и допустимыми предельными значениями контролируемых параметров.

Последовательность разделов технологических инструкций должна соответствовать порядку выполнения основных производственных операций.

Первый раздел должен включать информацию о подготовке производства, а именно, об очистке, подготовке оборудования, исходных материалах и т.д. Вместо полного описания всех процедур и контроля, выполняемого в процессе подготовки производства, рекомендуется приводить ссылки на соответствующие инструкции (методики).

В технологической инструкции следует приводить данные о помещениях (внутренний код) и используемом оборудовании; причем, каждая единица оборудования должна иметь наименование, тип и индивидуальный номер, чтобы обеспечить прослеживаемость производства каждой серии продукции. В инструкциях приводится указание о необходимости идентификации оборудования в процессе его использования этикетками с номером серии и видом продукции.

В инструкции рекомендуется указывать все вещества, используемые в технологическом процессе, код для каждого из них (при наличии), а также требуемое количество для производства серии и ссылки на инструкции по взвешиванию или отмериванию. Кроме того, следует указывать номера серий, ссылки на спецификации и методики испытаний, даты выдачи разрешения на использование и(или) номер документа, подтверждающего качество.

Необходимо привести также сведения об ожидаемом выходе готовой продукции с указанием допустимых пределов.

Для каждого ингредиента могут быть указаны допускаемые верхние и нижние предельные значения действительного количества вещества по отношению к номинальному количеству в технологическом регламенте производства на серию в зависимости от количественного содержания.

В инструкциях по фасовке и упаковке необходимо указать количество полученной нерасфасованной продукции и материалы, необходимые для ее упаковки с указанием номера серии и(или) документа, подтверждающего их качество.

Следует приводить схему технологического процесса с указанием последовательности основных операций, точек введения исходных материалов в процесс и по ходу процесса, в которых проводится отбор проб (образцов) и технологический контроль. На такой схеме рекомендуется выделять критические процессы.

Операции, не специфичные для производства конкретной продукции, например, связанные с подготовкой оборудования, в технологической инструкции не приводятся.

Следует также привести поэтапные указания по выполнению каждой стадии и операции технологического процесса. Указания для каждой стадии следует нумеровать и начинать с новой страницы для того, чтобы иметь возможность выдавать исполнителям именно те части документов, которые необходимы для выполнения запланированных операций.

В технологических инструкциях и инструкциях по фасовке и упаковке необходимо описать каждое действие на данной стадии, последовательность действий и технологические параметры процесса (например, проверку исходных материалов, порядок загрузки исходных материалов, время смешивания, температурные режимы и другое). Следует также привести все точки контроля в процессе производства со ссылками на методику, в соответствии с которыми проводится данный контроль.

Раздел «Контроль процесса упаковки» должен включать в себя проверку:

- общего вида упаковки;
- соответствия упаковочного материала упаковываемой продукции;
- правильности маркирования;
- правильности работы устройств контроля на линии упаковки и т.д.

Необходимо указать, что изъятые на какой-либо стадии образцы продукции не должны использоваться в текущем технологическом процессе.

При необходимости следует указывать дату (время) начала и окончания отдельных стадий производства либо их продолжительность, если они строго регламентированы для данной продукции. Должен быть приведен порядок получения, передачи и сдачи продукции с указанием сопроводительной документации.

Необходимо также регламентировать действия персонала при возникновении отклонений от заданных параметров или нарушении стандартного хода выполнения технологических операций.

Описание каждой стадии технологического процесса должно заканчиваться сведениями об ожидаемом выходе продукции с указанием допустимых пределов. При необходимости следует привести требования составления баланса на данной стадии.

В инструкциях по фасовке и упаковке должно быть указано, что оставшиеся маркированные упаковочные материалы подлежат уничтожению со ссылкой на инструкцию по уничтожению, а возврат на склад упаковочных материалов, на которых не был проставлен номер серии, проводится согласно соответствующей инструкции с оформлением протокола возврата.

Инструкции по упаковке должны завершаться указанием о подведении баланса между количеством нерасфасованной продукции, упаковочных материалов и полученной готовой продукции. Выполнение каждой операции должно подтверждаться подписью исполнителя и контролирующего лица.

В заключении технологической инструкции и инструкции по фасовке и упаковке следует привести ссылки на инструкцию по удалению отходов и очистке помещений и оборудования, а также образцы этикеток, которыми маркируют произведенную продукцию на период ожидания результатов контроля готовой продукции. Следует указать статус продукции «Находится на карантинном хранении», а

также условия ее хранения, в том числе тару, способы маркирования и другие специальные условия.

В качестве приложений инструкции должны содержать формы или иметь ссылки на прилагаемые протоколы, в которых фиксируются данные или информация в целях документального подтверждения выполнения технологических операций в соответствии с инструкцией. По критическим технологическим операциям в формах наряду с описанием подобных операций следует предусматривать место для подписи руководителя производства и контролирующего лица.

Инструкции и методики также регламентируют:

- получение и контроль качества исходных и упаковочных материалов;
- контроль качества промежуточной и готовой продукции;
- работу лабораторий;
- аттестацию критических процессов и оборудования;
- работу складов, обращение материалов, промежуточной и готовой продукции;
- технологическое и инженерное оборудование (системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, подготовки воды, пара, технологических жидкостей и газов, сжатого воздуха, чистые помещения, эксплуатация, техническое обслуживание и ремонт оборудования, калибровка приборов и т.д.);
- требования к поведению, гигиене и состоянию здоровья персонала;
- порядок ведения документации и т.д.

Примерный *перечень общих инструкций* предприятия приведен ниже.

Инструкция (стандарт предприятия) по разработке, утверждению, распространению, использованию документов, внесению в них изменений и пр.

Инструкция по взвешиванию и выдаче сырья

Инструкция по эксплуатации оборудования

Инструкция по внутризаводской маркировке

Инструкция по предотвращению перекрестного загрязнения

Инструкция по производству различной продукции в одной зоне

Инструкция по возвращению на склад остатков сырья и материалов

Инструкция по переработке забракованной продукции

Инструкция по формированию досье на серию готовой продукции

Инструкция по учету отклонений и выполнению корректирующих действий в процессе производства

Инструкция по отзыву продукции с рынка и работе с рекламациями
Инструкция по уничтожению забракованной, возвращенной и отозванной продукции

Инструкция по учету движения промаркированных упаковочных материалов

Инструкция по уничтожению упаковочных и маркированных материалов

Инструкция по оценке здоровья персонала

Инструкция по личной гигиене персонала

Инструкция по переодеванию и ношению одежды

Инструкция по обработке одежды

Инструкция по входу в чистые помещения

Инструкция по очистке, уборке, дезинфекции помещений

Инструкция по удалению остатков дезинфицирующих средств с обработанных поверхностей

Инструкция по очистке и санитарной обработке трубопроводов

Инструкция по борьбе с паразитами, насекомыми и животными

Инструкция по обучению персонала

Методики по аттестации процессов и оборудования

Инструкция по техническому обслуживанию оборудования

Инструкция по очистке оборудования

Инструкция по стерилизации оборудования

Инструкция по очистке упаковочных линий

Инструкция по монтажу

Инструкция по аудиту поставщиков

Инструкция по приемке исходных материалов

Инструкция по приемке упаковочных материалов

Инструкция по карантинному хранению

Инструкция по хранению исходных и упаковочных материалов

Инструкция по идентификации исходных и упаковочных материалов

Инструкция по обращению с животными

Инструкция по контролю окружающей среды

7.3.5 Протокол производства (на серию)

Протокол производства – документ, отражающий ход производства каждой серии продукции, в том числе разрешение на ее реализацию и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

Протокол на серию продукции включает:

- протокол(ы) на производство серии;

- протокол(ы) на упаковку серии;
- протоколы контроля исходных и упаковочных материалов, в том числе разрешение на их применение;
- протокол или другой документ по контролю качества готовой продукции;
- разрешение на реализацию серии продукции;
- протоколы на подготовку оборудования, помещений и пр.;
- другие документы (при необходимости).

Данные о проведении основных технологических операций, исполнителях и пр. могут оформляться в виде маршрутных карт.

С точки зрения контроля готовой продукции серия продукции включает в себя совокупность единиц дозированной формы лекарственных средств (лекарственной формы), изготовленных из одного объема исходного материала и прошедших единую последовательность производственных операций или единый цикл стерилизации; при непрерывном производстве – все единицы, произведенные в заданный интервал времени.

При разработке технологической документации необходимо предусматривать порядок регистрации хода выполнения операций и получаемых результатов, а также заверения подписями полученных данных. Для этого на предприятии рекомендуется разрабатывать формы документов с изготовлением, при необходимости, бланков для внесения данных (записей) при выполнении операций.

Содержание протоколов на производство серий и протоколов на упаковку серий должно соответствовать промышленному регламенту, технологическим инструкциям и инструкциям на упаковку.

Рекомендуется указывать критерии возможности повторного проведения операций в случае отклонения от установленных норм.

На бланке следует предусматривать места для подписей операторов и других лиц, которые проверяют (контролируют) выполнение критических операций и ставят вторую подпись на бланке, а также место для подписей проверяющего (ответственного) лица структурного подразделения.

Бланки для внесения данных должны быть разработаны таким образом, чтобы ведение записей от руки было сведено к минимуму.

Такие бланки следует использовать, например, на этапе подготовки к работе с оборудованием и материалами. Незаполненные поля предназначены для внесения номеров серий, дат, времени, температуры, идентификационных номеров, номеров помещений, номеров оборудования, проведения калибровки, считываемых исходных данных,

результатов расчетов. Бланки должны заполняться персоналом в реальном времени по мере выполнения требований инструкции (методики). Данные регистрируют в последовательности их получения. Заполненные бланки должны гарантировать, что все необходимые данные собраны и ничего не упущено, и являться свидетельством того, что работа была выполнена в соответствии с инструкцией.

На любом заполняемом бланке должно быть указано наименование организации, номер формы и номер ее пересмотренного варианта (или ссылка на инструкцию, если бланк внесен в приложение), номер инструкции, номер серии продукции, указано число страниц. Контролируемые операции, оборудование, параметры и пр. устанавливаются соответствующей инструкцией. Должен быть определен порядок исправления данных. Например, данные (записи), проставленные по ошибке, должны быть зачеркнуты, а напротив внесенных правильных данных (записей) должна быть проставлена подпись ответственного лица. Удаление данных (записей) любым способом (с помощью ластика, корректирующей жидкости и др.) не допускается.

Все графы бланков должны быть заполнены. Если графа заполняется по мере необходимости, то в ней может ставиться прочерк или другая отметка, однозначно указывающая на отсутствие данных для заполнения. Должно быть предусмотрено свободное место (поля) для записи отклонений от спецификаций, выявленных по ходу выполнения операций. Если в процессе производства какое-либо действие выполняется по ссылочному протоколу, то в бланке должно быть предусмотрено место для внесения таких записей и указания номера протокола.

Следует документально оформлять выполнение любых операций таким образом, чтобы можно было проследить весь ход производства и контроля качества лекарственного средства. Заполненные и проверенные ответственным лицом протокол на производство серии и протокол на упаковку серии, подписанные (утвержденные) в установленном порядке, входят в состав протокола на серию продукции.

Перед началом любого технологического процесса следует проверять и оформлять протоколом то, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемого процесса, и являются чистыми и готовыми к эксплуатации.

На каждую произведенную серию или часть серии готовой продукции (при необходимости) следует составлять протокол на упаковку в соответствии с инструкцией по упаковке.

Протокол на упаковку должен содержать номер серии и число единиц нерасфасованной продукции, которое должно быть упаковано, а также номер серии и фактическое число единиц готовой продукции.

Перед началом любой операции по упаковке следует проверять и оформлять протоколом то, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемых операций по упаковке, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации.

Для критического оборудования следует вести журналы, отмечая в них, по мере необходимости, все работы по аттестации, калибровке, техническому обслуживанию, очистке, ремонту оборудования с указанием даты и лиц, выполнивших эти работы. В журналах также следует регистрировать в хронологическом порядке использование критического оборудования и зоны, где обрабатывалась продукция.

Журналы для мониторинга окружающей среды следует вести, если снятие показаний выполняется на месте (например, показаний температуры, давления, влажности). В протоколе на серию (досье на серию) должна быть сделана ссылка на соответствующую запись в журнале, если это важно при производстве данной серии.

7.3.6 Фармакопейная статья

Фармакопейная статья является государственным стандартом качества для лекарственного средства. Разрабатывается и утверждается в установленном нормативными документами порядке в соответствии с требованиями «Закона о лекарственных средствах».

7.3.7 Этикетки

Рекомендуется разрабатывать систему внутрипроизводственного этикетирования для маркировки:

- исходных материалов;
- промежуточной и готовой продукции;
- оборудования, помещений и зон;
- технологической одежды и т.д.

Внутрипроизводственные этикетки делятся на два вида:

- идентификационные;
- статусные.

В идентификационной этикетке указываются:

- наименование (код) материала или продукта;
- номер серии;
- дата нанесения этикетки (маркировки);
- подпись.

Статусная этикетка (этикетка статуса) содержит информацию о том, где находится материал (продукция, единица оборудования, помещение и пр.) или какую стадию в производственной цепи он прошел (например, «Находится на карантинном хранении (на контроле)», «Прошел карантинное хранение» и т.д.). На ней также следует указывать наименование (код) материала, номер серии и дату.

Информацию о статусе материала (продукции) рекомендуется выделять цветом этикетки, например:

- красный – «Отклонен»;
- желтый – «Находится на карантинном хранении (на контроле)»;
- зеленый – «Допущен к использованию».

Данные о статусе единицы оборудования, помещения и пр. наносятся на отдельную этикетку, которая помещается на соответствующее оборудование и пр.

Данные об идентификации материала (продукции) и его статусе могут быть нанесены на одну и ту же этикетку.

Вопросы для контроля и самоконтроля

1. Какова должна быть структура системы документации на предприятии?
2. Какие документы относятся к внутренним контролирующим документам?
3. В чем заключается нормативное регулирование системы документации?
4. Каково должно быть содержание регламента производства?
5. Какие бывают инструкции на предприятии? Каково их назначение?
6. Какие сведения приводятся в протоколе на серию продукции?
7. Какие бывают этикетки и какова их роль?

ГЛАВА 8 АТТЕСТАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ

В области производства лекарственных средств понятие «Валидация» было впервые введено для производства стерильных продуктов, так как только посредством 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 валидационными мероприятиями, продолжает развиваться и находится в тесной зависимости от разработки новых технологий (например, «blow-fill-seal», или изолирующей технологии). Требования GMP также постоянно уточняются и, тем самым, оказывают существенное влияние на требования по планированию и проведению валидации.

Таким образом, понятие «**Валидация**» объединяет собой комплекс мероприятий, итогом осуществления которых является документальное подтверждение того, что выполнение той или иной установленной процедуры производства, контроля и т.д. приводит к гарантированному ожидаемому уровню качества продукции.

Возможно и другое определение: **валидация** – документированная процедура, дающая высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, метод или система будет последовательно приводить к результатам, отвечающим заранее установленным критериям приемлемости.

8.1 Планирование валидационных мероприятий. Валидационный Мастер-план предприятия

Согласно правилам GMP, фармацевтическая компания самостоятельно определяет, какая работа по квалификации и валидации необходима, чтобы доказать, что критические параметры производства находятся под контролем. Для этого предприятие должно провести анализ производственного процесса и определить, какие технологические операции по производству и контролю продукта должны быть обязательно валидированы (критические операции), какое оборудование или инженерные системы должны быть квалифицированы (являются критическими).

Валидационные мероприятия обязательно проводятся в следующих случаях:

- начало выпуска нового продукта;

- использование нового оборудования или инженерных систем;
- изменение в оборудовании или в инженерных системах;
- любые изменения технологического процесса.

Ответственность за проведение квалификации оборудования или инженерных систем и валидации процессов производства и контроля на фармацевтическом предприятии возлагается на службу обеспечения качества (если таковая имеется) и службу контроля качества. В эту программу вовлекаются и другие службы, например, инженерная служба, служба исследований и развития, а также подрядчики.

Для фармацевтического предприятия представляется весьма полезным разработать общие требования GMP по валидации с учетом конкретных условий, т.е. разработать так называемый «Validation Master Plan» (валидационный мастер - план, ВМП). Содержание данного документа было сформулировано в рекомендации PIC/S (PR 1/99-2). Оно включает, как правило, следующую информацию: введение; организация работ по валидации (ответственность); описание процесса производства; данные, относящиеся к специфическим процессам; объем валидации (перечни); ключевые критерии приемлемости; форма ведения документации; необходимая документация; план - график валидации; контроль изменений.

Подготовить универсальный ВМП, который подойдет для каждого фармацевтического предприятия, практически невозможно. Поэтому ниже приведен пример разработки ВМП как демонстрация метода его составления и практического использования (*согласно рекомендаций PIC/S/S*).

Структура и содержание Валидационного Мастер - плана

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.

1. Аттестация проекта (DQ)

DQ – документированный анализ проекта на соответствие со спецификациями и требованиями правил GMP.

2. Аттестация установленного оборудования/системы (IQ)

IQ означает проведение и документирование тестов для подтверждения, что оборудование, используемое на производстве, соответствует его требованиям, правильно смонтировано и работает в соответствии с принятыми спецификациями.

3. Аттестация функционирующего оборудования (OQ)

OQ – документальная проверка факта, что система или подсистема работают в предусмотренных пределах операций.

4. Валидация процесса

4.1. Аттестация процесса (PQ)

PQ – документированная проверка, что функционирование интегральной системы достигается при нормальных условиях процесса.

4.2. Валидация продукта (PV)

PV – документированная проверка с помощью соответствующих анализов, что продукт, который производится с помощью заданного процесса, выдерживает требования для выдачи разрешения на его реализацию.

В зависимости от метода проведения валидацию подразделяют на:

- перспективную, при которой заранее запланированные операции с заданными критериями приемлемости и принятыми методами и операциями по валидации, по меньшей мере, для трех последовательных процессов или серий;

- текущую, т.е. анализ процесса на основании расширенного контроля параметров и оценки информации последовательных процессов или серий, которая подробно регистрировалась в ходе процесса либо была получена путем дополнительного тестирования;

- ретроспективную, т.е. анализ процессов на основании собранных данных последовательным процессам или сериям, которые прошли без принципиальных отклонений и были подробно зарегистрированы.

1.4. Предмет валидации

Приводится перечень либо единичный объект валидационных мероприятий. Указывается конкретная единица оборудования или системы конкретного технологического цикла, процесс или операция, метод контроля.

1.5. 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.

1. Приводится состав валидационной комиссии предприятия во главе с председателем.
2. Приводится состав валидационных групп.
3. Приводится название консультационной фирмы (если таковая привлекается).

Раздел 3. Описание процесса производства

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.

Например: «Для целей данного ВМП понятие «процесс» охватывает следующие области: материалы, процедуры, помещения, системы».

3.1 Материалы

На все материалы (в том числе и вспомогательные) следует составить спецификации. Перечень таких спецификаций рекомендуется привести как приложение к ВМП.

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.

В случае, если производятся разные типы продуктов, то в ВМП следует по каждому продукту привести и схему применения или использования материалов, которую можно дополнить за счет плана-графика производства.

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 (РС, QS, мониторинг асептической среды).

- вспомогательные: приготовление и мониторинг воды очищенной, пара, и т.п., очистка, санитарная обработка и мониторинг чистых помещений, очистка и стерилизация принадлежностей, 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 запроектировать для них адекватный тест имитации процесса. Допускается также ссылка на внутренние правила предприятия, если процессы в них описаны в достаточной степени для разработки плана валидации.

3.3. Помещения

Помещения для фармацевтического производства представляют собой автономную комплексную систему, которую образуют собственно помещения, система воздухоподготовки и система управления.

Например, для аттестации помещений при производстве стерильных продуктов возможна следующая классификация:

- производственные помещения для приготовления: нерасфасованного продукта, укупоренного 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 комнат и их классификации.

3.4. Рабочие системы

Рабочие 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 наметить 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 пущен 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 с 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.

В ВМП следует 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).

Целесообразно привести все критические комнаты 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.

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.

5.1. Аттестация проекта (DQ)

Для проведения аттестации проекта не требуется привлечения какой-либо организации, имеющей специальную лицензию. DQ может проводиться как квалифицированным персоналом предприятия, так и независимыми специалистами, выбранными предприятием на основе оценки уровня знаний и практического опыта специалиста в данной области.

При приемке проекта требуется обратить внимание на планирование помещений и выбор оборудования или систем, чтобы гарантировать, что выбранные компоненты имеют достаточную производительность для предполагаемого назначения и будут адекватно обеспечивать проведение процессов производства или работу оборудования в соответствии с требованиями GMP. Например:

- система водоподготовки должна производить достаточно воды определенного качества, чтобы удовлетворить потребности

предприятия, включая производство, испытания и производство пара или необходимо предусмотреть вторую систему, производящую воду более высокого качества;

- парогенератор должен производить достаточно пара нужного качества, чтобы обеспечивать потребность предприятия в автоклавировании и стерилизации паром на месте;

- оборудование, выбранное для конкретной операции, должно размещаться таким образом, чтобы обеспечить нормальный доступ к нему для эксплуатации и технического обслуживания.

5.2 Аттестация установленного оборудования или системы (IQ)

Несмотря на то, что аттестация проводится только для критических оборудования или систем и помещений, рекомендуется в случае новой производственной единицы проводить IQ для всего оборудования/систем и помещений, чтобы была возможность обеспечить достоверность сдачи-приемки и пуска в эксплуатацию новой производственной единицы в следующем объеме: помещения, системы процесса, системы поддержки, вспомогательные системы.

Этап IQ (аттестация установленного оборудования) включает в себя следующие основные моменты:

- инспектирование: выявление повреждений в результате передвижения и погрузки, удаления упаковочной тары, контроль наличия необходимой маркировки (производитель, серийный номер, интервал давления/вакуума, дата производства), подтверждения необходимого размера, емкости, скорости обработки и т.д.;

- специфицирование оборудования;

- контроль за соответствием монтажа оборудования, трубопроводов, систем обслуживания и приборов рабочей документации, разработанной на стадии проекта;

- верификация установленного оборудования на соответствие спецификациям поставщика и дополнительным критериям, определяемым в спецификациях покупателя;

- уточнение требований по техническому обслуживанию для каждой установленной единицы оборудования и их документирование;

- уточнение требований по техническому обслуживанию и очистке оборудования, указанных в инструкциях по эксплуатации, полученных от поставщика;

- разработка проектов документов по профилактическому обслуживанию установленного оборудования;

- оформление документации о том, что все оборудование доставлено, уставлено, документация имеется в соответствии с

предъявляемыми требованиями.

При выполнении аттестации установленного оборудования на соответствие спецификациям поставщика и дополнительным критериям, определяемым в спецификациях покупателя в протокол должны быть внесены все детали, зафиксированные в спецификациях для данного конкретного пункта, которые могут быть идентифицированы в соответствии с расположением или чертежами.

5.3. Аттестация функционирующего оборудования (OQ)

Проводится в ходе процесса сдачи-приемки либо перед пуском новой производственной единицы в эксплуатацию в следующем объеме:

- производственные помещения (в состоянии покоя);
- критические единицы оборудования (3 цикла): функциональность, очищаемость, стерилизуемость;
- система производства и распределения воды для инъекций: функциональность, стерилизуемость;
- сжатый азот;
- система производства и распределения воды очищенной: функциональность, санитарная обработка;
- чистый пар;
- сжатый воздух.

На этапе OQ в обязательном порядке производятся следующие работы:

- изучение критических параметров эксплуатации оборудования и систем, т.е. определение критических характеристик, включающие ситуацию, когда параметры имеют значения, равные верхним и нижним допустимым пределам в эксплуатации («наихудший случай»); однако эти условия не обязательно должны означать нарушение процесса или брак продукции;
- проверка того, что все контрольное оборудование откалибровано перед использованием;
- доказательство того, что все контрольные эксплуатационные параметры соответствуют установленным критериям (работоспособность);
- оформление документации о том, что все оборудование функционирует в соответствии требованиям (рабочие испытания);
- разработка и утверждение инструкций по эксплуатации, очистке, техническому обслуживанию и калибровке оборудования и вспомогательных систем.

5.4 Аттестация (Валидация) процесса (PQ)

Валидация процесса – последовательность взаимосвязанных функций и операций с использованием различных специфицированных действий и оборудования, направленная на достижение определенного результата.

Валидация воспроизводимости и постоянства процесса проводится с использованием валидированного оборудования по установленным процедурам. Процесс считается валидированным, если каждый раз успешно и постоянно соответствует всем критериям приемки.

Для валидации создают «наихудшие» (критические) условия, чтобы убедиться в пригодности процесса в экстремальной ситуации.

Примеры процессов, которые должны быть валидированы на фармацевтических предприятиях: уборка; санитарная обработка; фумигация; депирогенизирование; стерилизация; стерильная фильтрация; ферментация; производство; очистка; наполнение, укупорка, обкатка; лиофилизация.

Целесообразно совместить проведение имитационного теста с расширенной проверкой критических производственных процессов.

Валидация процесса/эксплуатации (PQ) критических систем обеспечения и систем поддержки (вода для инъекций, сжатый азот, вода очищенная, чистый пар, производственные помещения в эксплуатации) должны быть проведены самостоятельно, в форме долгосрочного мониторинга отдельных систем.

5.5 Аттестация продукта (PV)

Аттестация продукта должна быть запланирована в случае пуска в эксплуатацию новой производственной единицы и проведена в форме перспективной валидации, по меньшей мере, на трех идущих подряд сериях продукта. Составной частью перспективной валидации будет не только проверка выпускаемого продукта на соответствие спецификации, но и контроль всех производственных процедур и очистки оборудования.

Текущую аттестацию PV производства всех продуктов рекомендуется провести по меньшей мере для первых 20 серий всех продуктов либо для годового объема их продукции (например, в форме годовых отчетов по качеству).

5.6 Аттестация аналитических методов контроля

Валидации подлежат следующие аналитические методы контроля:

– действующие методы контроля по Государственной фармакопее (в дальнейшем ГФ) или МУК «Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов, вводимых людям», а также методы контроля по ФС и ФСП на лекарственные средства;

- ранее валидированные методы контроля после внесения изменений, касающихся области их применения, условий проведения, замены применяемых в них средств измерений, материалов реактивов;

- методы контроля, результаты которых используют для мониторинга технологического процесса;

- новые методы, результаты которых будут использовать для контроля качества сырья, продуктов на стадиях технологического процесса и готовой продукции.

В валидационном мастер-плане для аналитических методов должно быть указаны:

- задачи валидации;

- руководитель этапа работ и рабочая группа;

- метод валидации, изложенный в виде стандартной операционной процедуры;

- порядок проведения валидации на соответствующем этапе;

- перечень организаций, лабораторий, сотрудников, принимающих участие в валидации;

- при определении точности метода указывают порядок обеспечения участников валидации пробами образцов, включая сроки предоставления проб участникам валидации.

Определяемые характеристики при проведении аттестации метода:

- специфичность (способность метода определять исключительно анализируемое соединение),

- линейность (способность метода в пределах заданного диапазона давать результаты, пропорциональные количеству анализируемого вещества в образце),

- диапазон определяемых величин (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 данным методом),

- предел количественного определения (минимальное количество анализируемого вещества, которое может быть количественно определено с определенной точностью данным методом).

5.7. Ревалидация

За исключением работ по мониторингу, необходимо регулярно планировать и повторять следующие виды валидации:

- OQ (1 раз в год): производственные помещения (в состоянии покоя), критическое производственное оборудование (3 цикла);
- OQ/PQ (1 раз в год): паровые стерилизаторы (3 цикла), стерилизационный туннель (3 цикла), машина для мойки первичной упаковки (3 цикла);
- PQ (1 раз в год): производственные помещения;
- PQ (два раза в год): асептические процедуры.

Все контрольные процедуры согласно требованиям GMP (например, контроль целостности стерилизационных фильтров, 100% контроль герметичности продуктов после стерилизации, анализ условий стерилизации и т.п.) должны проводиться на основе регламентированных процедур.

Раздел 6. Ключевые критерии приемлемости

6.1. Аттестация проекта

Техническое решение должно отвечать требованиям GMP и надлежащей инженерной практики.

6.2. Аттестация установленного оборудования

К ключевым критериям приемлемости по IQ относятся:

- правильность установки по сравнению со спецификациями и с документацией фактического состояния;
- комплектность документации поставщика;
- соответствующие калибровочные сертификаты для измерительных приборов.

6.3. Аттестация функционирующего оборудования или систем

- Производственные помещения.

К ключевым критериям приемлемости относятся: перепад давления между разными классами чистоты в состоянии покоя, температурный предел, параллельность однонаправленного потока воздуха, число частиц в м³ в состоянии покоя, время деконтаминации в критических комнатах и зонах.

- Критическое производственное оборудование.

Для каждого вида оборудования устанавливаются ключевые критерии приемлемости. Например, для стерилизационных фильтров такими являются:

- целостность фильтра в соответствии со спецификацией,
- bubblepoint (пузырьковый тест),
- потеря давления,
- диффузионный поток,
- стерилизуемость.

6.4. Аттестация процесса

К ключевым критериям приемлемости относятся:

- производственные помещения: число частиц в рабочем состоянии м³; перепад давления между помещениями разных классов чистоты в ходе работы; среднее число микроорганизмов в воздухе в рабочем состоянии;
- имитационный тест: мин. 3000 наполненных единиц первичных упаковок;
- приготовление воды для инъекций: поддержание параметров в соответствии со спецификацией в течение 1 года;
- санитарная обработка: уменьшение числа микроорганизмов.

6.5. Валидация продукта (PV)

К ключевым критериям приемлемости относятся:

- перспективная PV приготовления не расфасованного и укупоренного продукта: стандартность соблюдения всех параметров, подтверждение целостности мембранных фильтров, точность наполнения в соответствии с рабочими инструкциями по отдельным продуктам, стандартность герметичности упаковки, стандартность соблюдения параметров по спецификации продукта;
- перспективная PV приготовления финишного продукта: стандартность упаковки финишного продукта.

Раздел 7. Форма ведения документации

В ВМП следует указать формы документов, необходимых для проведения процедур аттестации и валидации:

- план проведения процедур аттестации и валидации,
- инструкции по проведению процедур аттестации и валидации,
- протоколы или отчеты по проведению процедур аттестации и валидации.

Раздел 8. Необходимая документация

8.1. Общие нормативные документы

В ВМП следует указать нормативные и другие регулирующие документы, необходимые для проведения процедур аттестации и валидации. Например: WHO/PHARM/93.562 «Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products», Annex «Guidelines on the Validation of Manufacturing Processes» (1993).

8.2. Внутренние документы предприятия

Целесообразно в приложениях к ВМП привести все действующие в настоящее время внутренние документы предприятия, которые

являются основой для разработки ВМП (обычно – в форме перечня). К ним следует отнести:

- правила производства и контроля, спецификации, стандарты качества, производственные правила, рабочие инструкции;
- общие правила по производственному участку, по вспомогательным и ремонтным работам.

По возможности желательно привести и перечень правил, которые будут разработаны для новой производственной единицы.

Раздел 9. План-график валидации

План - график должен содержать расписание всех работ по валидации с прогнозом времени, необходимого для отдельных работ.

Раздел 10. Контроль изменений

Контроль изменений является важным элементом любой системы обеспечения качества. Поэтому следует описать ситуации приведенные ниже.

– При внесении изменений, которые могут повлиять на качество продукта необходимо следовать письменным инструкциям с описанием действий, которые следует предпринять.

– Изменения должны быть заявлены, документированы и приняты представителями всех служб предприятия в установленном порядке.

– Должно быть оценено вероятное влияние изменения на продукт, необходимость и объем ревалидации.

– Система контроля изменений должна гарантировать, что все заявленные изменения должным образом изучены, документированы и утверждены.

Продукт, который был изготовлен при наличии изменений, не должен идти в продажу без подробного извещения о изменениях соответствующего ответственного персонала.

Поэтому в ВМП контроль изменений следует запланировать в двух плоскостях. Первая из них касается собственно изменений, которые происходят в ходе реализации новой производственной единицы. Подобные изменения можно распределить по следующим категориям:

– критическое изменение, которое оказывает существенное влияние на процесс и его реализация должна отразиться в работах по валидации путем изменения либо дополнения валидационного мастер-плана;

– значительное изменение, которое может оказывать значительное влияние на процесс и его реализация должна отразиться в работах по валидации путем изменения либо дополнения валидационного мастер-плана;

– остальное изменение, которое оказывает допустимое влияние на процесс и его реализация может быть выполнена без изменения валидационного мастер-плана.

Второй уровень представляет изменения валидированного состояния производственной единицы. Управление подобными изменениями должно осуществляться согласно с действующей внутрипроизводственной системой контроля изменений.

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

8.2 Организация и проведение валидационных мероприятий

8.2.1 Анализ рисков

После того, как будут идентифицированы риски производства продукта, проводят их анализ и прогнозирование относительно степени их значимости и влияния на деятельность предприятия. В настоящее время предложено большое число методов расчета риска. Эти методы удобно разделить на две группы: количественные и качественные.

Количественные методы, в свою очередь, можно подразделить на две подгруппы. К первой подгруппе относятся статистические методы, позволяющие получать усредненные по однородной группе продукции или популяции сведения о риске на основе статистических данных. Такие данные формируются путем сбора и обработки информации об единичных событиях, которые произошли за некоторое фиксированное время в определенной группе продукции или популяции. К статистическим методам можно отнести анализ результатов клинических испытаний.

Ко второй подгруппе относятся расчетные методы, позволяющие получать значение риска для конкретного объекта. Полученные данные в этом случае не применяются к группе однотипных объектов. При распространении индивидуального расчета риска на группу объектов должны выполняться ряд условий. Например, должно быть оговорено, что расчет ведется для типового представителя, который эксплуатируется в типовых условиях, и т.д. Расчеты с применением

вероятностного анализа проводят, как правило, на стадии проектирования объекта. Одним из достоинств расчетных методов является учет человеческого фактора. Во-первых, ошибки персонала можно рассматривать как исходную причину аварии; во-вторых, при моделировании гипотетических путей развития аварии в цепочке событий, следующих за исходным, можно включать действия персонала и анализировать влияние человеческого фактора на величину риска.

Качественные методы анализа риска позволяют получать усредненные обобщенные сведения о риске причинения вреда для групп продукции или значения риска для конкретного вида продукции. Это, как правило, экспертные оценки.

Например, ГОСТ Р 51609-2000 «Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования» содержит правила классификации медицинских изделий по четырем группам риска в зависимости от принятых инженерных критериев классификации. В результате применения этих критериев, каждое медицинское изделие (МИ) может быть отнесено к одному из следующих классов:

Класс 1 – МИ с низкой степенью риска

Класс 2а – МИ со средней степенью риска

Класс 2б – МИ с повышенной степенью риска

Класс 3 – МИ с высокой степенью риска.

На основе предварительной оценки и прогнозов формируется матрица рисков. Такая матрица уникальна для каждого предприятия и производимого продукта. Основными критериями оценки являются вероятностная частота наступления негативного события и возможный ущерб. Далее риски можно проранжировать по их значимости. После чего выбираются методы управления рисками.

8.2.2 Аттестация проекта

При аттестации проекта проводится проверка и оценка проектной документации на соответствие требованиям нормативной документации по надлежащей производственной практике производства и контроля лекарственных средств (GMP) в части технологических и планировочных решений, оборудования, инженерных систем, подлежащих валидации, строительных конструкций и отделочных материалов.

В настоящее время популярным в фармацевтической промышленности становится выражение «надлежащая инженерная практика» (Good engineering practice, GEP). Поэтому заказчику проекта

следует очень тщательно подходить к выбору подрядчика, который будет выполнять проектные и строительно-монтажные работы.

Заказчику необходимо поинтересоваться и получить ответы на следующие вопросы:

– Имеет ли подрядчик опыт работы по сооружению необходимых Вам типов и классов чистых производственных помещений? Имеет ли подрядчик соответствующую лицензию на право проведения работ?

– Хорошо ли подрядчик знаком со специальными требованиями нормативной документации по GMP, охраны труда, размещения технологического оборудования, а также с требованиями по качеству подготовки воздуха и охраны окружающей среды?

– Какие подобные объекты подрядчик сдавал за последнее время?

– Какие имеются документы о выполнении графика работ подрядчиком на другом подобном объекте, повышении цены работ, о судьбе уже сданных объектов?

– Какова история компании подрядчика и финансовое положение.

– Насколько заинтересован подрядчик в вашем проекте, посещали ли его представители строительную площадку, давали ли вам советы и рекомендации?

– Насколько опытен персонал, которому предстоит выполнять ваш проект?

Учитывая наличие разнообразных требований к проектно – сметным документам, к работам по квалификации проекта желательно привлекать специализированные организации. Отдельных требований к документированию квалификации проекта нет. При рассмотрении выполненной проектной документации, как правило, составляется и утверждается план аттестации проекта, в котором указывают:

– что является объектом квалификации,

– цель и задачи данной квалификации,

– относительно какой нормативной базы идет оценка проекта,

– каковы критерии оценки проекта (контрольные точки),

– спецификацию обязательных к рассмотрению документов,

– схему организации работ по Квалификации Проекта (кто, на каком основании проводит),

– требования к условиям проведения Квалификации Проекта (место, квалификация персонала, сроки, последовательность и т.д.),

– как должен быть оформлен отчет (какие пункты в него входят, какие протоколы и сертификаты должны прилагаться и т.п.).

Результаты проверки документируются в форме отчета. В нем должны быть отражены:

- история создания документа,
- результаты оценки параметров по контрольным точкам, заложенным в плане (например, отделка помещений, освещенность и т.д.),
- результаты оценки параметров на соответствие требованиям GMP (например, выполнение определенных технологических операций в помещениях соответствующего класса чистоты, отделка «чистых» помещений, обязательность мониторинга каких-либо параметров сред), т.е. насколько освещены аспекты технические и функциональные, вопросы безопасности,
- результаты проверки чертежей (общие, инженерные сети, потоки и т.д.) и спецификаций (помещения, инженерные сети, оборудование, КИП и т.д.),
- позволяет ли данный набор документации переходить к планированию монтажных работ.

Следует отметить, что при проведении аттестации проекта производства лекарственных средств ошибки и недоработки находятся обязательно, какой бы авторитетной фирмой не был разработан проект. Поэтому рекомендуется:

- договоры на экспертизу и квалификацию проекта заключать одновременно с договором на разработку проекта;
- экспертизу проекта и квалификацию проекта должен проводить эксперт, не зависимый от организации, выполняющей проект;
- договоры на экспертизу и квалификацию проекта должны быть увязаны с договором на разработку проекта по стадиям проектирования.

8.2.3 Аттестация оборудования

Для демонстрации подготовки и методики процесса валидации рассмотрим конкретный пример комплексного устройства для приготовления стерильных и нестерильных растворов, суспензий, эмульсий, полутвердых и пастообразных продуктов.

Описание главных частей

1. Сосуд высокого давления с открывающейся крышкой (крышка поднимается гидравлическим путем вертикально) и рубашкой.
2. Три механических агрегата: главная тихоходная мешалка, быстроходная (высокооборотная) мешалка, коллоидная мельница.
3. Система СІР.
4. Главное загрузочное отверстие в крышке.

5. Вспомогательный насыпной (напускной) патрубок на стенке сосуда.
6. Выпускное отверстие с дистанционным управлением.
7. Подводящие патрубки для ввода жидких веществ.
8. Патрубок для отбора проб.
9. Фильтр.
10. Контуры отопления и охлаждения.
11. Вакуум-агрегат.
12. Измерение температуры, давления, уровня в сосуде высокого давления.
13. Тензометрические весы для всего аппарата.
14. Измерение электропроводности или на выпускном трубопроводе?
15. Система управления и контроля.

Функция главных частей в связи с технологией и требованиями по валидации

1. Сосуд высокого давления
 - Изготовлен из нержавеющей стали AISI 316L, все сварные швы выполнены автоматом, поверхность отполирована с финишной механической полировкой до зеркального блеска с Ra 0,4.
 - Крышка поднимается таким образом, чтобы обеспечить визуальный контроль всей внутренней поверхности емкости, всех агрегатов и патрубков.
 - В крышке имеются смотровые отверстия и лампа для освещения при визуальном контроле хода процесса.
 - На стенке емкости установлен пробоотборный вентиль.
2. Патрубки, вентили, измерительные приборы и зонды
 - Обеспечена возможность простоты демонтажа датчиков и зондов в связи с калибровкой.
 - Вспомогательный насыпной (загрузочный) патрубок на стенке емкости. Данный патрубок дает возможность дозированного введения активных веществ «ниже уровня поверхности» приготовленного раствора без потерь, которые неизбежны при обычной загрузке порошковых смесей либо всасыванием с помощью вакуума над уровнем поверхности раствора. Патрубок позволяет присоединить герметический контейнер с добавляемым веществом.
3. Механические агрегаты
 - Главная тихоходная рамочная мешалка с малыми лопастями для очистки стенок, днища и крышки с регулированием скорости вращения и механическим уплотнением. Мешалка предназначена для

перемешивания содержимого рабочей емкости при загрузке, растворении, подогреве, охлаждении и выгрузке.

- Быстроходная мешалка с регулированием скорости вращения и механическим уплотнением.

- Коллоидная мельница (дробилка) с регулированием скорости вращения и механическим уплотнением предназначена для мокрого измельчения при производстве суспензий.

4. Контур отопления и охлаждения

- Контур отопления и охлаждения с косвенным подогревом или охлаждением позволяет создать оптимальные термические условия для процесса.

5. Система СІР

- Процедура мойки дает возможность грубого устранения продукта, мойки с детергентами либо другими средствами, ополаскивания, санитарной обработки и последующего ополаскивания, сушки. Для сушки используется подогрев рубашки и подсос с помощью вакуума либо продувка воздухом.

- Процедура мойки управляется от системы управления с возможностью программирования циклов мойки. Управление процедурой может осуществляться on-line на основании измерения электропроводности или ТОС в ополаскивающей воде.

6. Тензометрические весы для всего аппарата

- Аппарат установлен «подвижно» на весах с электрическим считыванием показаний. Все трубопроводные соединения должны быть решены как гибкие.

- Система взвешивания дает возможность дозировать компоненты и проводить контрольное взвешивание в ходе процесса.

7. Система управления и контроля

- Модуль PLC, обеспечивающий программирование, управление, обработку информации с выхода измерительных приборов, выход сигналов управления.

- Визуализация и запись процесса в документ. Визуализация может быть связана с управлением посредством персонального компьютера РС либо с традиционной клавиатурой, либо с контактным экраном.

- Модуль памяти, обеспечивающий сохранение отдельных программ для процессов и сохранение информации. Данный модуль обычно позволяет и статистическую обработку данных.

- Модуль коммуникации для связи с наружными системами в сети либо системами высшего порядка.

– Система управления связана с измерительными контурами (петлями) и контурами управления. Контур управления посредством преобразователей связан с силовыми элементами (двигатели, вентили и т.п.). Составной частью системы управления является и кабельное соединение отдельных элементов всей системы.

– Система управления может быть оборудована модулем для чтения кодов (например, штрих-кода) задействованных исходных материалов.

– Система управления обычно работает от обычного электрического питания с резервным (батарея) источником для преодоления кратковременного отключения электроэнергии.

Подготовка валидации

Для составления плана валидации оборудования, на котором проходит процесс приготовления продукта, используются все доступные методы, связанные с процедурами валидации. Будем исходить из предпосылки, что эксплуатационник оборудования приступил к подготовке валидации до подписания контракта на приобретение этого оборудования.

Вся процедура должна включать следующие элементы.

1. Технологическая фаза, включающая:

- изучение технологии производства,
- составление процедур производства и очистки,
- определение размера серии,
- определение критических шагов,
- определение критических параметров,
- определение критериев приемлемости для критических параметров,
- определение материального и энергетического баланса по отдельным продуктам.

2. Фаза проектирования:

- спецификация на часть оборудования, которое обеспечивает критические операции,
- задание проектных параметров по критическим параметрам,
- спецификация на элементы по контролю и регулированию критических параметров,
- спецификация на остальные части оборудования,
- спецификация на вспомогательные системы и системы поддержки,
- спецификация пользователя на систему управления,
- составление схемы трубопроводов и контрольных систем,

- спецификация на будущее размещение оборудования,
- остальные части проекта.

3. Подготовка собственно валидации:

- валидационная группа и ответственность ее членов,
- валидационная документация (план, отчет),
- план-график, в том числе и сдача-приемка у поставщика,
- план IQ,
- разделение валидации (OQ) на тестирование подсистем и частных функций,
- план OQ – методы, исполнение, критерии приемлемости,
- план PQ – продукты, очистка.

Практическое проведение IQ

Практическое проведение IQ – это тщательное проведение всех необходимых операций по контролю, а также простых тестов в соответствии с планом IQ. Если имеются в наличии результаты тестов FAT и SAT (поставщики предлагают так называемый валидационный пакет: речь идет о тестировании различных функций оборудования, которые поставщик считает важными, пользователь сам должен решить, действительно ли некоторые из предлагаемых тестов существенны с точки зрения критических шагов) и разработанные спецификации, технические приложения к контракту и результаты сдачи-приемки, то проведение IQ существенно упрощается.

Практическое проведение OQ

Для отдельных тестов по аттестации следует разделить оборудование на подгруппы и с помощью наружных измерительных приборов проверить соблюдение критических параметров и критериев приемлемости по ним. Для оборудования, на котором проходит процесс приготовления продукта, воспользуемся следующим методом и тестами, изложенными ниже.

1. Температура процесса

С помощью наружных зондов измеряем температуру внутри корпуса емкости. При размещении зондов следует предполагать существенные сложности при столкновении с мешалками. Измерения выполняем 3 раза для порожнего аппарата и 3 раза для имитации загрузки (плацебо). Одновременно с наружным измерением документируем запись, сделанную системой управления. При тестировании имитируем наихудшие случаи.

2. Тест герметичности на перепад давления и вакуум

С помощью наружных приборов измеряем давление внутри закрытого аппарата. При измерении записываем изменение давления в

зависимости от времени. При данном тесте необходимо следить за поддержанием постоянной температуры аппарата так, чтобы она не влияла на перепад давления. Целесообразно тестировать аппарат с водяной загрузкой, которая стабилизирует температуру.

3. Тестирование оборотов механических агрегатов

С помощью наружного тахометра измеряем действительное число оборотов и направление вращения для отдельных значений, заданных от системы управления. Одновременно документируем запись, сделанную системой управления.

4. Тест датчиков уровня

Емкость аппарата наполняется водой в заданном (измеряемом) объеме и контролируется работа датчиков уровня. Одновременно документируем запись, сделанную системой управления. Тест выполняется 3 раза.

5. Тест тензометрических весов

Проводится калибровка весов. В емкость загружается заранее отвешенный объем воды и проводится контроль распечатки показаний тензометрических весов либо системы управления. Тест проводится для загрузки и выгрузки. Дозы загрузки должны соответствовать параметрам спецификации весов, в том числе и точности.

6. Тест системы СІР

Система СІР будет тестирована в двух состояниях:

– для порожнего аппарата, когда тестируется способность системы как таковой осуществлять отдельные шаги очистки, запрограммированные в системе управления;

– тест нагрузкой с помощью красителя, когда проверяется способность системы СІР охватить всю внутреннюю площадь оборудования, в том числе механические агрегаты, вентили и патрубки.

С помощью наружных приборов измеряется объем моющего раствора (воды), давление и температура в зависимости от времени. Результаты измерения сравниваются с записью системы управления.

Для операции высушивания измеряем с помощью наружных приборов давление, температуру и возможно объем отводимого пара в зависимости от времени. Результаты измерения сравниваются с записью системы управления.

7. Тестирование вентиля и систем с дистанционным управлением

Согласно подготовленному методу имитируем все предполагаемые производственные состояния и ситуации. Следим за реакцией силовых элементов (двигателей, вентиля, блокировок) на сигналы, поступающие от системы управления.

8. Тестирование системы управления

Этот тест проводится с целью подтверждения того, что в автоматическом режиме работы все системы автоматизации работают без сбоев и в заданной последовательности.

Практическое проведение PQ

Валидация продукта или аттестация в эксплуатации всегда исходит из конкретных продуктов. Ее необходимо выполнить, по меньшей мере, на трех последовательных сериях продукта. Обычно речь идет о расширенном тестировании параметров, подлежащих текущему контролю в ходе производства, и подтверждение соответствия со спецификациями.

Таким образом, аттестация оборудования для приготовления продукта – масштабный комплекс работ. Главную роль в котором выполняют анализ критических процессов или операций и правильный выбор критериев приемлемости.

8.2.4 Методика теста имитации процесса (PST, «Process Simulation Test»)

Назначение PST – имитация всего процесса асептического производства таким образом, чтобы можно было дать оценку надежности процесса. Имитация проводится в подтверждение того, что регулярное производство предназначенных на реализацию серий продукции предоставляет готовую продукцию необходимого качества. Тем не менее, каждая оценка имитации сама по себе уникальна, поэтому нельзя полученные результаты прямо экстраполировать на условия реального производства. Метод PST должен учитывать следующие аспекты проведения, которые, однако, зависят от технологии производства конкретных продуктов.

1. Процедуры

PST должен включать формирование по прописи (приготовление), фильтрацию, наполнение соответствующей средой и укупорку продукта (возможно и маркировку). В рамках PST следует также проводить все необходимые подготовительные процедуры (очистку, стерилизацию, депирогенизацию первичной упаковки и т.п.). В ходе PST следует также проводить все необходимые вспомогательные процедуры (наладку оборудования, отбор проб, мониторинг).

2. Оборудование и системы

Для PST следует задействовать все системы процесса (технологическое оборудование) как при реальном производстве и все системы поддержки и вспомогательные системы.

3. Персонал

PST, отбор проб и мониторинг должен проводить производственный персонал, который занят на реальном производстве.

4. Питательная среда

Применяемую для PST питательную среду следует растворить в воде для инъекций на технологическом оборудовании. Необходимо асептически профильтровать питательную среду в асептическую сборную емкость с использованием обычного производственного фильтра.

5. Специфические аспекты PST

Длительность отдельных процедур должна повторять реальное производство.

Чтобы избежать чрезмерного количества наполняемых упаковок, машина может в течение определенного времени работать вхолостую, если такой подход не повлияет на достоверность имитации. При PST следует использовать вместо инертных газов стерильный отфильтрованный воздух. В случае обнаружения анаэробных бактерий, следует оценить возможность использования для PST инертного газа.

Методы проведения PST отличаются в зависимости от процесса производства, который применяется для разного типа продуктов (жидкости, полутвердые и твердые продукты) и разных лекарственных форм. Интерпретация полученных результатов требует статистической обработки.

На приведенных выше примерах наглядно видно, что валидация представляет собой сложный и трудоемкий процесс. Проведение валидационных мероприятий требует тщательной разработки валидационной документации, высокой квалификации от специалистов, знания технологических процессов, применения дорогостоящего аппаратного и приборного обеспечения.

Тем не менее, планирование и проведение валидации производства лекарственных средств в настоящее время – необходимое условие для выдачи лицензии на производство лекарственных средств уполномоченными государственными органами надзора.

Вопросы для контроля и самоконтроля

1. Что такое «аттестация» и «валидация»?
2. Какую информацию содержит валидационный мастер-план?
3. Каковы основные цели валидации?
4. Какие характеристики определяются при проведении аттестации метода?
5. Как организуются валидационные мероприятия?
6. Как проводится аттестация оборудования?

ГЛАВА 9 ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ

9.1 Основные цели, принципы и формы подтверждения соответствия

Согласно закону РФ «О техническом регулировании» подтверждение соответствия – документальное удостоверение соответствия продукции или иных объектов, процессов проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ или оказания услуг требованиям технических регламентов, положениям стандартов, сводов правил или условиям договоров.

Подтверждение соответствия осуществляется *в целях*:

- удостоверения соответствия продукции, процессов проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, работ, услуг или иных объектов техническим регламентам, стандартам, сводам правил, условиям договоров;
- содействия приобретателям в компетентном выборе продукции, работ, услуг;
- повышения конкурентоспособности продукции, работ, услуг на российском и международном рынках;
- создания условий для обеспечения свободного перемещения товаров по территории Российской Федерации, а также для осуществления международного экономического, научно-технического сотрудничества и международной торговли.

Подтверждение соответствия осуществляется *на основе принципов*:

- доступности информации о порядке осуществления подтверждения соответствия заинтересованным лицам;
- недопустимости применения обязательного подтверждения соответствия к объектам, в отношении которых не установлены требования технических регламентов;
- установления перечня форм и схем обязательного подтверждения соответствия в отношении определенных видов продукции в соответствующем техническом регламенте;
- уменьшения сроков осуществления обязательного подтверждения соответствия и затрат заявителя;

- недопустимости принуждения к осуществлению добровольного подтверждения соответствия, в том числе в определенной системе добровольной сертификации;
- защиты имущественных интересов заявителей, соблюдения коммерческой тайны в отношении сведений, полученных при осуществлении подтверждения соответствия;
- недопустимости подмены обязательного подтверждения соответствия добровольной сертификацией.

Подтверждение соответствия разрабатывается и применяется равным образом и в равной мере независимо от страны и (или) места происхождения продукции, осуществления процессов проектирования (включая изыскания), производства, строительства, монтажа, наладки, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ и оказания услуг, видов или особенностей сделок и (или) лиц, которые являются изготовителями, исполнителями, продавцами, приобретателями.

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

Добровольное подтверждение соответствия осуществляется в форме добровольной сертификации.

Обязательное подтверждение соответствия осуществляется в формах: принятия декларации о соответствии (далее – декларирование соответствия) и обязательной сертификации.

Лекарственные средства (препараты) относятся к группе продуктов, подлежащих с 2007 г. обязательному подтверждению соответствия в форме декларирования соответствия.

Обязательное подтверждение соответствия проводится только в случаях, установленных соответствующим техническим регламентом, и исключительно на соответствие требованиям технического регламента. В случае отсутствия технического регламента, обязательное подтверждение соответствия определяется Федеральными законами РФ. Так в отношении лекарственных средств его определяет Федеральный закон «О лекарственных средствах».

Объектом обязательного подтверждения соответствия может быть только продукция, выпускаемая в обращение на территории Российской Федерации. В отношении лекарственных средств, это правило расширено. Все лекарственные средства, имеющие право на обращение на территории РФ, являются объектом обязательного подтверждения соответствия (кроме отдельных групп, обозначенных в ФЗ «О лекарственных средствах»).

Форма и схемы обязательного подтверждения соответствия могут устанавливаться только техническим регламентом и законодательством РФ о лекарственных средствах с учетом степени риска недостижения целей технических регламентов.

Декларация о соответствии и сертификат соответствия имеют равную юридическую силу независимо от схем обязательного подтверждения соответствия и действуют на всей территории Российской Федерации.

Работы по обязательному подтверждению соответствия подлежат оплате на основании договора с заявителем. Стоимость работ по обязательному подтверждению соответствия продукции определяется независимо от страны и (или) места ее происхождения, а также лиц, которые являются заявителями.

Декларирование соответствия осуществляется по одной из следующих схем:

- принятие декларации о соответствии на основании собственных доказательств;
- принятие декларации о соответствии на основании собственных доказательств, доказательств, полученных с участием органа по сертификации и (или) аккредитованной испытательной лаборатории (центра) (далее – третья сторона).

При декларировании соответствия заявителем может быть зарегистрированное в соответствии с законодательством Российской Федерации на ее территории юридическое лицо или физическое лицо в качестве индивидуального предпринимателя, либо являющееся изготовителем или продавцом, либо выполняющее функции иностранного изготовителя на основании договора с ним в части обеспечения соответствия поставляемой продукции требованиям технических регламентов и в части ответственности за несоответствие поставляемой продукции требованиям технических регламентов (лицо, выполняющее функции иностранного изготовителя).

Круг заявителей устанавливается соответствующим техническим регламентом и законодательством РФ о лекарственных средствах.

Схема декларирования соответствия с участием третьей стороны устанавливается в техническом регламенте в случае, если отсутствие третьей стороны приводит к недостижению целей подтверждения соответствия.

При декларировании соответствия на основании собственных доказательств заявитель самостоятельно формирует доказательственные материалы в целях подтверждения соответствия продукции требованиям технических регламентов. В качестве

доказательственных материалов используются техническая документация, результаты собственных исследований (испытаний) и измерений и (или) другие документы, послужившие мотивированным основанием для подтверждения соответствия продукции требованиям технических регламентов. Состав доказательственных материалов определяется соответствующим техническим регламентом.

При декларировании соответствия на основании собственных доказательств и полученных с участием третьей стороны доказательств заявитель по своему выбору в дополнение к собственным доказательствам включает в доказательственные материалы протоколы исследований (испытаний) и измерений, проведенных в аккредитованной испытательной лаборатории (центре), а также предоставляет сертификат системы качества, в отношении которого предусматривается контроль (надзор) органа по сертификации, выдавшего данный сертификат, за объектом сертификации.

Сертификат системы качества может использоваться в составе доказательств при принятии декларации о соответствии любой продукции, за исключением случая, если для такой продукции техническими регламентами предусмотрена иная форма подтверждения соответствия.

Декларация о соответствии оформляется на русском языке и должна содержать:

- наименование и местонахождение заявителя;
- наименование и местонахождение изготовителя;
- информацию об объекте подтверждения соответствия, позволяющую идентифицировать этот объект;
- наименование технического регламента, на соответствие требованиям которого подтверждается продукция;
- указание на схему декларирования соответствия;
- заявление заявителя о безопасности продукции при ее использовании в соответствии с целевым назначением и принятии заявителем мер по обеспечению соответствия продукции требованиям технических регламентов;
- сведения о проведенных исследованиях (испытаниях) и измерениях, сертификате системы качества, а также документах, послуживших основанием для подтверждения соответствия продукции требованиям технических регламентов;
- срок действия декларации о соответствии;
- иные предусмотренные соответствующими техническими регламентами сведения.

Срок действия декларации о соответствии определяется техническим регламентом. Форма декларации о соответствии утверждается федеральным органом исполнительной власти по техническому регулированию.

Оформленная заявителем декларация о соответствии подлежит регистрации в едином реестре деклараций о соответствии в течение трех дней.

Порядок формирования и ведения единого реестра деклараций о соответствии, порядок регистрации деклараций о соответствии, предоставления содержащихся в указанном реестре сведений и оплаты за их предоставление, а также федеральный орган исполнительной власти, организующий формирование и ведение указанного реестра, определяется Правительством Российской Федерации

Декларация о соответствии и составляющие доказательственные материалы и документы хранятся у заявителя в течение трех лет с момента окончания срока действия декларации. Второй экземпляр декларации о соответствии хранится в федеральном органе исполнительной власти, организующем формирование и ведение единого реестра деклараций о соответствии.

Продукция, соответствие которой требованиям технических регламентов подтверждено в установленном порядке, маркируется знаком обращения на рынке. Изображение знака обращения на рынке устанавливается Правительством Российской Федерации. Данный знак не является специальным защищенным знаком и наносится в информационных целях.

9.2 Особенности декларирования соответствия лекарственных средств

С 1 января 2007 г. сертификация лекарственных средств заменена декларированием. Декларирование упрощает для изготовителя (продавца) лекарственных средств процесс обязательного подтверждения соответствия установленным требованиям, а также повышает его ответственность, что в конечном итоге направлено на защиту российского потребительского рынка от некачественных лекарственных средств.

До 2007 г. изготовитель (продавец) лекарственных средств получал сертификат соответствия при обращении в орган по сертификации с заявкой на проведение работ по подтверждению соответствия лекарственных средств установленным требованиям.

После 1 января 2007 г. изготовитель (продавец) лекарственных средств может самостоятельно отдавать образцы на испытания в аккредитованные независимые лаборатории (центры), оформлять декларацию о соответствии и регистрировать ее в органе по сертификации, в область аккредитации которого включены лекарственные средства.

Декларацию о соответствии лекарственного средства вправе принимать зарегистрированные в соответствии с законодательством Российской Федерации на ее территории юридическое лицо или физическое лицо в качестве индивидуального предпринимателя, являющееся изготовителем (продавцом) или выполняющее функции иностранного изготовителя на основании договора с ним в части обеспечения соответствия поставляемой продукции установленным требованиям и в части ответственности за несоответствие поставляемой продукции установленным требованиям (далее – декларант).

Обращение лекарственного средства на фармацевтическом рынке Российской Федерации осуществляется только после регистрации декларации о соответствии лекарственного средства на требования нормативным документам (общим фармакопейным статьям, фармакопейным статьям, фармакопейным статьям предприятий, нормативным документам на лекарственные средства зарубежного производства).

При декларировании соответствия лекарственных средств подтверждается их соответствие требованиям нормативным документам (общим фармакопейным статьям, фармакопейным статьям, фармакопейным статьям предприятий, нормативным документам на лекарственные средства зарубежного производства).

Декларация о соответствии лекарственных средств может быть принята на конкретную серию (партию) лекарственного средства.

Изготовитель (продавец) лекарственных средств принимает декларацию о соответствии в отношении серии (партии) лекарственного средства на основании собственных доказательств соответствия и протокола испытаний, проведенных в аккредитованной испытательной лаборатории (центре), в область аккредитации которой входят лекарственные средства.

В качестве собственных доказательств соответствия используются в совокупности:

- паспорт (протокол анализа) производителя (для отечественных лекарственных средств) или сертификат качества (анализа) фирмы (для зарубежных лекарственных средств);

– документ, подтверждающий происхождение лекарственного средства;

– протоколы входного контроля (испытаний) и сертификаты на сырье, полупродукты, субстанции и материалы, используемые в производстве лекарственного средства.

В качестве доказательств соответствия лекарственного средства, полученных с участием аккредитованной испытательной лаборатории (центра), используются протоколы испытаний, проведенных по всем показателям качества, установленным в нормативной документации на данное лекарственное средство.

В качестве доказательств соответствия лекарственного средства, полученных с участием органа по сертификации, используются сертификаты соответствия на производство или систему качества, а также другие документы, прямо или косвенно подтверждающие соответствие продукции установленным требованиям.

Срок действия декларации о соответствии устанавливается декларантом. При этом срок действия декларации о соответствии серии (партии) лекарственного средства не должен превышать срока его годности.

Декларация о соответствии подписывается руководителем организации - изготовителя (продавца) уполномоченным им лицом или индивидуальным предпринимателем.

Декларация о соответствии лекарственного средства с необходимыми документами направляется на регистрацию только в один орган по сертификации по выбору декларанта из числа органов, в области аккредитации которых включены лекарственные средства.

Регистрация декларации о соответствии лекарственного средства осуществляется на основании заявления декларанта на проведение регистрации декларации.

Регистрация декларации о соответствии лекарственного средства осуществляется путем присвоения декларации регистрационного номера, содержащего идентификационное обозначение (код) органа по сертификации и порядковый номер декларации по реестру, который ведет орган по сертификации.

В реестр зарегистрированных деклараций о соответствии вносятся наименование организации или фамилия, инициалы индивидуального предпринимателя, принявших декларацию о соответствии, адрес, регистрационный номер декларации, наименование лекарственного средства (с указанием реквизитов серии и ее объема в случае регистрации декларации на серию лекарственного средства), срок действия декларации о соответствии.

При регистрации орган по сертификации вносит в соответствующие реквизиты (строки) декларации о соответствии сведения об органе, проводившем регистрацию (наименование и адрес органа по сертификации), дату регистрации, регистрационный номер. В декларацию вносится подпись руководителя и ставится печать органа по сертификации.

Принятая декларация о соответствии считается зарегистрированной с даты ее внесения в реестр зарегистрированных деклараций органа по сертификации и имеет юридическую силу на всей территории Российской Федерации.

Оплата работ по регистрации декларации о соответствии осуществляется заявителем (изготовителем, продавцом) в двукратном размере минимальной месячной заработной платы, установленной законодательством Российской Федерации.

В случае выявления Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития случаев несоответствия лекарственного средства, на которое принята и зарегистрирована декларация о соответствии установленным требованиям, декларант уведомляет о прекращении действия декларации в 3-дневный срок орган по сертификации, проводивший регистрацию данной декларации.

Повторное принятие декларации о соответствии на данное лекарственное средство возможно только после устранения выявленных органом государственного надзора несоответствий и уведомления об этом органа государственного надзора и органа по сертификации. Повторная регистрация декларации о соответствии в этом случае осуществляется тем же органом по сертификации, который проводил первичную регистрацию декларации о соответствии.

Зарегистрированная декларация о соответствии лекарственного средства вместе с документами, на основании которых она была принята, хранится у декларанта не менее 3 лет после окончания срока ее действия.

Копии зарегистрированной декларации о соответствии лекарственного средства и сопроводительных документов (доказательственных материалов) хранятся в архиве органа по сертификации также в течение не менее 3 лет после окончания срока ее действия.

По желанию декларанта орган по сертификации может проводить заверение копий зарегистрированных деклараций о соответствии.

Зарегистрированная декларация о соответствии лекарственного средства необходима в следующих случаях:

– при представлении одновременно с таможенной декларацией в таможенные органы для помещения продукции, подлежащей обязательному подтверждению соответствия, под таможенные режимы, предусматривающие возможность отчуждения или использования этой продукции в соответствии с ее назначением на таможенной территории Российской Федерации;

– при продаже продукции (товаров) продавец обязан довести до сведения покупателя информацию о подтверждении соответствия продукции (товаров) установленным требованиям путем ознакомления потребителя по его требованию с одним из документов, в число которых включена декларация о соответствии.

9.3 Уполномоченное лицо. Его роль при подтверждении соответствия

Национальный стандарт ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» содержит определение термина «Уполномоченное лицо» и регламентирует основные обязанности Уполномоченного лица. Приложение 16 к данному ГОСТу устанавливает порядок подтверждения соответствия серии продукции с целью ее выпуска, выполняемый Уполномоченным лицом.

Согласно ГОСТ Р 52249 *Уполномоченное лицо* – сотрудник предприятия-производителя, принимающий окончательное решение о выпуске серии лекарственного средства.

Перед осуществлением процедуры подтверждения соответствия серии готовой продукции до момента ее выпуска на рынок Уполномоченное лицо должно гарантировать следующее:

– серия готовой продукции и процесс ее производства соответствуют лицензионным условиям и регистрационному досье;

– серия произведена в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики производства лекарственных средств;

– основные процессы производства и методы контроля аттестованы (валидированы) с учетом фактических условий производства и протоколов на серию продукции;

– любые отклонения или запланированные изменения в технологическом процессе или контроле качества были утверждены ответственными лицами; любые отклонения от лицензионных условий на производство лекарственных средств и регистрационного досье были согласованы с соответствующим компетентным органом;

– проведены все необходимые проверки и испытания (в т.ч. дополнительный отбор проб, проверки и испытания, вызванные отклонениями в технологическом процессе или плановыми изменениями);

– документация по производственному процессу и контролю качества оформлена в установленном порядке;

– проведены аудиты в соответствии с требованиями системы обеспечения качества;

– приняты во внимание все факторы, которые, по мнению Уполномоченного лица, являются существенными для качества данной серии продукции.

Уполномоченное лицо может исполнять дополнительные обязанности в соответствии с законодательством Российской Федерации или должностными инструкциями.

Уполномоченное лицо должно поддерживать свою квалификацию на требуемом уровне с учетом изменений в системе управления качеством.

При привлечении Уполномоченного лица к подтверждению соответствия серии продукта, который он знает недостаточно (например, при освоении нового вида продукции или при переходе на другое предприятие), Уполномоченное лицо должно приобрести необходимую квалификацию, при этом может потребоваться его повторная аттестация.

Перечень основных обязанностей, приведенных в ГОСТ Р 52249, практически не отличается от таковых, регламентированных международными документами (Директив ЕС, Кодекса правил для Уполномоченных лиц Великобритании, Положения ВОЗ об Уполномоченных лицах). В соответствующих Директивах ЕС наиболее полно приведены требования, предъявляемые к самому Уполномоченному лицу. Остановимся на них подробнее.

Определение понятия «Уполномоченное лицо» приводится в статье 48 Директивы 2001/83/ЕС и в статье 2 Директивы 2001/20/ЕС. В Директиве 2003/94/ЕС также указывается, что ответственность Уполномоченного лица за внедрение правил GMP должна быть внесена в его должностную инструкцию. Требования к квалификации Уполномоченного лица достаточно полно приведены в статье 49 (п.2 и п.3) Директивы 2001/83/ЕС:

1. Уполномоченное лицо должно иметь диплом о получении профессии, сертификат или другой официальный документ, подтверждающий наличие соответствующей квалификации и

выдаваемый по завершению университетского курса обучения или курса обучения, признанного эквивалентным в рассматриваемом государстве - члене ЕС. Продолжительность теоретического и практического обучения должна составлять не менее четырех лет по одной из следующих научных дисциплин: фармация, медицина, ветеринарная медицина, химия, фармацевтическая химия и технология, биология.

2. В том случае, когда в рассматриваемом государстве – члене ЕС, одновременно существует два университетских курса, признанных государством как равноценные, и при этом один курс длится четыре года, а другой – три года, трехлетний курс рассматривается как отвечающий требованиям. При этом минимальный курс обучения должен включать теоретическое и практическое изучение следующих базовых предметов: прикладная физика, общая и неорганическая химия, органическая химия, аналитическая химия, фармацевтическая химия, общая и прикладная биохимия, физиология, микробиология, фармакология, фармацевтическая технология, токсикология, фармакогнозия.

3. В том случае, когда конкретные дипломы, сертификаты или другие официальные документы, подтверждающие наличие соответствующей квалификации не удовлетворяют установленным критериям, компетентный орган государства – члена ЕС должен гарантировать предоставление заинтересованным лицом (держателем лицензии или претендентом на роль Уполномоченного лица) доказательств наличия необходимых знаний в данных дисциплинах.

4. Уполномоченное лицо должно иметь, по крайней мере, два года практического опыта работы на одном или нескольких предприятиях, имеющих лицензию на производство лекарственных средств, а также в области проведения качественного анализа лекарственных средств, количественного анализа активных ингредиентов и испытаний и тестов, необходимых для гарантии качества лекарственных средств.

5. Продолжительность опыта практической работы может быть сокращена до полутора лет в том случае, если продолжительность университетского курса длится не менее пяти лет; и – до одного года, если курс обучения длится не менее шести лет.

В Директиве 2001/83/ЕС также говорится о том, что государства-члены ЕС должны принимать все необходимые меры для того, чтобы в распоряжении держателя лицензии на производство лекарственных средств постоянно и непрерывно находилось хотя бы одно Уполномоченное лицо (это – обязательное условие для получения

лицензии на производство). А также – все необходимые меры для того, чтобы Уполномоченное лицо выполняло свои обязанности без ущерба взаимоотношениям с держателем лицензии. Таким образом государства – члены ЕС должны обеспечивать выполнение Уполномоченными лицами своих обязанностей либо путем принятия соответствующих административных мер, либо посредством подчинения таких лиц профессиональному кодексу поведения. Государства – члены ЕС могут применять административные или дисциплинарные меры для временной приостановки деятельности Уполномоченных лиц при невыполнении ими своих обязательств. Таким образом, Директива 2001/83/ЕС вводит понятие профессионального кодекса для Уполномоченных лиц и требование следовать его положениям. В РФ пока нет подобного нормативного или законодательного документа. Основные положения такого рода кодекса можно рассмотреть на примере Кодекса правил для Уполномоченных лиц Великобритании (далее по тексту – Кодекс), который во многом совпадает с Положением ВОЗ об Уполномоченных лицах.

В Кодексе отмечается, что орган, выдающий лицензию на производство лекарственных средств, обязательно рассматривает общую характеристику кандидата на роль Уполномоченного лица, выданную обществом специалистов, независимых от производства и надзора за производством лекарственных средств (например в Великобритании это – Королевское общество фармацевтов Великобритании, Королевское общество химиков, Институт биологии).

В Кодексе особо отмечено, что профессиональным долгом Уполномоченного лица является отказ от выполнения своих функций в качестве Уполномоченного лица при выпуске продукции, если оно не имеет достаточного опыта и знаний.

В Кодексе отмечено, что основные принципы обеспечения качества, Правил GMP и контроля качества взаимосвязаны и имеют первостепенное значение в организации производства лекарственных средств. Управление качеством распространяется на все стадии производства, начиная с первоначальной разработки продукции. И крайне важно, чтобы качество продукта при промышленном производстве соответствовало показателям, достигнутым на стадии разработки и испытаний. Полученный продукт должен соответствовать спецификации. Отклонения от утвержденных спецификаций и стандартных процедур не допускаются.

В Кодексе приведены текущие обязанности Уполномоченного лица, рассмотренные нами ранее, а также технические и организационные моменты, определяющие численность и

месторасположение Уполномоченных лиц. Возможность передачи функций Уполномоченного лица на момент его отсутствия должна быть четко регламентирована.

Каждое Уполномоченное лицо должно нести персональную и профессиональную ответственность за выполнение необходимых тестов и проверок, но выполнение отдельных элементов этой работы может быть передано соответствующим образом обученному и имеющему необходимый опыт персоналу, который должен письменно подтвердить выполнение своей работы. Доверие может быть большим, если лицо, которому поручена эта работа, является членом профессионального общества и подчиняется определенному кодексу этики. В конечном итоге Уполномоченное лицо должно быть уверено (либо, как правило, благодаря четкой работе системы управления качеством, включающей необходимые согласования, аудиты, самоинспекции и проверки на месте) в том, что производство и контроль качества выполнены с соблюдением всех требований. Аттестация серий без таких адекватных шагов является свидетельством профессионально неприемлемого отношения к делу.

В Кодексе особое внимание уделяется морально-этическим нормам поведения Уполномоченного лица. Следует понимать, что функции Уполномоченного лица зависят от коллег по работе в плане достижения высокого качества в производстве лекарственных средств. Поэтому важную роль играют хорошие служебные отношения с ответственными лицами, отвечающими за производство, за испытания материалов и продукции, а также инженерно-техническое обеспечение. Таким образом Уполномоченное лицо должно уделять достаточное время производству, чтобы адекватно оценить условия производства и работу с персоналом.

На Уполномоченных лиц возлагается персональная и профессиональная обязанности поддерживать свои знания и опыт на надлежащем уровне – в соответствии с достигнутым уровнем развития управления качеством в фармацевтическом производстве, технологии производства и контроля качества. Если происходит существенное изменение в служебной ответственности Уполномоченного лица (например, фирма, выпускающая только стерильные лекарственные формы, расширяет выпуск продукции с освоением твердых форм), то Уполномоченное лицо и высшее руководство фирмы должны понимать возможную необходимость дополнительного образования и обучения и показать, какие меры были для этого приняты.

Профессиональный кодекс поведения Уполномоченных лиц занимает в рассматриваемом документе особое место. Согласно ему, на

Уполномоченных лиц распространяются Уставы, Положения и Правила, Кодексы поведения и дисциплинарные нормы профессиональной организации, членами которой они являются.

Уполномоченные лица несут ответственность не только перед своим работодателем, но и перед Органом по лицензированию и Органом по инспектированию. Если какой-либо элемент системы обеспечения качества не соответствует требованиям Директив или Правил GMP, Уполномоченное лицо должно известить об этом высшее руководство.

Уполномоченные лица должны устанавливать хорошие деловые отношения с инспекторами Органа по контролю лекарственных средств и, насколько возможно, обеспечивать их информацией при проведении инспекций на предприятии. Орган по лицензированию принимает оценку кандидата на должность Уполномоченного лица, сделанную профессиональной организацией при следующих условиях:

- уполномоченное лицо показало знание во всех аспектах, указанных в руководстве по аттестации;
- практический опыт Уполномоченного лица соответствует установленным требованиям.

При этом подразумевается, что:

- уполномоченные лица совместно со своими сотрудниками принимают необходимые меры для поддержания и повышения своего технического и профессионального уровня, независимо от своей занятости в данное время;

– в случаях оказания неприемлемого давления с целью отклонения от профессиональных и технических стандартов, которое не может быть устранено ссылками на Кодекс правил для Уполномоченных лиц, следует, как правило, сначала уведомить об этом своего работодателя, а затем в конфиденциальном порядке обратиться за советом в соответствующую профессиональную организацию;

– руководство компании обязано обеспечить Уполномоченных лиц всем необходимым для выполнения ими своих обязанностей, а также обеспечить работу всех систем, в том числе средств связи. Уполномоченные лица обязаны докладывать руководству, при необходимости – в письменной форме, если обнаруживается тенденция отклонений от GMP.

Таким образом, профессиональная организация играет важную роль в деятельности Уполномоченного лица. Она (организация) ведет реестр Уполномоченных лиц, дает им рекомендации для представления в Орган по инспектированию (лицензированию), может отзывать свою

рекомендацию и накладывать дисциплинарные взыскания. Кодекс носит обязательный характер для Уполномоченных лиц. Рекомендации профессионального общества учитываются Органом по инспектированию (лицензированию).

В Кодексе приведены законодательные акты ЕС, в соответствии с которыми Уполномоченные лица несут дисциплинарную ответственность. Контрольные органы стран-членов ЕС могут временно отстранять Уполномоченных лиц от работы, если в случае неудовлетворительного выполнения ими своих обязанностей начато административное или дисциплинарное расследование. Так в Законодательном акте SI 1977 N1053 прямо указывается: «Если после того, как держателю лицензии на производство и сотруднику, выполняющему функции Уполномоченного лица предоставлена возможность отчета в устной или письменной форме, Орган по лицензированию придет к выводу, что этот сотрудник не удовлетворяет требованиям.... В плане квалификации и опыта работы или не выполняет свои обязанности надлежащим образом, и уведомит об этом в письменной форме держателя лицензии на производство, то держатель лицензии на производство не имеет права допускать этого сотрудника к выполнению обязанностей Уполномоченного лица до тех пор, пока это уведомление не будет отозвано в письменной форме Органом по лицензированию». Предметом рассмотрения профессионального несоответствия Уполномоченного лица в соответствующем профессиональном обществе может послужить тот факт, что Уполномоченное лицо не убедилось лично (нет письменного подтверждения), что испытания и проверки для конкретной серии продукции действительно выполнены надлежащим образом. Профессиональное общество может в таком случае удалить Уполномоченное лицо из соответствующего регистра и проинформировать об этом Орган по лицензированию и орган, который имеет право удалять имя Уполномоченного лица из лицензии на производство, т.к. в лицензии на производство указывается кроме имен лиц, ответственных за производство и контроль качества также и имя Уполномоченного лица.

Таким образом, на Уполномоченное лицо возлагается основная ответственность декларирования того, что продукт произведен в соответствии с лицензией на производство, требованиями правил GMP и других нормативных документов.

Каждая серия готовой продукции должна получить от Уполномоченного лица подтверждение ее соответствия установленным

требованиям до выпуска в реализацию на внутреннем рынке или на экспорт.

Целью контроля за выпуском серии продукции в реализацию являются:

- обеспечение гарантии того, что производство и контроль качества серии продукции соответствуют требованиям лицензии на производство, регистрационного досье и настоящего стандарта или аналогичного стандарта другой страны, признанного эквивалентным настоящему стандарту;

- возможность оперативного нахождения Уполномоченного лица, которое выдало разрешение на выпуск серии.

При выполнении отдельных этапов производства в другой стране аналогичные требования к соответствию производства и проведению контроля качества предъявляются и к участнику производства в этой стране. В этом случае производство лекарственных средств также должно осуществляться в соответствии с лицензией на производство и требованиями регистрационного досье. Производитель должен иметь лицензию на осуществление своей деятельности в соответствии с законом своей страны и выполнять требования настоящего стандарта или стандарта, признанного эквивалентным ему.

Различные стадии (этапы) производства, ввоза, контроля и хранения одной и той же серии продукции могут выполняться в разных местах. Все эти места и производственные площадки должны иметь одну или отдельные лицензии на производство и осуществлять деятельность под контролем, по крайней мере, одного Уполномоченного лица, подтверждающего соответствие этой серии установленным требованиям до ее выпуска в реализацию.

Различные серии продукции могут производиться или импортироваться и выпускаться в продажу в разных странах, имеющих соглашение с Российской Федерацией о взаимном признании условий производства и реализации. При этом держатель лицензии на производство, имеющий право на выпуск серии продукции в реализацию, должен иметь в своем распоряжении точное указание адреса площадки, на которой была выпущена конкретная серия.

На практике одно Уполномоченное лицо может не знать особенностей каждого этапа производства. Уполномоченное лицо, которое подтверждает соответствие серии готовой продукции, по отдельным вопросам может опираться на заключения других Уполномоченных лиц. В подобных случаях Уполномоченное лицо должно быть заранее уверено в надежности этих заключений, исходя из

личного опыта или на основании подтверждения, полученного от других Уполномоченных лиц внутри установленной системы качества.

Вопросы для контроля и самоконтроля

1. Что такое «подтверждение соответствия»?
2. Каковы цели подтверждения соответствия?
3. На основе каких принципов осуществляется подтверждение соответствия?
4. Каковы формы подтверждения соответствия?
5. Как проходит лицензирование лекарственных средств?
6. Какова процедура внесения в реестр зарегистрированных деклараций о соответствии?
7. Какова роль Уполномоченного лица при подтверждении соответствия?
8. Какие требования предъявляются к Уполномоченному лицу?

Список использованной литературы

1. Береговых В.В., Мешковский А.П. Нормирование фармацевтического производства. Обеспечение качества продукции. – М.: Изд-во ЗАО «Информационно-издательское агентство «Ремедиум», 2001. – 527 с.
2. Исаев Л.К., Малинский В.Д. Обеспечение качества: стандартизация, единство измерений, оценка соответствия. – М.: ИПК Издательство стандартов, 2001. – 280 с.
3. Джордж С., Ваймерских А. Всеобщее управление качеством. – М.: Мир, 2002. – 256 с.
4. Никитин В.А., Филончева В.В. Управление качеством на базе стандартов ИСО 9000 : 2000. – С-Петербург: Питер, 2004. – 127 с.
5. Голубев Э.А., Исаев Л.К. Измерения. Контроль. Качество. ГОСТ Р ИСО 5725 : Основные положения. Вопросы освоения и внедрения. – М.: ФГУП «Стандартинформ», 2005. – 136 с.
6. Сазыкин Ю.О., Орехов С.Н., Чакалева И.И. Биотехнология: учебное пособие для студ. высших учебных заведений / под ред. А.В. Катлинского. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 256 с.
7. Биотехнология лекарственных средств: учебное пособие / под ред. В.А. Быкова, М.В. Данилина. – М.: Медбиозкономика, 1991. – 303 с.
8. Основы биотехнологии / под ред. Н.П. Елинова. – СПб.: Наука, 1995. – 600 с.
9. Быков В.А. и др. Микробиологическое производство биологически активных веществ и препаратов. Биотехнология. Кн.6: учебное пособие для вузов. – М.: Высшая школа, 1987. – 143 с.
10. Промышленная микробиология / под ред. Н.С. Егорова. – М.: Высшая школа, 1989. – 687 с.
11. Саруханов А.В., Быков В.А. Оборудование микробиологических производств: справочник. – М.: Колос, 1993. – 384 с.
12. Шилова С.В., Пузакова С.М. Организация производства лекарственных средств с учетом правил GMP. Химико-фармацевтическое производство, обзорная информация. – М.: ВНИИ СЭНТИ, 1990. – 36 с.
13. Биотехнология: Принципы и применение / под ред. И.Хиггинса, Д.Бсета, Дж.Джойса, пер. с англ. – М.: Мир, 1998. – 485 с.
14. Ахмин А.М., Гасюк Д.П. Основы управления качеством продукции. Учебное пособие. – СПб. : Издательство «Союз», 2002. – 192 с.

15. Шаевич А.Б. Аналитическая служба как система. – М.: Химия, 1981. – 264 с.
16. Семенов Н.Г., Панева В.И., Лохов В.М. Стандартные образцы в системе обеспечения единства измерений. – М.: Изд-во стандартов, 1990. – 288 с.
17. Закон РФ «Об обеспечении единства измерений» №102 – ФЗ от 26.06.2008 г.
18. Закон РФ «О техническом регулировании» №184 – ФЗ от 26.12.2002 г.
19. ГОСТ Р 52249-2004 Правила производства и контроля качества лекарственных средств.
20. ГОСТ Р 52537-2006 Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования.
21. ГОСТ Р 52896-2007 Производство лекарственных средств. Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм. Общие требования.
22. ГОСТ Р 52550-2006 Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация.
23. ГОСТ Р 52684-2006 Средства лекарственные для животных. Правила приемки, методы отбора проб.
24. ГОСТ Р ИСО 13408-1-2000 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования.
25. ГОСТ Р ИСО 13408-2-2007 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 2. Фильтрация.
26. ГОСТ Р ИСО 14160-2003 Стерилизация одноразовых медицинских изделий, содержащих материалы животного происхождения. Валидация и текущий контроль стерилизации с помощью жидких стерилизующих средств.
27. ГОСТ Р 15.013-94 Система разработки и постановки продукции на производство. Медицинские изделия.
28. ГОСТ Р ИСО 9000-2001 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь (с Изменением N 1).
29. ГОСТ Р ИСО 9001-2001 Системы менеджмента качества. Требования (с Изменением N 1).
30. ГОСТ Р ИСО 9004-2001 Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению деятельности (с Изменением N 1).
31. ГОСТ Р ИСО 19011-2003 Руководящие указания по аудиту систем менеджмента качества и/или систем экологического менеджмента.
32. ГОСТ Р ИСО 10007-2007 Менеджмент организации. Руководящие указания по управлению конфигурацией.

33. ГОСТ Р ИСО 10006-2005 Системы менеджмента качества. Руководство по менеджменту качества при проектировании.
34. ГОСТ Р 40.003-2005 Система сертификации ГОСТ Р. Регистр систем качества. Порядок сертификации систем менеджмента качества на соответствие ГОСТ Р ИСО 9001-2001 (ИСО 9001:2000).
35. ГОСТ Р ИСО/ТО 10013-2007 Менеджмент организации. Руководство по документированию системы менеджмента качества.
36. ГОСТ Р ИСО/ТО 14969-2007 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Руководство по применению ИСО 13485:2003.
37. ГОСТ Р ИСО 14971-2006 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям.
38. ГОСТ Р ИСО 13485-2004 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования.
39. ГОСТ Р ИСО 10015-2007 Менеджмент организации. Руководящие указания по обучению.
40. ГОСТ Р ИСО 10005-2007 Менеджмент организации. Руководящие указания по планированию качества.
41. ГОСТ Р ИСО/ТО 10017-2005 Статистические методы. Руководство по применению в соответствии с ГОСТ Р ИСО 9001.
42. ГОСТ Р ИСО 11462-1-2007 Статистические методы. Руководство по внедрению статистического управления процессами. Часть 1. Элементы.
43. Р 50.1.051-2005 Система сертификации ГОСТ Р. Регистр систем качества. Временный порядок сертификации производств с учетом требований ГОСТ Р ИСО 9001-2001.

**РУКОВОДСТВО ПО ИНСПЕКТИРОВАНИЮ ПРОИЗВОДСТВА
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ**

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ: ПЕРСОНАЛ

Предприятие: _____ Дата: _____

1.0. А: Общие вопросы

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеется ли схема организационной структуры? Приложить схему организационной структуры предприятия	
	Какие указаны подразделения? Производственные участки:	
2	Имеются ли должностные инструкции для ключевого персонала? Соответствуют ли они деятельности подразделения?	
3	Количество инженерного персонала _____ Достаточно ли оно? Имеется ли необходимая квалификация? Имеется ли достаточный опыт? Количество производственного персонала _____ Достаточно ли оно? Имеется ли необходимая квалификация? Имеется ли достаточный опыт? Кол. персонала контроля качества _____ Достаточно ли оно? Имеется ли необходимая квалификация? Имеется ли достаточный опыт? Кол-во персонала обеспечения качества _____ Достаточно ли оно? Имеется ли необходимая квалификация? Имеется ли достаточный опыт? Количество персонала вивария _____ Достаточно ли оно? Имеется ли необходимая квалификация? Имеется ли достаточный опыт?	
4	Разделена ли ответственность за производство и контроль качества?	
5	Разделен ли персонал, работающий с животными, микроорганизмами и продуктом?	
6	Регистрируются ли лица, ответственные за проверку производственной документации на серию (досье на серию) и выпуск (разрешение на реализацию) серии продукта в едином национальном реестре?	

1.0. В: Руководящий (ключевой) персонал

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеется ли необходимый персонал для руководства основными видами деятельности (подразделениями, функциями) Руководители направлений:	
	Руководители подразделений	
2	Имеют ли необходимый опыт, знания и обучение в области биологии, химии, микробиологии, ветеринарии, технологии, инженерных областях и т.д.?	
	Инженерные службы	
	Производство	
	Наполнение	
	Контроль качества	
	Обеспечение качества	
	Содержание животных	
	Другие подразделения	

1.0. С: Обучение

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеется ли процедура по обучению нового персонала?	
2	Имеются ли записи по образованию?	
3	Имеются ли записи по обучению персонала?	
4	Доступны ли записи по образованию и обучению персонала?	
5	Поддерживаются ли они?	
6	Заполняются ли они руководителем служб?	
7	Имеются ли программы обучения по GMP?	
8	Для новых сотрудников?	
9	Обновляются ли ежегодно для всего персонала?	
10	Ведутся ли записи в реальном времени?	
11	Ведется ли обучение принципам работы с асептическим продуктом?	
12	Ведется ли обучение по письменным процедурам?	
13	Ведутся ли записи об обучении?	

1.0. D: Гигиена персонала

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли требования к производственной защитной одежде?	

2	Имеются ли соответствующие СОПы для производственного персонала по вопросам требования к одежде?	
3	Имеются ли соответствующие СОПы для для иного персонала, входящего в производственные подразделения (контролеры ОКК, инженерный и технический персонал, уборщики, аудиторы)?	
4	Имеются ли соответствующие СОПы для персонала контрольных лабораторий?	
5	Проводится ли инструктаж персонала о том, что нужно сообщать о своих проблемах со здоровьем, которые могут оказать вредное воздействие на продукт?	
6	Ведется ли мониторинг выполнения медицинской программы с целью обеспечить защиту персонала от вредных условий труда?	
7	Ведется ли мониторинг выполнения медицинской программы с целью обеспечить защиту продукта от влияние состояния здоровья персонала?	
8	Проводится ли вакцинация персонала, при необходимости?	
9	Проводится ли вакцинация всего персонала?	
10	Проводится ли вакцинация контрактных исполнителей (подрядчиков)?	
11	Существуют ли правила ограниченного контролируемого доступа:	
	- В производственные помещения?	
	- Лаборатории?	
	- Помещения содержания животных?	
12	Имеются ли процедуры для предотвращения несанкционированного доступа:	
	- В производственные зоны?	
	- В зоны хранения?	
	- Помещения для контроля качества?	
	- Помещения содержания животных?	
13	Имеются ли указанные процедуры в письменном виде?	

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ: ПОМЕЩЕНИЯ

Предприятие: _____ Дата: _____

2.0. А: Общие требования

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Расположено ли производственное здание в подходящем месте?	
2	Соответствует ли здание требованиям для выполняемых процессов и операций:	
	- его конструкция и размеры	
	- удобство очистки,	
	- обслуживания	
	- выполнения работ	
3	Определены ли четко различные зоны?	
a	Карантинного хранения сырья и исходных материалов?	
b	Хранения материалов в процессе работы?	
c	Для выполнения производственных операций?	
d	Для проведения контрольных операций и лабораторного контроля?	
e	Для карантинного и последующего хранения готовой продукции?	
f	Для хранения забракованных материалов?	
g	Вспомогательные помещения: гардеробные, мастерские и др.?	
h	Для содержания животных?	
4	Контролируются ли различные зоны?	
a	Карантинного хранения сырья и исходных материалов?	
b	Хранения материалов в процессе работы?	
c	Для выполнения производственных операций?	
d	Для проведения контрольных операций и лабораторного контроля?	
e	Для карантинного и последующего хранения готовой продукции?	
f	Для хранения забракованных материалов?	
g	Вспомогательные помещения: гардеробные, мастерские и др.?	
h	Для содержания животных?	
5	Конструкция здания препятствует проникновению насекомых, грызунов и других животных?	
6	Водопровод и канализация	
a	Имеется ли необходимая канализация?	
b	Имеются ли на сливах устройства для предотвращения обратного тока?	
c	Проводится ли техническое обслуживание трапов (сливов) для поддержания их адекватного состояния?	

2.0. А: Общие требования (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
7	Конструкция помещений: исключается ли не прямое движение, т.е. отсутствие пересечение потоков чистых и грязных (инфицированных) материалов?	
	- персонала	
	- материалов,	
	- продукции	
	- отходов	
8	Соответствует ли освещение в помещениях условиям, необходимым для выполнения операций?	
9	Имеются ли чертежи и схемы помещений? Обновляются ли они (в режиме реального времени) при проведении текущих изменений в архитектуре, механической части, электрооборудовании, инженерных системах и пр.?	
10	Производство продукции по типу «кампания», т.е. разделение производства различных продуктов по времени	
a	Позволяет ли конструкция производственных помещений производство кампаниями?	
b	Проведена ли валидация действий при смене продукта по окончании кампании?	
c	Имеются ли письменные процедуры при смене продукта, которые описывают проведение деконтаминации помещений, удаление материалов, замену оборудования?	
d	Соблюдаются ли эти процедуры?	
e	Имеется ли план-график производственных кампаний?	
11	Помещения для мойки и очистки: имеются ли	
a	Холодная и горячая вода?	
b	Моющие и дезинфицирующие средства?	
c	Чистые санузлы и туалеты, в которые имеется простой доступ для персонала чистых помещений?	
d	Место для мойки рук в чистых помещениях?	
12	Являются ли помещения удовлетворительными с т очки зрения:	
a	Порядка и чистоты?	
b	Состояния текущего ремонта, т.е. покрытие стен и полов, отсутствие трещин на стенах, полах и потолке, уплотнении стен и т.д.?	
c	Состояния электропроводки и труб?	
d	Устройства блокировки коридоров и выходов?	

2.0. А: Вспомогательные системы

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Вспомогательные системы, включая перечисленные ниже:	
a	Соответствует ли их конструкция и функционирование требованиям производственных операций?	
b	Имеется ли программа обслуживания вспомогательных систем? Выполняется ли она?	

c	Имеются ли спецификации и письменные процедуры, описывающие работу систем; имеются ли программы мониторинга, планы отбора проб, определены ли уровни тревоги и действия для контролируемых параметров?	
d	Определены ли действия, которые следует предпринять в случае, если значения контролируемых параметров, определяющих работу систем и условия производства, не соответствуют спецификации?	
2	Система нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC)	
a	Установлены ли предварительные фильтры в системе вентиляции воздуха?	
b	Заменяются ли они периодически на постоянной основе?	
c	Проверяются ли HEPA-фильтры на целостность, как минимум, раз в год?	
d	Являются ли HEPA-фильтры конечными (перед вводом в помещение)?	
e	Являются ли материалы трубопроводов вентиляционной системы стойкими к воздействию дезинфицирующих средств, которые могут вызвать коррозию?	
f	Расположены ли трубопроводы снаружи чистых помещений?	
g	Расположены ли фильтры снаружи чистых помещений?	
h	Если используются системы пожаротушения, то является их использование эффективным для помещений такой конструкции?	
i	Соответствует ли классу помещения количество воздухообменов в час в нем?	
k	Имеется ли необходимый перепад давления (1,2 мм водного столба) и обеспечивает ли он правильный поток воздуха для этих помещений?	
l	Контролируется температура и влажность в помещениях?	
3	Сжатый воздух	
a	Является ли система сжатого воздуха безмасляной?	
b	Имеется ли фильтрация сжатого воздуха через стерилизующий фильтр?	
№	Вопрос для аудита	Наблюдение
4	Чистый пар	
a	Используется ли чистый пар для стерилизации поверхностей, контактирующих с продуктом?	
b	Сделано ли оборудование распределения чистого пара из нержавеющей стали с целью предотвращения коррозии?	
c	Имеется ли наклон для дренажа?	
5	Подготовка воды для инъекций (ВДИ)	
a	Позволяет ли конструкция системы для подготовки ВДИ получать воду фармакопейного качества?	
b	Емкость для хранения ВДИ, - имеется ли в системе - фильтруется ли воздух, входящий в эту емкость, через стерилизующий фильтр, - проверяется ли фильтр на целостность?	
c	Если ВДИ хранится в условиях непрерывной циркуляции, то температура воды $\geq 80^{\circ}\text{C}$, так ли это?	
d	Если нет циркуляции ВДИ, используется ли вода в течение 24 часов или сливается?	
e	Используется ли ВДИ как смазочный материал для	

	рециркуляционных насосов?	
f	Имеют ли мертвые зоны (тупики) приемлемую длину?	

2.0 С: Стерильное производство

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Соответствуют ли производственные помещения в асептической зоне требованиям Руководства ВОЗ для стерильной фармацевтической продукции.	
2	Включают ли помещения для асептического производства:	
a	Гладкие стены не выделяющие частиц (пыли) которые можно легко и хорошо мыть, устойчивые к воздействию моющих и дезинфицирующих средств?	
b	Гладкие потолки не выделяющие частиц (пыли) которые можно легко и хорошо мыть, устойчивые к воздействию моющих и дезинфицирующих средств?	
c	Гладкие полы не выделяющие частиц (пыли) которые можно легко и хорошо мыть, устойчивые к воздействию моющих и дезинфицирующих средств?	
d	Отсутствие горизонтальных труб над местом расположения компонентов, перерабатываемых материалов, поверхностей оборудования, контактирующих с продуктом?	
№	Вопрос для аудита	Наблюдение
e	Контроль окружающей среды, т.е. температуру, влажность, живые и неживые частицы?	
f	Имеются ли спецификации для проведения такого контроля?	
g	Валидированы ли системы воздухоподготовки?	
h	Поступает ли воздух в помещения через HEPA-фильтры (конечные фильтры должны быть установлены в помещениях производства дозировочных форм и заполнения)?	
i	Система мониторинга состояния окружающей среды:	
	- температура,	
	- влажность,	
	- частицы	
	- микроорганизмы	
j	Фурнитура (электрические разъемы, светильники) – установлены ли они герметично для предотвращения утечки воздуха, попадания влаги?	
k	Имеется ли маркировка всех труб – воздушных, для жидкостей и пара?	
l	Имеется ли при входе и выходе зоны шлюз с воздушным замком?	
m	Имеется ли возможность достигать необходимого качества воздуха в ходе производственных операций	
	A,	
	B	
	C	
	D	
n	Раздельные ли воздушные системы для различных	

	этапов процесса, т.е. ферментации и заполнения (розлива)?	
o	Обеспечивает ли конструкция вентиляционной системы соответствующее распределение потоков воздуха, таким образом чтобы воздух, входящий через HEPA-фильтры, свободно возвращался в вытяжную вентиляцию (не блокировался оборудованием)?	
p	Имеется ли возможность поддерживать требуемый перепад давления между помещениями в рабочей зоне, а также, созданы ли необходимые классы помещений?	
3	Отсутствуют ли в зонах для асептического производства:	
a	Доступ для обслуживания оборудования (должен быть только снаружи помещений)?	
b	Сливы?	
c	Раковины?	
4	Изолирована ли зона для производства вакцины от любых помещений, используемых для других целей?	
№	Вопрос для аудита	Наблюдение
5	Правильно ли спроектированы помещения с точки зрения соответствия требуемому уровню защиты от организмов, используемых в производственном процессе?	
6	Проведена ли Валидация процессов?	
7	Проводится ли очистка асептической производственной зоны в соответствии с отвалидированной процедурой?	
8	Соблюдается ли процедура очистки?	
9	Ведутся ли записи по очистке?	

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ: ОБОРУДОВАНИЕ

Предприятие: _____

Дата: _____

3.0 А: Пригодность оборудования

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Правильно ли оборудование: - сконструировано - расположено - обслуживается	
2	Предпринимаются ли необходимые меры для того, чтобы смазочные и другие вещества для работы оборудования, не контактировали с продуктом в процессе переработки или с готовой продукцией?	
3	Поверхности оборудования, контактирующие с продуктом, - сделаны ли они из неактивных материалов?	
4	Имеют ли необходимый дренажный уклон трубы или другие части оборудования, контактирующие с продуктом?	

3.0 В: Очистка и обслуживание оборудования

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Удобно ли оборудование расположено с точки зрения: - его использования - очистки - технического обслуживания	
2	Чтобы предотвратить перекрестное загрязнение и неправильную работу оборудования проводится ли: - обслуживание - очистка - дезинфекция	
3	Чтобы предотвратить перекрестное загрязнение и неправильную работу вспомогательных систем проводится ли: - обслуживание - очистка - дезинфекция	
4	Позволяет ли конструкция - трубопроводов, - клапанов, - вентиляционных фильтров проводить их очистку и стерилизацию? ПРИМЕЧАНИЕ: предпочтительно проводить очистку и стерилизацию закрытых систем на месте (CIP & SIP)	
5	Проводится ли стерилизация паром клапанов закрытых емкостей (например, ферментеров)?	
6	Используются ли для фильтрации материалы, не отделяющие волокон?	

3.0 В: Очистка и обслуживание оборудования (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
6	Проводится проверка на целостность стерилизующих фильтров: - до использования	

	- после использования	
7	Выполняется ли соответствующим образом калибровка и валидация?	
8	Оборудованы ли автоклавы и стерилизаторы воздушными фильтрами?	
	Проводится ли проверка фильтров (автоклавы и стерилизаторы) на целостность	
	Используются ли HEPA-фильтры для стерилизаторов?	
9	Хранятся ли отдельно с целью избежать перекрестного загрязнения	
	чистые и использованные материалы	
	чистые и использованные материалы и подвергнутые воздействию патогенных организмов в процессе работы	

3.0 C: Стандартные операционные процедуры и записи

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли письменные процедуры (СОП) по	
	- очистке оборудования	
	- обслуживанию оборудования	
	- очистке вспомогательных систем	
	- обслуживанию вспомогательных систем	
	Соблюдаются ли эти процедуры?	
2	Включают ли СОП:	
a	Ответственность за проведение очистки?	
b	Определены ли графики (периодичность) очистки и обслуживания?	
c	Описание используемых методов, материалов и моющих средств?	
d	Инструкции по защите очищенного оборудования от загрязнения?	
e	Проверку чистоты оборудования непосредственно перед использованием?	
f	Применение идентификационных номеров?	
g	Ведение документации и формы для записей?	
3	Проводится ли валидация моющих и дезинфицирующих средств?	
4	Проводится ли утверждение моющих и дезинфицирующих средств ООК перед использованием?	
5	Как идентифицируется очищенное оборудование?	
6	Ведутся ли записи по квалификации?	
7	Указаны ли даты и сроки действия в сертификатах на СИ?	
8	Имеются ли программы технического обслуживания (ППР)	
9	Ведутся ли постоянные записи об выполнении ППР?	

3.0 D: Автоматическое оборудование и оборудование с программным управлением

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Для автоматического оборудования и оборудования с программным управлением:	
a	Имеется ли подробное описание системы, ее компонентов, операционных (рабочих) характеристик, включая логические функции и диаграммы?	
b	Имеется ли специалист с соответствующим образованием	

	и опытом, отвечающий за работу такого оборудования?	
c	Имеется ли письменная процедура по текущему контролю работы и по управлению изменениями?	
2	Имеется ли режим ручного управления для для автоматического производственного оборудования, который может использоваться в случае отказа автоматической системы?	
3	Имеется ли режим ручного управления для инженерных систем, который может использоваться в случае отказа автоматической системы?	
4	Имеются ли письменные процедуры?	
5	Находится ли автоматическое оборудование под контролем с точки зрения невозможности несанкционированных изменений (программируемые весы, автоклавы и т.д.)?	
6	Для сохранения данных выполняется ли регулярно	
	- копирование компьютерных данных	
	- распечатка компьютерных данных на твердом носителе	
7	Для сохранения данных выполняется ли на периодически	
	- копирование компьютерных данных	
	- распечатка компьютерных данных на твердом носителе	
8	Там, где расчеты выполняются в программном режиме, имеются ли записи и валидационные документы?	
9	Имеется ли какая-либо альтернативная (дублирующая) система сохранения данных, чтобы убедиться, что данные полные, защищены от изменений, повреждений и потери?	
10	Валидация устройств автоматического управления оборудованием и валидация компьютерных программ:	
a	Были все системы отвалидированы?	
b	Выполняется ли валидация специалистами предприятия или по контракту? Если по контракту, имеются ли данные о квалификации контрактных исполнителей? Если своими специалистами, являются ли достаточными обучение и навыки персонала?	
c	Была ли выполнена оценка рисков по каждой компьютерной системе? Является ли она (система) приемлемой?	

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ:

ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА

Предприятие: _____

Дата: _____

4.0 А: Пригодность исходных материалов

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли утвержденные спецификации на исходные материалы или сырье, используемое в производственном процессе?	
2	Проводится ли допуск материалов отделом контроля качества?	
3	Для обеспечения качества сырья и исходных материалов:	
a	Имеется ли система карантинного хранения и допуска для применения в производстве?	
b	Оцениваются ли условия хранения?	
c	Включают ли контракты с поставщиками гарантию качества и стабильности, в том числе, сообщение об изменениях в производстве?	
4	Для сырья и материалов животного происхождения:	
a	Ведутся ли записи:	
	- об источнике, происхождении материалов и компонентов	
	- о способе их производства	
b	Хранятся ли они в контролируемых условиях?	
c	Проводится ли контроль сроков хранения	
d	Имеется ли политика повторного тестирования?	
e	Выполняется ли строгое отделение забракованных материалов от пригодных?	
f	Валидированы ли процедуры удаления остатков вирусных и инфицированных материалов?	
5	Проводится тестирование или скрининг биологических материалов, которые могут содержать инфекционные микроорганизмы, перед их поступлением в лабораторное или производственное помещение?	
6	Основной / рабочий банк клеточных культур и посевного материала: имеются ли подробные записи по следующим вопросам:	
a	История клеток, включая номер поколения и пассажа вирусов?	
b	Имеющееся количество?	
c	Предельное количество	
d	Характеристика продукта в соответствии с TRS ВОЗ?	
e	Доказательство чистоты клеточного материала?	
f	Производственные процедуры?	
g	Условия хранения, обеспечения сохранности и безопасности	
	- мониторинг температуры	
	- системы сигнализации	
	- резервный источник энергоснабжения	

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
h	Журнал учета единиц хранения?	
i	Раздельное хранение во избежание путаницы и перекрестного загрязнения?	

j	Разделение стока для хранения в двух отдельных местах?	
k	Постоянный мониторинг стабильности (жизнеспособности и чистоты культуры)?	
l	Демонстрация идентичности (подлинности)?	

4.0 В: Производственные процессы

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Мастер-формула – МФ (формуляр, регламент):	
a	Описывает ли МФ производственный процесс полностью?	
b	Вносятся ли в МФ текущие изменения?	
	Утверждаются ли МФ службой качества?	
c	Соответствует ли производственная маршрутная карта техпроцессу, описанному в МФ (технологическом регламенте)?	
2	Валидация процессов:	
a	Была ли проведена валидация каждой стадии процесса в соответствии с утвержденным протоколом валидации?	
b	Проводится ли повторная валидация по мере необходимости,	
c	Правильно ли выполняется валидация процесса?	
3	Асептическое наполнение (розлив):	
a	Соблюдаются ли в ходе асептического заполнения необходимые меры предосторожности?	
b	Была ли проведена валидация каждой операции заполнения с использованием модельной питательной среды?	
c	Была ли правильно подобрана модельная среда?	
d	Было ли заполнено необходимое количество емкостей?	
4	Установлены ли для производственных стадий пределы по:	
	- времени	
	- температуре	
5	Была ли проведена валидация процессов удаления и инактивации вирусов?	
6	Проверяются ли в производстве промежуточные материалы на:	
	идентичность(подлинность),	
	- качество,	
	- активность	
	- чистоту	
7	Как альтернатива, имеются ли действительные сертификаты качества на них от поставщиков?	

4.0 В: Производственные процессы (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
8	Ведется ли мониторинг микробиологической нагрузки исходных материалов и материалов в процессе производства перед стерилизацией?	
9	Установлены ли пределы тревоги и действия при мониторинге окружающей среды,	
10	Разработаны ли эффективные корректирующие действия	

	при превышении таких пределов?	
11	Установлены ли критерии для определения пределов	
	- по микробиологии,	
	- физико-химическим характеристикам	
	- по эндотоксинам для систем подготовки воды	
	- разработаны ли эффективные корректирующие действия при превышении таких пределов	

4.0 C: Стерилизация / депирогенизация

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Была ли проведена и поддерживается ли в текущем режиме валидация всех процессов и циклов стерилизации?	
2	Была ли проведена и поддерживается ли в текущем режиме валидация всех процессов и циклов депирогенизации?	
3	Имеется ли источник чистого пара для обеспечения одновременной работы нескольких автоклавов	
4	Как отвалидировано использование чистого пара при одновременной работе нескольких автоклавов?	
5	Была ли проведена валидация систем стерилизующей фильтрации	
6	Не изменились ли условия по сравнению с теми, для которых выполнялась валидация?	
7	Установлен ли срок годности для стерилизованных материалов и принадлежностей?	
8	Установлен ли максимальный период между мойкой материалов и их стерилизацией?	
9	Проводится ли проверка фильтров на целостность:	
	- до использования	
	- после использования	
10	Используется ли стандартный метод, например, пузырьковый тест?	
11	Используются ли встроенные в линию фильтры для очистки поступающих в ферментеры:	
	- газов,	
	- сред,	
	- растворов	

4.0 D: Идентификация

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Если компонент или материал перемещают в другую емкость, выполняют ли идентификацию этой емкости (контейнера):	
a	Наименование и / или код компонента или материала?	
b	Входной или контрольный номер?	
c	Количество емкостей (контейнеров)?	
2	Проводится ли надзор над операциями заполнения / вложения / добавления, таким образом, чтобы все вносимые материалы были обязательно проверены вторым лицом, чтобы гарантировать:	

a	Компонент или материал был разрешен к применению отделом контроля качества?	
b	Количество соответствует маршрутной карте?	
c	На емкости (контейнере) имеется необходимая идентификация?	
d	Компоненты или материалы на изготовление серии были добавлены одним лицом, и другое лицо выполнило верификацию каждой такой операции?	

4.0 D: Идентификация (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
11	Имеются ли письменные процедуры по операциям, касающимся идентификации и размещения материалов, если автоматические системы контроля не работают?	
a	в помещениях с контролируемой окружающей средой	
b	в автоклавах	
12	Ведутся ли в производстве записи по всем процессам и циклам стерилизации материалов и принадлежностей:	
	- об их режимах,	
	- дате проведения,	
	- продолжительности,	
	- температуре и пр.?	
13	Указывается ли специфический идентификационный номер для стерилизуемых материалов?	
14	Проводится ли инспекция помещений непосредственно перед использованием для того, чтобы гарантировать, что из помещения были удалены все материалы от предыдущих операций?	
15	Выполнены все процедуры по очистке помещений?	
16	Маркируются ли термочувствительными индикаторами все материалы, которые подвергаются стерилизации сухим жаром?	

ОТБОР ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ОБРАЗЦОВ

Откуда отобран: _____

Дата: _____

Наименование продукта	Тип*	№ образца	Номер серии	Условия хранения	Данные контроля**
					Да / Нет
					Да / Нет
					Да / Нет
					Да / Нет
					Да / Нет

* Тип: сырье, исходный материал, компонент упаковки, полупродукт, балк-продукт, первичный контейнер, готовый продукт.

** Сертификат анализа от поставщика или результаты контроля (тестов, анализов), одобренные отделом контроля качества

Причина (причины) для отбора образцов:

Расписка подписана инспектором и заполнена представителем компании Да / Нет (приложить копию)

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ И ЛАБОРАТОРИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Предприятие: _____ Дата: _____

5.0 А: Организация

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Утверждены ли службой обеспечения качества (ООК) лабораторные документы, такие как:	
	- спецификации,	
	- стандартные процедуры,	
	- планы отбора образцов?	
2	Производится ли регистрация отклонений от спецификаций?	
3	Производится ли утверждение отклонений от спецификаций?	
4	Производится ли регистрация процедур?	
5	Производится ли утверждение отклонений от процедур?	
6	Включает ли лабораторный контроль следующие документы с целью гарантировать, что проверяемые материалы удовлетворяют требованиям по подлинности, эффективности, чистоте и пр.?	
	- научно обоснованные нормы, на которых основаны требования, включенные в спецификации,	
	- СОП,	
	- планы отбора образцов,	
	- методики тестирования,	
	- стандартные образцы и пр.,	
7	Включает ли лабораторный контроль:	
a	Определены ли соответствующие ли результаты контроля каждой серии материалов и продукции требованиям письменных спецификаций?	
b	Описание процедур для внутрипроизводственного контроля?	
	- отбора образцов	
	- процедур тестирования (проведения анализов)	
c	Политику повторного тестирования описывающую	
	- критерии для проведения повторного тестирования,	
	- количество образцов,	
	- требуемую при этом документацию	
d	Программу калибровки с указанием	
	- периодичности поверки и калибровки / сертификации,	
	- критерии приемлемости	
	- условия для проведения ТО ремонтных работ	

5.0 А: Организация (продолжение)

8	Имеется ли идентификация (этикетки) на	Имеются
	- контейнерах с реагентами,	
	- культурами, , а также,	
	- указаны ли их сроки годности	
	- ведутся ли записи в лабораторных журналах (или заполняемых формах) об их приготовлении	

	- ведутся ли записи в лабораторных журналах (или заполняемых формах) об их годности?	
9	Проводится ли контроль каждой серии продукции на отсутствие загрязнения микроорганизмами (в соотв. с требованиями)?	
10	Имеются ли письменные процедуры по отбору образцов (планы отбора образцов) для сырья и исходных материалов которые включают:	
	- метод отбора проб или образцов	
	- количество образцов для тестирования на серию?	
11	Соблюдаются ли эти процедуры?	
	Имеются ли письменные процедуры по отбору образцов (планы отбора образцов) для полупродуктов или промежуточных продуктов, которые включают:	
	- метод отбора проб или образцов	
	- количество образцов для тестирования на серию?	
12	Соблюдаются ли эти процедуры?	

5.0 В: Реагенты, стандартные образцы

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Хранятся ли стандартные образцы в условиях, обеспечивающих	
	- их сохранность,	
	- идентификацию	
	- правильное обращение	
2	Хранятся ли реагенты в условиях, обеспечивающих	
	- их сохранность,	
	- идентификацию	
	- правильное обращение	
3	Проводится ли с установленной периодичностью анализ результатов тестирования для определения статистики отклонений от заданных значений?	

5.0 С: Валидация, калибровка и программы стабильности

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Устанавливается ли для методов тестирования:	
	- точность,	
	- чувствительность,	
	- специфичность,	
	- воспроизводимость;	
2	Ведутся ли записи о проведении валидации методов,	
3	Подвергаются ли они периодическому	
	- Пересмотру	
	- обновлению	
4	Имеется ли письменная программа тестирования для определения:	
	- стабильности характеристик каждого продукта,	
	- условий хранения	
	- сроков хранения (годности)	
5	Имеется ли система хранения образцов?	

6	Количество сохраняемых образцов достаточно ли для проведения полного анализа продукта, как минимум, дважды (за исключением стерильности и пирогенности)?	
7	Хранятся ли образцы каждой серии продукции в условиях, соответствующих указанным на этикетке?	
8	Проверяются ли эти образцы ежегодно, хотя бы визуально, на отсутствие признаков порчи (старения, повреждения)?	
9	Ведутся ли об этом записи?	

ОТБОР ОБРАЗЦОВ ОТДЕЛОМ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Откуда отобран: _____ Дата: _____

Наименование продукта	Тип*	№ образца	Номер серии	Условия хранения	Данные контроля**
					Да / Нет
					Да / Нет
					Да / Нет
					Да / Нет
					Да / Нет

* Тип: сырье, исходный материал, компонент упаковки, полупродукт, балк-продукт, первичный контейнер, готовый продукт.

** Сертификат анализа от поставщика или результаты контроля (тестов, анализов), одобренные отделом контроля качества

Причина (причины) для отбора образцов:

Расписка подписана инспектором и заполнена представителем компании Да / Нет (приложить копию)

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ: ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО ПРОИЗВОДСТВУ

Предприятие: _____ Дата: _____

6.0 А: Общие требования

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли записи по следующим вопросам:	
a	Все использованные материалы?	
b	Все стандартные операционные процедуры?	
c	Записи	
	- по производству	
	- дистрибуции каждой серии	
d	Записи	
	- по всем рекламациям	
	- расследованию причин	
e	Записи по оборудованию о:	
	- очистке	
	- техническое обслуживание и ремонт	
	- валидация	
f	Ведутся ли записи	
	- по очистке помещений,	
	- обслуживанию,	
	- контролю условий окружающей среды производства	
2	Все записи:	
a	Имеются ли	
	- подписи	
	- даты	
b	Подписаны ли они лицом (лицами), которые выполняли работу,	
c	Подписаны ли они лицом (лицами), которое проверило работы (для критических процессов)	
d	Сохраняются в рабочей зоне в течение всего выполнения работы?	
e	Сохраняются для просмотра и инспекции в течение, как минимум, двух лет по истечении срока годности серии?	
f	Доступны для просмотра и инспекции в течение, как минимум, двух лет по истечении срока годности серии?	

6.0 В: Производственные записи на серию продукции

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Можно ли по производственным записям на серию установить:	
a	Наименование продукта, дозировочную форму и количество активного вещества?	
b	Дату производства?	
c	Идентификационный номер серии (партии)?	
d	Соответствие утвержденной версии маршрутной карты (производственной записи, контрольных листов и пр.)?	

6.0 В: Производственные записи на серию продукции (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
e	Изменения в утвержденной маршрутной карте должны быть утверждены ООК перед использованием – сделано ли это?	
f	Полнота записей и соответствие регламенту (производственному формуляру)?	
g	Номер серии каждого компонента или материала, или, если необходимо, номер стерилизации?	
h	Использованные СОП?	
i	Выход по количеству на каждой производственной операции, сравнение ожидаемого (теоретического) количества с действительным выходом в процентах?	
j	Соблюдение требований и ведение записей по каждой стадии производственного процесса?	
k	Записи по всему использованному оборудованию?	
l	Записи	
	- обо всех образцах для контроля, отбираемых в процессе производства	
	- о полученных результатах	
m	Образцы этикеток с контейнеров первичной упаковки продукта?	
n	Идентификация использованных упаковочных материалов, контейнеров, вкладышей?	
o	Проверка производственного помещения	
	- до использования	
	- после использования	
p	Меры предосторожности, предпринимаемые в ходе производства серии	
q	Меры предосторожности, предпринимаемые в не стандартных ситуациях	
r	Записи обо всех особых или необычных обстоятельствах	
s	Расследование по всем нестандартным ситуациям в ходе производства серии и, если необходимо, образцы от других серий продукта?	
t	Для забракованных серий, записи о дальнейших действиях или о доработке (переработке) продукции?	

6.0 В: Производственные записи на серию продукции (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
2	Проводится ли проверка всех производственных записей и визирование – подписи лиц в соответствии с письменными процедурами:	
a	Чек-лист или содержание (состав) производственных записей?	
b	Подписи и даты лиц, отвечающих за проверку (одобрение) производственных операций?	
c	Результаты анализов или тестов, с соответствующими подписями и датами, а также оценка результатов анализов на соответствие спецификации?	
d	Решение отдела контроля качества о разрешении (допуске) или отклонении серии продукции	

3	Сохраняются ли производственные записи в течение 2х лет после окончания срока годности продукции?	

6.0 С: Документация об используемом оборудовании

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Ведутся ли записи о следующих операциях с оборудованием в индивидуальных журналах по каждой единице ?	
	- использование	
	- очистка	
	- стерилизация,	
	- ТО и ремонт	
2	Ведутся ли эти записи в хронологическом порядке?	
3	Включают ли записи информацию о произведенных сериях на этом оборудовании (наименование продукта, номер серии и даты производства)?	

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ: СОДЕРЖАНИЕ ЖИВОТНЫХ

Предприятие: _____ Дата: _____

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли СОП по разведению или приобретению животных?	
2	Имеется ли в отделе (службе) специалист, ответственный за заказ животных?	
3	Включают ли контракты с поставщиками гарантии качества и устойчивости (породы? к заболеваниям?) поставляемых животных?	
4	Если животные поступают из собственного, имеющегося на предприятии, отделения по разведению животных (стадо, колония), имеются ли СОП по содержанию и тестированию этого стада (колонии)?	

7.0 В: Получение и оценка животных

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли СОП, касающиеся получения животных, включают ли эти СОП перечень необходимых документов и указание лица, ответственного за эту работу?	
2	Помещают ли вновь полученных животных в карантин?	
3	Имеются ли СОП по оценке состояния здоровья полученных животных перед использованием?	

7.0 С: Уход за животными

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли СОП по содержанию, питанию, обращению и уходу за животными?	
2	Имеется ли СОП - по выявлению больных животных - изоляции больных животных	
3	Ведутся ли записи о заболевших животных лечении заболевших животных мерах предосторожности при лечении заболевших животных	

7.0 D: Распределение животных для использования

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли спецификации на животных, используемых в производстве или контроле качества продукции в письменном виде? (могут быть включены в соответствующие СОП)?	
2	Имеется ли в ясная и четкая система идентификации животных, используемых для работы или тестирования?	

7.0 Е: Помещения

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли достаточное количество помещений, годятся ли они конструктивно, для раздельного содержания:	
a	Маточного стада (колонии)?	
b	Различных видов животных?	
c	Карантина животных?	
d	Содержания больных животных?	
e	Животных, которые используются для тестов, связанных с опасными инфекциями, и тех, которые используются для работы с неопасными материалами?	
2	Имеются ли помещения для сбора отходов и удаления мертвых животных, для минимизации угрозы заболеваний и риска загрязнения окружающей среды?	
3	Имеются ли соответствующие СОП по сбору отходов и удалению мертвых животных, для минимизации угрозы заболеваний и риска загрязнения окружающей среды?	
4	Имеются ли помещения для очистки, дезинфекции, стерилизации и обслуживания расходных и вспомогательных материалов, принадлежностей и оборудования, включая кормушки, клетки и поддоны для содержания животных?	
5	Имеются ли соответствующие СОП по очистке, дезинфекции, стерилизации и обслуживания расходных и вспомогательных материалов, принадлежностей и оборудования, включая кормушки, клетки и поддоны для содержания животных?	
6	Имеются ли специально спроектированные помещения или зоны для проведения манипуляций с животными и забора образцов, проведения хирургических операций в асептических условиях, вскрытия, гистологии, радиографии и других лабораторных тестов?	
7	Имеются ли специальные складские помещения для оборудования, кормов и подстилки для животных с защитой от заражения и загрязнения и, при необходимости, холодильники для хранения?	

7.0 Е: Помещения (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
8	Удобно ли расположено оборудование для рабочих и контрольных операций, для очистки и обслуживания?	
9	Имеется ли отдельное место (запирающиеся шкафы) для хранения уборочного инвентаря, для туалета и душа для персонала, работающего в отделении содержания животных?	
10	Имеются ли системы контроля условий окружающей среды?	
11	Имеется ли система мер и контроля отсутствия нежелательных животных (насекомых, грызунов)?	
12	Проверена ли система мер и контроля отсутствия нежелательных животных на отсутствие влияния этих мер на здоровье содержащихся животных и на результаты тестов?	
13	Имеется ли система вентиляции с соответствующим контролем температуры и влажности, необходимым воздухообменом в час?	

14	Имеется ли система кондиционирования с соответствующим контролем температуры и влажности, необходимым воздухообменом в час?	
15	Имеется ли система освещения с контролем времени работы?	
16	Имеется ли система контроля шума?	
17	Имеется ли аварийная система энергоснабжения?	

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ: ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

Предприятие: _____

Дата: _____

8.0 А: Общие требования

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли записи по поставщикам, подрядчикам и консультантам?	
2	Имеются ли записи об их квалификации?	
3	Проводится ли обновление документов?	

8.0 В: Стандартные операционные процедуры

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли в письменном виде и утверждены ли СОП по производственным и контрольным операциям?	
2	Имеются ли списки этих документов?	
3	Пересматривают ли СОП периодически и регулярно, как минимум, ежегодно?	
4	Проводится ли согласование и утверждение СОП полномочными лицами?	
5	Имеется ли система рассылки СОП и изъятия аннулированных СОП?	
6	Ведется ли контроль за использованием и соблюдением СОП в производственных и контрольных подразделениях?	

8.0 С: Оборудование

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли система валидации и повторной валидации оборудования?	
2	Имеются ли система технического обслуживания оборудования?	
3	Имеются ли система ремонта оборудования?	
4	Имеется ли система калибровки/поверки средств измерения?	
5	Имеется ли система	
	- регистрации,	
	- сообщения	
	- расследования	
	всех отклонений от спецификаций на оборудование и неправильной работы оборудования?	

8.0 D: Мониторинг условий окружающей среды

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Ведется ли мониторинг микробиологической чистоты воздуха?	
2	Ведется ли мониторинг количества не живых частиц в воздухе?	
3	Ведется ли мониторинг микробиологической чистоты поверхностей?	
4	Ведется ли мониторинг микробиологической чистоты сжатого газа?	

5	Ведется ли мониторинг чистоты сжатого газа по не живым частицам?	
6	Ведется ли мониторинг микробиологической чистоты воды?	
7	Имеется ли график мониторинга окружающей среды?	
8	Соответствует ли график мониторинга окружающей среды технологическим операциям?	
9	Ведутся ли записи о выполнении графика мониторинга окружающей среды?	

8.0 E: Полупродукты (незавершенные и промежуточные продукты) и готовая продукция

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Ведется ли мониторинг стабильности готовых продуктов и, при необходимости, полупродуктов?	
2	Имеется ли система карантина для готовых продуктов и полупродуктов, включая идентификацию их статуса (карантин, разрешено, брак и пр.)?	
3	Имеется ли система разрешения на реализацию / использование для готовых продуктов и полупродуктов, включая идентификацию их статуса (карантин, разрешено, брак и пр.)?	
3	Имеется ли система переработки неудовлетворительных и возвращенных продуктов,	
4	Включает ли система при переработке разрешение службы обеспечения качества на эти действия?	
5	Имеется ли система быстрой оценки и расследования рекламаций, получаемых с рынка?	
6	Имеется ли система быстрого и эффективного отзыва продукции с рынка?	
7	Имеется ли требование об уведомлении национальных контролирующих органов об отзыве?	

8.0 F: Контроль системы качества

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеется ли система регулярных самоинспекций производственных и контрольных подразделений?	
2	Проводится ли проверка корректирующих действий по результатам инспекции?	
3	Имеется ли система выполнения рекомендаций и корректирующих действий по результатам инспекций Национальных контролирующих органов?	
4	Имеется ли система инспектирования подрядчиков (контрактных исполнителей) производственных и контрольных операций, других действий, выполняемых по контракту?	

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ: УПАКОВКА, МАРКИРОВКА И ДИСТРИБУЦИЯ

Предприятие: _____

Дата: _____

А. Упаковочные материалы

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли спецификации (включающие оригинал-макет) на отпечатанные тиражи упаковочных материалов, в которых описываются все (качественные и количественные) требования?	
2	Доступны ли СОП по и упаковочных материалов? - получению упаковочных материалов? - отбору образцов упаковочных материалов? - тестированию (входному контролю) упаковочных материалов?	
3	Хранятся ли упаковочные материалы в карантине в контролируемых условиях для окончания контроля ООК и разрешения на использование?	
4	Хранятся ли материалы, разрешенные к применению, в контролируемых и безопасных условиях?	
5	Ведется ли учет имеющихся запасов?	
6	Назначаются ли контрольные номера на каждую серию (поставку) упаковочных и маркировочных материалов для обеспечения отслеживаемости и контроля?	
7	Утверждается ли текст маркировки Национальным регистрационным органом перед использованием?	
8	Если утверждаются, то имеется ли контрольный образец (утвержденный оригинал-макет) маркировочных и упаковочных материалов, утвержденный лицом, имеющим на это право?	

В. Операции упаковки и маркировки

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Доступны ли для рабочих СОП по операциям - упаковки и маркировки, - по передаче материалов в зону упаковки, - по подготовке оборудования?	
2	Имеется ли физическое разделение операций маркировки и упаковки для предотвращения путаницы продуктов и упаковочных материалов?	
3	Выполняется ли подведение материального баланса для подсчета напечатанных этикеток, использованных, испорченных, возвращенных на склад?	
4	Вносятся ли данные подсчета в маршрутную карту упаковки серии продукции?	
5	Имеется ли спецификация на разрешенные пределы по материальному балансу упаковочных материалов?	
6	Имеется ли действия, которые предпринимаются в случае превышения матбаланса?	

7	Ведется ли подсчет всех промаркированных продуктов, включая поврежденные в ходе работы?	
8	Проводится ли уничтожение поврежденных в ходе работы продуктов после окончания работы?	
9	Проводится инспекция упаковочной линии перед началом каждой упаковочной и маркировочной операции?	
10	Проводится инспекция упаковочной линии после окончания каждой упаковочной и маркировочной операции?	
11	Указывается в помещениях наименование продукта, активность и номер производственной серии?	
12	Указывается на оборудовании наименование продукта, активность и номер производственной серии?	
13	Имеется ли контроль маркировки и упаковки на линии на ходу, включая содержание текста и качество печати?	
14	Имеется ли контроль на линии информации, наносимой в ходе упаковки?	
15	Проводится ли квалификация упаковочного оборудования?	
16	Проводится ли проверка правильности работы упаковочного оборудования перед началом?	
17	Проводится ли проверка правильности работы упаковочного оборудования в ходе упаковочных операций?	

В. Операции упаковки и маркировки (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
18	Имеются ли пределы по температурному режиму на выполнение маркировочных и упаковочных операций?	
19	Имеются ли пределы по времени на выполнение маркировочных и упаковочных операций?	
20	Ведутся ли записи обо всех происшествиях и отклонениях при упаковке и маркировке?	
21	Ведутся ли записи обо всех предпринимаемых корректирующих действиях при нестандартных ситуациях при упаковке и маркировке?	
22	Имеется ли механизм контроля при назначении номера серии и срока годности продукта?	
23	Имеется ли механизм контроля правильности маркировки перед и в ходе упаковочных операций?	
24	Хранятся ли в составе маршрутной карты на упакованную серию образцы использованных маркировочных и упаковочных материалов?	
25	Имеется ли отдельное, защищенное, с ограниченным доступом помещение для хранения готовой продукции в карантине до получения разрешения на реализацию от службы качества?	

С. Хранение и дистрибуция

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Позволяют ли записи быстро определить всех потребителей, которые получили какое-либо количество продукта с указанием номера серии продукта?	
5	Ведутся ли записи о времени, температуре и других условиях хранения перед продажей?	

3	Можно ли по записям получить информацию о наименовании и номере серии продукта, количестве, способе упаковки продукции, дате отправки потребителю (покупателю) по каждой поставке?	
4	Имеются ли СОП по хранению готовой продукции, разрешенной к реализации, до ее отправки потребителю?	
5	Имеются ли на складе (доступны для работников) СОП по складским операциям?	
6	Имеются ли (доступны для работников) СОПы описывающие:	
	- транспортировку,	
	- передачу,	
	- инструкции об условиях хранения	
	- обращения,	
	- соблюдения «холодовой цепи»	

С. Хранение и дистрибуция (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
7	Проведена ли валидация способа транспортировки условий транспортировки для продукции, требующей специальных условий хранения и обращения и соблюдения «холодовой цепи»?	
8	Проводится ли мониторинг соблюдения условий транспортировки для продукции, требующей специальных условий хранения и обращения и соблюдения «холодовой цепи»?	
9	Имеются ли подробные записи, позволяющие восстановить (проследить) отправки в случае отзыва какой-либо серии продукции?	
10	Имеется ли лицо (лица), ответственное за проведение и контроль процедуры отзыва продукции?	
11	Хранятся ли записи в течение 2х лет после истечения срока годности продукции?	

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ: ЗАЩИТНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Предприятие: _____ Дата: _____

А. Конструкция помещений

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеется ли система подготовки воздуха, способная обеспечить необходимый уровень защиты помещения (т.е. соответствуют ли системы притока и вытяжки требуемому уровню защиты)?	
2	Установлены ли НЕРА-фильтры на систему вытяжки (оттока воздуха), если требуется ?	
3	Можно ли протестировать НЕРА-фильтры в месте установки?	
4	Соответствует ли требованиям перепад давлений между рабочим помещением и соседними помещениями?	
5	Позволяет ли конструкция и отделка помещений проводить эффективную уборку и дезинфекцию?	
6	Если процедуры требуют доступа к моечной раковине, находится ли она близко к выходу из комнаты?	
7	Имеется ли надежное уплотнение всех труб, соединений трубопроводов и кранов?	
8	Защищены ли все места подвода жидкостей и газов устройствами, предотвращающими контаминацию?	
9	Выполняется ли правильно обслуживание защитных трапов канализации?	
10	Выполняется ли правильно очистка защитных трапов канализации?	

В. Оборудование

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Предусмотрена ли в оборудовании первичная защита для предотвращения или ограничения контакта оператора с микроорганизмами?	
2	Позволяет ли конструкция и установка оборудования легко проводить его очистку и дезинфекцию?	
3	Используются ли боксы биологической защиты того класса, который соответствует используемым в работе микроорганизмам?	
4	Проводится ли ежегодная сертификация этих боксов?	
5	Позволяет ли используемое оборудование свести к минимуму образование и распространение аэрозолей (включая оборудование для забора проб)?	

В. Оборудование (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
6	Предусматривает ли конструкция оборудования нахождение микроорганизмов внутри закрытой системы (т.е. сосуды для ферментации и культивирования)?	
7	Имеются ли уплотнительные устройства и защита от протечек оборудования?	
8	Имеются ли НЕРА-фильтры или же система сжигания газов на выходе?	
9	Имеется ли возможность выполнять очистку производственного оборудования?	
10	Имеется ли валидированная процедура инактивации производственного оборудования?	

С. Рабочие операции и процедуры

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Имеются ли стандартные операционные процедуры по очистке и дезинфекции производственного оборудования и помещений?	
2	Была ли проведена валидация этих процедур?	
3	Ведется ли мониторинг их выполнения и эффективности?	
4	Проводятся ли регулярные проверки защитного оборудования на целостность (герметичность) и сохранение защитных свойств?	
5	Имеются ли СОП (и доступны ли они), которые описывают действия в чрезвычайных ситуациях, т.е. в случае, если происходит аварийное высвобождение контаминанта?	
6	Имеется ли на видном месте список лиц, ответственных за действия в чрезвычайных ситуациях и контактная информация?	
7	Проведено ли специальное обучение персонала процедурам обращения с патогенными веществами?	
8	Проведено ли специальное обучение персонала методам использования защитного оборудования?	
9	Имеются ли СОП по защитной технологической одежде с указанием уровней защиты?	
10	Контролируется ли доступ в производственные помещения?	
11	Имеются ли меры защиты от несанкционированного доступа?	
12	Имеется ли список допущенного персонала?	
13	Имеется ли доступ в душевые, при необходимости?	
14	Имеются ли программы по охране здоровья и проводится ли медицинский контроль состояния здоровья персонала?	

С. Рабочие операции и процедуры (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
15	Имеются ли знаки биологической опасности на видном месте, где необходимо?	
16	Имеются ли СОП по транспортировке (передаче) микроорганизмов в закрытых системах или контейнерах:	
	- в рабочую зону	
	- из нее	

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ ПО РАЗДЕЛУ: ОЧИСТКА И ДЕЗИНФЕКЦИЯ

Предприятие: _____ Дата: _____

С. Рабочие операции и процедуры

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
1	Программа по защите от насекомых, грызунов и других нежелательных животных:	
a	Имеется ли письменная программа защиты от нежелательных животных? Соблюдается ли она?	
b	Используются ли пестициды?	
c	Принимаются ли меры для защиты продукта от контаминации (пестицидами)?	
d	Имеются ли записи по использованию пестицидов?	
e	Находится ли хранение пестицидов под контролем?	
f	Одобрены ли используемые пестициды службой обеспечения качества?	
2	Содержатся ли в порядке места сбора мусора и отходов?	
3	Проводится ли контроль безопасности, чистоты мест сбора мусора и отходов?, распределения отходов и мусора?	
4	Проводится ли контроль безопасности, уничтожения и распределения отходов и мусора?	
5	Используются ли подходящие контейнеры для отходов?	
6	Правильно ли организовано размещение контейнеров для мусора?	
7	Хранятся ли отходы и мусор	
	- в мешках	
	- ящиках	
	- не на полу	
8	Хранятся ли вспомогательные материалы:	
	- в мешках	
	- ящиках	
	- не на полу	
9	Имеется ли их идентификация материалов?	
10	Имеется ли достаточно места их очистки (если необходимо)?	

С. Рабочие операции и процедуры (продолжение)

№	Вопрос для аудита	Наблюдение
11	Включают ли письменные процедуры по очистке и дезинфекции следующие требования:	
a	Назначение лица, ответственного за санитарные процедуры?	
b	Подробности методик очистки, периодичность, используемое оборудование и материалы?	
c	Оценку эффективности моющих и дезинфицирующих средств, записи в хронологическом порядке об их использовании?	
d	Перечень информации, которую следует записывать при выполнении процедур?	

e	Валидация эффективности очистки и дезинфекции, валидация очистки – отсутствие остатков моющих и дезинфицирующих средств?	
f	Соблюдаются ли процедуры, ведутся ли записи?	
12	Правильно ли хранится и поддерживается оборудование и химические вещества, используемые для выполнения очистки и дезинфекции?	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, на основе которого составлен вопросник

1. Руководство ВОЗ по правилам организации производства фармацевтических продуктов (GMP). WHO TRS 823, приложение 1, 1992.
2. Руководство ВОЗ по правилам организации производства биологических продуктов (GMP). WHO TRS 822, приложение 1, 1992.
3. Руководящие указания ВОЗ по инспектированию фармацевтических производств. WHO TRS 822, приложение 2, 1992.
4. Руководство для национальных органов по обеспечению качества биологических продуктов. WHO TRS 822, приложение 2, 1992.
5. Критерии охраны окружающей среды 141: Управление качеством по контролю химической безопасности (Международная программа по химической безопасности). ВОЗ, Женева, 1992.
6. Руководство по биологической безопасности для лабораторий. 2-ое издание, ВОЗ, Женева, 1992.
7. Список документов по правилам организации производства (GMP). Pharm/86.39.
8. Руководство по инспектированию производств биологической продукции. ВОЗ, 1994, Документ номер BLG/V49/445/6, CVI Task Force (ограниченное издание).
9. Требования руководства по правилам организации производства ВОЗ.
Часть 1: Стандартные операционные процедуры и основные документы (мастер-формуляр). Номер документа WHO/VSO/97.01.
10. Требования руководства по правилам организации производства ВОЗ. Часть 2: Валидация. Номер документа WHO/VSO/97.02.
11. Руководство по обеспечению качества фармацевтических и биологических продуктов, изготовленных с использованием технологий рекомбинации ДНК. WHO.TRS, приложение 4, 1992.
12. Руководство по обеспечению качества моноклональных антител для человека. WHO.TRS, приложение 3, 1992.

Содержание

	с.
Введение.....	3
ГЛАВА 1 ГОСУДАРСТВЕННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ В СФЕРАХ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ.....	5
1.1 Основные законы и нормативные документы в сфере обращения лекарственных средств	5
1.2 Государственная система контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств	8
1.3 Производство и изготовление лекарственных средств.....	9
1.4 Государственная регистрация лекарственных средств.....	13
1.5 Разработка, доклинические и клинические исследования лекарственных средств.....	15
ГЛАВА 2 СТАНДАРТИЗАЦИЯ В ОБЕСПЕЧЕНИИ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ.....	20
2.1 Основные термины и определения.....	20
2.2 Международные стандарты ИСО серии 9000.....	22
2.3 Система обеспечения качества.....	27
2.3.1 Маркетинг и изучение рынка.....	30
2.3.2 Проектирование и разработка продукции.....	31
2.3.3 Планирование, разработка процессов и управление ими....	32
2.3.4 Закупка.....	33
2.3.5 Производство или предоставление услуг.....	34
2.3.6 Проверка.....	35
2.3.7 Упаковка и хранение.....	35
2.3.8 Реализация и распределение.....	36
2.3.9 Монтаж и ввод в эксплуатацию.....	36
2.3.10 Техническая помощь и обслуживание.....	37
2.3.11 Послепродажная деятельность.....	37
2.3.12 Утилизация или переработка продукции в конце полезного срока службы.....	38
2.4 Виды деятельности на всех этапах жизненного цикла продукции.....	39
2.5 Испытания, контроль, измерения.....	42
2.5.1 Испытания продукции.....	43
2.5.2 Контроль как процедура оценки соответствия.....	44
2.5.3 Основные признаки отличия испытаний от контроля.....	46
2.5.4 Измерения и прослеживаемость.....	47
2.5.5 Метрологическое обеспечение испытаний.....	49

2.6 Метрологическая служба предприятия и обеспечение качества	53
ГЛАВА 3 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ И	
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО.....	57
3.1 Итоговый обзор.....	57
3.2 Подоплека и основная идея проекта.....	58
3.3 Анализ рынка и стратегия маркетинга.....	59
3.4 Сырье и материалы.....	61
3.5 Местоположение, участок и экологическая оценка.....	63
3.6 Техника и технология.....	65
3.7 Организация и накладные расходы.....	68
3.8 Трудовые ресурсы.....	69
3.9 Планирование осуществления проекта и подготовка смет.....	70
3.10 Финансовая экспертиза.....	71
3.11 Особенности фармацевтических проектов.....	77
3.12 Финансирование.....	78
ГЛАВА 4 ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ	
ПРОИЗВОДСТВА И ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА	
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	85
4.1 Нормативное регулирование перехода на требования GMP в практике отечественного производства лекарств.....	85
4.2 Основные направления формирования Системы менеджмента качества предприятия на основе требований стандартов ИСО серии 9000.....	88
4.3 Фармацевтическая система качества.....	92
ГЛАВА 5 НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ПРОИЗВОДСТВА И	
КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	97
5.1 Основные правила профессиональной деятельности.....	97
5.2 Основные разделы GMP.....	99
5.3 Основные положения ГОСТ Р 52249.....	103
5.4 Основные приложения ГОСТ Р 52249.....	125
5.5 Система обеспечения качества.....	128
ГЛАВА 6 ВНУТРЕННИЙ АУДИТ (САМОИНСПЕКЦИЯ).....	144
6.1 Общие сведения об аудите.....	144
6.2 Определение понятия, цели и задач внутреннего аудита на предприятии – производителе лекарственных средств.....	147
6.3 Этапы формирования системы внутреннего аудита.....	148
6.4 Планирование и проведение внутреннего аудита СМК.....	150
ГЛАВА 7 СИСТЕМА ДОКУМЕНТАЦИИ.....	154
7.1 Организация системы документации на предприятии.....	154
7.2 Нормативное регулирование системы документации.....	162
7.3. Организационно-технологические документы.....	164

ГЛАВА 8 АТТЕСТАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ.....	179
8.1 Планирование валидационных мероприятий. Валидационный Мастер-план предприятия.....	179
8.2 Организация и проведение валидационных мероприятий.....	194
ГЛАВА 9 ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ.....	205
9.1 Основные цели, принципы и формы подтверждения соответствия.....	205
9.2 Особенности декларирования соответствия лекарственных средств.....	209
9.3 Уполномоченное лицо. Его роль при подтверждении соответствия.....	213
Список использованной литературы.....	222
Приложение	225

Учебное издание

БЫСТРИЦКИЙ Леонид Дмитриевич
БАКИБАЕВ Абдигали Абдиманатович
ПИКУЛА Нина Павловна
ДЪЯКОНОВА Елена Васильевна
СОЛЯНИК Роза Георгиевна

ОРГАНИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

Учебное пособие

Научный редактор
доктор наук

Л.Д. Быстрицкий

Редактор

Н.П. Пикула

Верстка

Т.И. Щукина; С.А. Кусмауль

Дизайн обложки

Т.А. Фатеева

Подписано к печати 00.00.2008. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».
Печать XEROX. Усл.печ.л. 15,23. Уч.-изд.л. 13,8.
Заказ ХХХ. Тираж ХХХ экз.



Томский политехнический университет
Система менеджмента качества
Томского политехнического университета сертифицирована
NATIONAL QUALITY ASSURANCE по стандарту ISO 9001:2000



ИЗДАТЕЛЬСТВО  ТПУ. 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.