



«Pjatigorsk state pharmaceutical academy (PSPA)»

ПЯТИГОРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ

Организация крупного
фармпроизводства в соответствии
со стандартом GMP

Учебное пособие
(на компакт-диске)

Шевченко А.М.,

Пантюхин А.В., Петров А.Ю.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«ПЯТИГОРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию» ГОУ ВПО **Пятигорская ГФА Росздрава**
«Pjatigorsk state pharmaceutical academy (PSPA)»

Организация крупного фармпроизводства в соответствии со стандартом GMP

Учебное пособие на компакт-диске

Авторы: проф. Погорелов В.И., доц. Шевченко А.М., асс. Пантюхин А.В., Петров А.Ю.

Рецензенты: проф. Степанова Э.Ф., доц. Джумаев М.А. (Хабаровский ГМУ)

РЕКОМЕНДОВАНО к использованию в учебном процессе ЦМС ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» (протокол №2 от 14 сентября 2005 г.)

Учебное пособие на компакт-диске « Организация крупного фармпроизводства в соответствии со стандартом GMP» соответствует действующей примерной программе по дисциплине «Фармацевтическая технология» (специальность 060180 «Фармация»), утвержденной департаментом образовательных программ и стандартов профессионального образования Министерства образования России (М.: 2002 г.).

Предназначено для студентов фармацевтических ВУЗов и фармацевтических факультетов ВУЗов РФ. Может быть использовано для слушателей факультетов повышения квалификации и работниками фармпроизводств при обучении правилам работы в условиях GMP.

Редакционный совет: проф. Е.Н. Вергейчик, проф. В.Г. Беликов, проф. В.И. Погорелов, проф. М.А. Галкин, проф. В.А. Челомбитко, проф. Э.Т. Оганесян, доц. В.В. Гацан, проф. М.Н. Ивашев, доц. В.И. Шульженко.

Инструкция и лицензионное соглашение

Установка видео драйвера Windows Media Player 9

ГОСТ Р 52249-2004

УТВЕРЖДЕН
Постановлением
Госстандарта России
от 10 марта 2004 г. N 160-ст
Дата введения -
1 января 2005 года

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR
MEDICINAL PRODUCTS (GMP)

Сведения о стандарте

- 1. Подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрзагрязнений (АСИНКОМ) по собственному аутентичному переводу, указанному в пункте 4.
- 2. Внесен Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 "Производство и контроль качества лекарственных средств".
- 3. Утвержден и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 10 марта 2004 г. N 160-ст.
- 4. Настоящий стандарт идентичен Правилам производства лекарственных средств Европейского Союза (ЕС Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products).
- При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации.
- 5. Введен впервые.

ВВЕДЕНИЕ

- В мировой практике одним из важнейших документов, определяющим требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных, являются

"Правила производства лекарственных средств"

"Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)".

ВВЕДЕНИЕ

- "Правила производства лекарственных средств" - "Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP). Направлены на:

обеспечение высокого
уровня качества
лекарственных средств

обеспечение
безопасности
лекарственных средств

гарантирование того, что
лекарственное средство изготовлено в
соответствии со своей формулой
(составом)

не содержит
посторонних
включений

маркировано
надлежащим
образом

упаковано и сохраняет
свои свойства в течение
всего срока годности

ВВЕДЕНИЕ

- Правила GMP устанавливают требования к:

системе
управления
качеством

контролю
качества

персоналу

помещениям и
оборудованию

документации

порядку отзыва
продукции и
организации
самоинспекций

рекламациям

производству продукции и
проведению анализов по контрактам

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

- Настоящий стандарт устанавливает требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных.
- Стандарт распространяется на все виды лекарственных средств и устанавливает общие требования к их производству и контролю качества, а также специальные требования к производству отдельных видов лекарственных средств (Приложения 1-18).
- Стандарт не распространяется на обеспечение промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности и безопасности других видов при производстве лекарственных средств, требования к которым приведены в других нормативных документах.



ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

1. Управление качеством

Принципы

- 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 на основе настоящего стандарта (Правил GMP) 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, в первую очередь, на руководителей и Уполномоченных лиц.
- Основные принципы обеспечения качества, Правил GMP и контроля качества взаимосвязаны и имеют первостепенное значение в организации производства лекарственных средств.

Основные требования

I. Все производственные процессы должны быть четко регламентированы и периодически пересматриваться с учетом накопленного опыта. Следует контролировать стабильность производства лекарственных средств с заданным качеством в соответствии со спецификациями на них.

II. Следует проводить аттестацию (валидацию) критических стадий процессов производства, в том числе при внесении существенных изменений в технологический процесс.

III. Следует обеспечить все необходимые условия для выполнения требований настоящего стандарта, в т.ч. включая наличие:

- а) обученного и аттестованного персонала;
- б) необходимых помещений и площадей;
- с) соответствующего оборудования и системы обслуживания;
- д) материалов, средств упаковки и маркировки, удовлетворяющих заданным требованиям;
- е) утвержденных инструкций и методик;
- ф) требуемых условий хранения и транспортирования.

IV. Инструкции и методики должны быть конкретными, изложены ясно и однозначно в письменной форме.

V. Персонал должен быть обучен правильному выполнению инструкций.

VI. В процессе производства следует составлять протоколы (заполняемые в рукописной форме и/или с использованием технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение предусмотренных инструкциями технологических стадий и получение продукции требуемого качества в количестве, соответствующем установленным нормам. Все отклонения необходимо расследовать и протоколировать в полном объеме.

VII. Протоколы на серию, в т.ч. документацию по реализации продукции, должны давать возможность проследить изготовление каждой серии продукции и должны храниться в полном объеме в доступной форме.

VIII. Порядок реализации (оптовой продажи) продукции должен сводить к минимуму любой риск для ее качества.

IX. Следует организовать систему отзыва любой серии продукции из продажи или поставки.

X. Рекламации на качество продукции следует тщательно рассматривать, а причины ухудшения качества расследовать с принятием соответствующих мер по их предотвращению.

2. Персонал

■ Принципы

- 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 настоящего стандарта (Правил GMP), относящиеся к сфере их деятельности, и проходить начальное и повторное обучение в необходимом объеме, в т.ч. по правилам личной гигиены

■ Общие положения

- 2.1. Персонал, работающий в производстве лекарственных средств, должен обладать необходимой квалификацией и практическим опытом. Должностные обязанности отдельного сотрудника не должны быть слишком объемными и способствующими его чрезмерной загруженности, отрицательно влияющей на качество продукции.
- 2.2. 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. Следует исключить дублирование ответственности сотрудников, связанной с выполнением требований настоящего стандарта.

Руководящие работники

2.3. 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. На больших предприятиях часть функций, перечисленных в 2.5.-2.7., передается, при необходимости, другим сотрудникам.

- Квалификация Уполномоченного лица должна соответствовать установленным требованиям. Уполномоченное лицо должно входить в штат предприятия-производителя лекарственных средств. Его обязанности могут быть переданы только лицам, имеющим статус Уполномоченного лица.

Обязанности Уполномоченных лиц:

а) для лекарственных средств, выпущенных в Российской Федерации, Уполномоченное лицо должно гарантировать, что каждая серия продукции была произведена и проверена в соответствии с установленными требованиями;

б) для лекарственных средств, выпущенных вне Российской Федерации, Уполномоченное лицо должно гарантировать, что импортируемая серия продукции прошла проверку в порядке, установленном для России;

в) до выдачи разрешения на выпуск лекарственных средств в сферу обращения Уполномоченное лицо должно документально подтвердить, что каждая серия продукции удовлетворяет соответствующим документам.

Основные обязанности руководителя производства

I. Организация производства и хранения продукции в соответствии с документацией с целью обеспечения требуемого качества.

II. Утверждение инструкций, связанных с производственным процессом, и обеспечение их точного выполнения.

III. Контроль за рассмотрением и подписанием всех производственных протоколов лицами, имеющими необходимые полномочия, до передачи их в службу контроля качества.

IV. Контроль за работой своего подразделения, содержанием помещений, эксплуатацией и техническим обслуживанием оборудования.

V. Контроль за проведением работ по аттестации (валидации).

VI. Организация первичного и последующего обучения производственного персонала.

Основные обязанности руководителя службы контроля качества

I. Утверждение или отклонение исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции.

II. Оценка протоколов на серию продукции.

III. Проведение необходимых испытаний.

IV. Утверждение спецификаций, инструкций по отбору проб, методик испытаний и других методик по контролю качества.

V. Допуск к работе специалистов-аналитиков, работающих по контракту, и контроль за их деятельностью.

VI. Контроль работы подведомственного отдела, обслуживания его помещений и оборудования.

VII. Контроль проведения аттестации (валидации).

VIII. Организация первичного и последующего обучения персонала подведомственного отдела.

Гигиена персонала

- 2.13. 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.
- 2.14. 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.
- 2.15. Лица с инфекционными заболеваниями и повреждениями на открытых участках тела не допускаются к производству лекарственных средств.
- 2.16. Одежда входящего в производственные помещения должна соответствовать назначению этого помещения.
- 2.17. В производственных и складских зонах запрещаются курение, прием пищи или питье, жевание резинки, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных средств. Не допускается любая деятельность, нарушающая правила гигиены в производственных помещениях или других местах, которая может оказать отрицательное влияние на качество продукции.
- 2.18. Непосредственный контакт операторов с открытой продукцией или любыми деталями оборудования, контактирующими с продукцией, не допускается.
- 2.19. Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук.
- 2.20. Специальные требования, относящиеся к производству отдельных видов продукции, например стерильных препаратов, даны в Приложениях к настоящему стандарту.

Технологическая одежда

для химико-фармацевтической, микроэлектроники, космической, пищевой промышленности и медицины




Комплектация одежды в соответствии с международным стандартом ISO

Элемент комплекта одежды	Классы чистого помещения ISO					
	3	4	5	6	7	8
Комбинезон	+	+	+	+	+*	
Капюшон	+	+	+	+	+*	
Шапочка	+**	+**	+**	+**	+	+
Бахилы высокие	+	+	+	+	+*	
Бахилы низкие					+*	+*
Обувь	+	+	+	+	+	+
Куртка				+	+	+
Брюки				+	+	+
Халат						+
Маска для лица	+	+	+	+	+*	
Маска для бороды	+	+	+	+	+	+
Перчатки	+	+	+	+	+	+
Нижнее белье	+	+	+	+	+	
Носки	+	+	+	+	+	

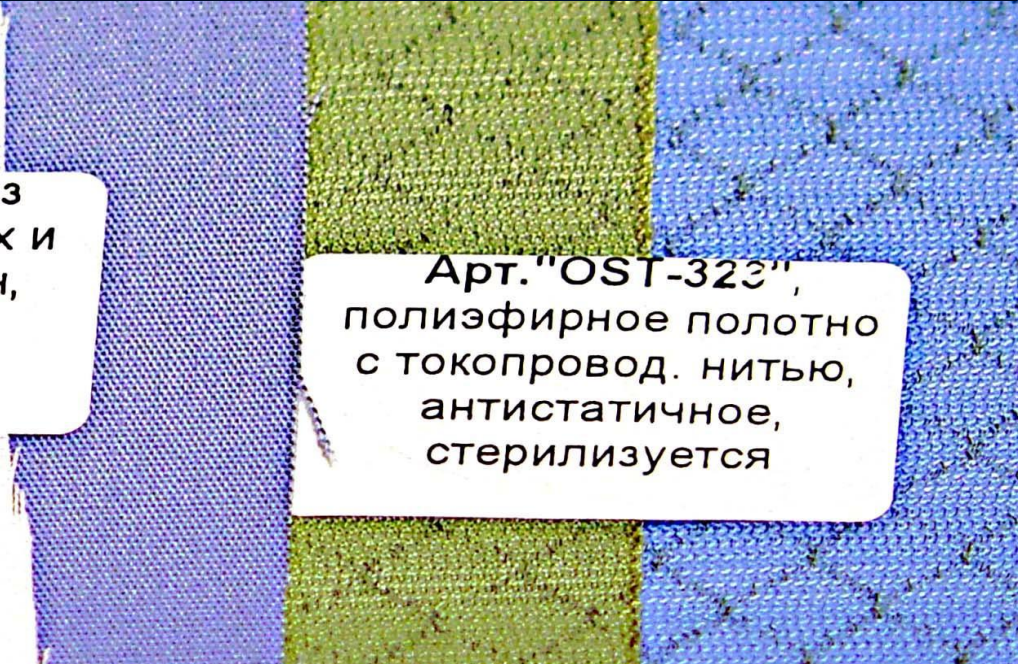
* применяется при необходимости

** шапочка под капюшон (рекомендуется)

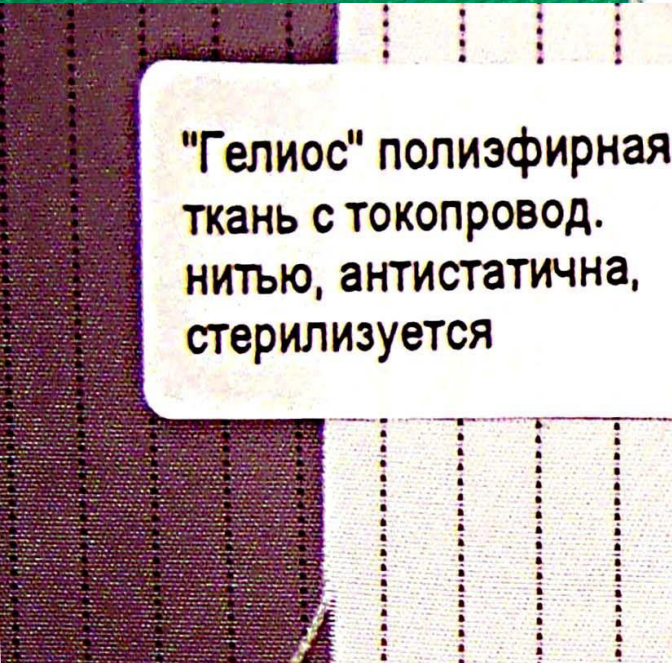
Материал для технологической одежды



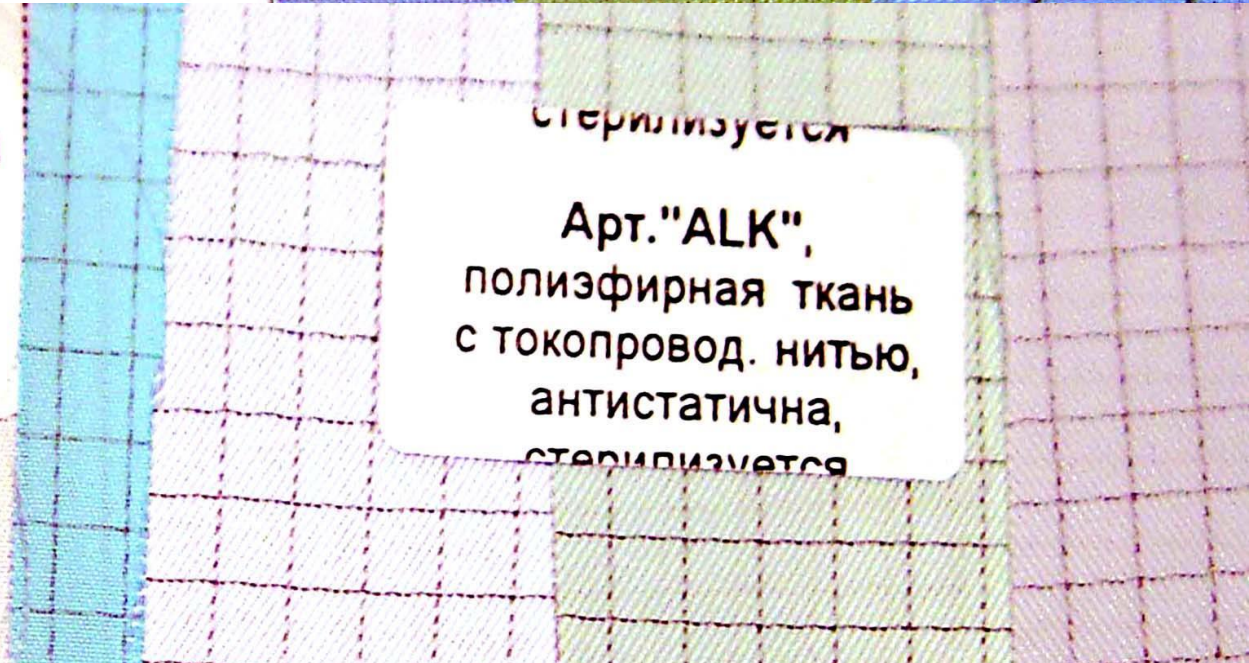
Арт."КГ", ткань из смеси полиэфирных и хлопковых волокон, не антистатична, стерилизуется



Арт."OST-323", полиэфирное полотно с токопровод. нитью, антистатичное, стерилизуется



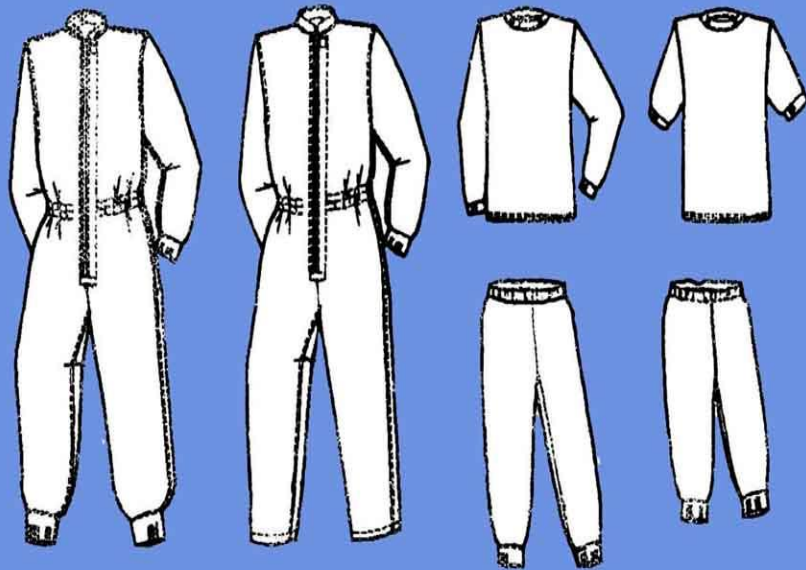
"Гелиос" полиэфирная ткань с токопровод. нитью, антистатична, стерилизуется



Арт."ALK", полиэфирная ткань с токопровод. нитью, антистатична, стерилизуется

Элементы одежды

Рекомендуемый состав комплекта технологической одежды для работы в чистых помещениях класса 100-1000; А и В



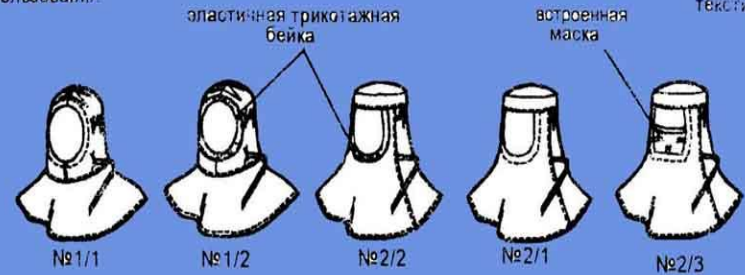
Комбинезоны

Бельё
(пододежный костюм)



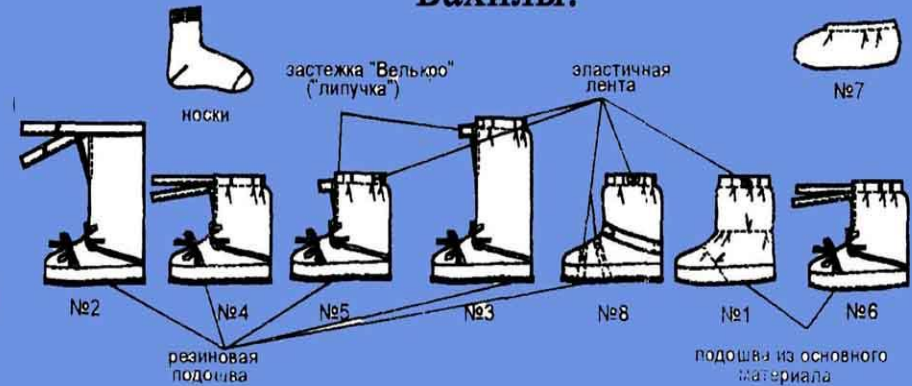
маска многоуровневая использованная

Шлемы:



Перчатки текстильные

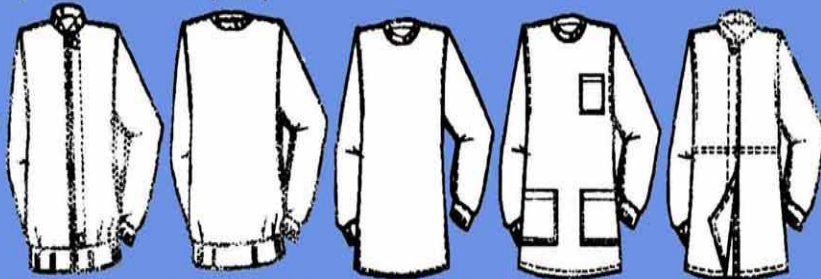
Бахилы:



Элементы одежды

Рекомендуемый состав комплекта технологической одежды для работы в чистых помещениях класса 1000-100000; С и D

- костюм (блузон или халат и брюки)
- шапочка
- бахилы
- маска
- белье
- перчатки
- носки



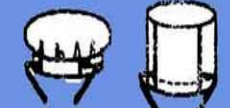
блузон №102 блузон №113/М блузон №104 блузон №106 блузон №107 (с внутренней полкой)



халат 103/1 укороченный халат №103/2 укороченный блузон №105 брюки №35/1 брюки №35

(№103 - стандартная длина)

головные уборы:



берет №3 шапочка №1



шапочка №4 перчатки текстильные

белье (пододежный костюм)

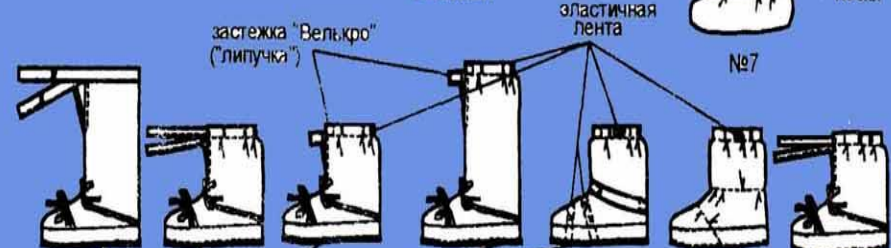


футболка №1 футболка №2 брюки №3 бриджи №4



маска многоразового использования

бахилы:



застежка "Велькро" ("липучка") эластичная лента №2 №4 №5 №3 №8 №1 №6 резиновая подошва подошва из основного материала

носки



№7

Элементы одежды

Элементы комплекта
одежды для
чистых помещений

Пододежный
костюм
(100% хлопок)



Носки
(100% хлопок)



Перчатки



Обувь



Бахилы
на полужесткой подошве



Шлем



Шапочка



Маска для лица



**Комбинезон
для чистых
помещений**



**Костюм
для чистых
помещений**



3. Помещения и оборудование

■ Принципы

- 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, в общем случае, устранения любого фактора, ухудшающего качество продукции.

■ Помещения. Общие положения

- 3.1. Риск загрязнения материалов и продукции, создаваемый окружающей средой производственных помещений (зданий), должен быть минимальным при условии соблюдения всех мер защиты.
- 3.2. 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.
- 3.3. 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.
- 3.4. При проектировании и эксплуатации помещений следует предусмотреть максимальную защиту от проникания в них насекомых или животных.
- 3.5. 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.

Оборудование

- 3.34. Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания оборудования должны соответствовать его назначению.
- 3.35. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции.
- 3.36. 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.
- 3.37. Инвентарь и материалы для очистки не должны быть источниками загрязнения.
- 3.38. Оборудование должно быть установлено так, чтобы, по возможности, исключить риск загрязнения или выполнения ошибочных действий.
- 3.39. Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять какую-либо опасность. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции, в такой степени, чтобы это могло представлять опасность.
- 3.40. Погрешность приборов для измерения массы и другого измерительного оборудования должна соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.
- 3.41. Периодичность калибровки (поверки) измерительных, регистрирующих, контрольных приборов и оборудования для измерения массы должна соответствовать указанной в соответствующих методиках. Результаты калибровки (поверки) должны быть документированы.
- 3.42. Стационарные трубопроводы должны быть маркированы с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направления потока.
- 3.43. Системы трубопроводов для воды очищенной и воды для инъекций (дистиллированной, деионизированной и др.) следует обрабатывать в соответствии с инструкциями, в которых указаны уровни действия по микробному загрязнению и требуемые корректирующие меры.
- 3.44. Неисправное оборудование должно быть изъято из зоны производства и контроля качества или обозначено соответствующим образом.

Основные положения GMP

Помещения

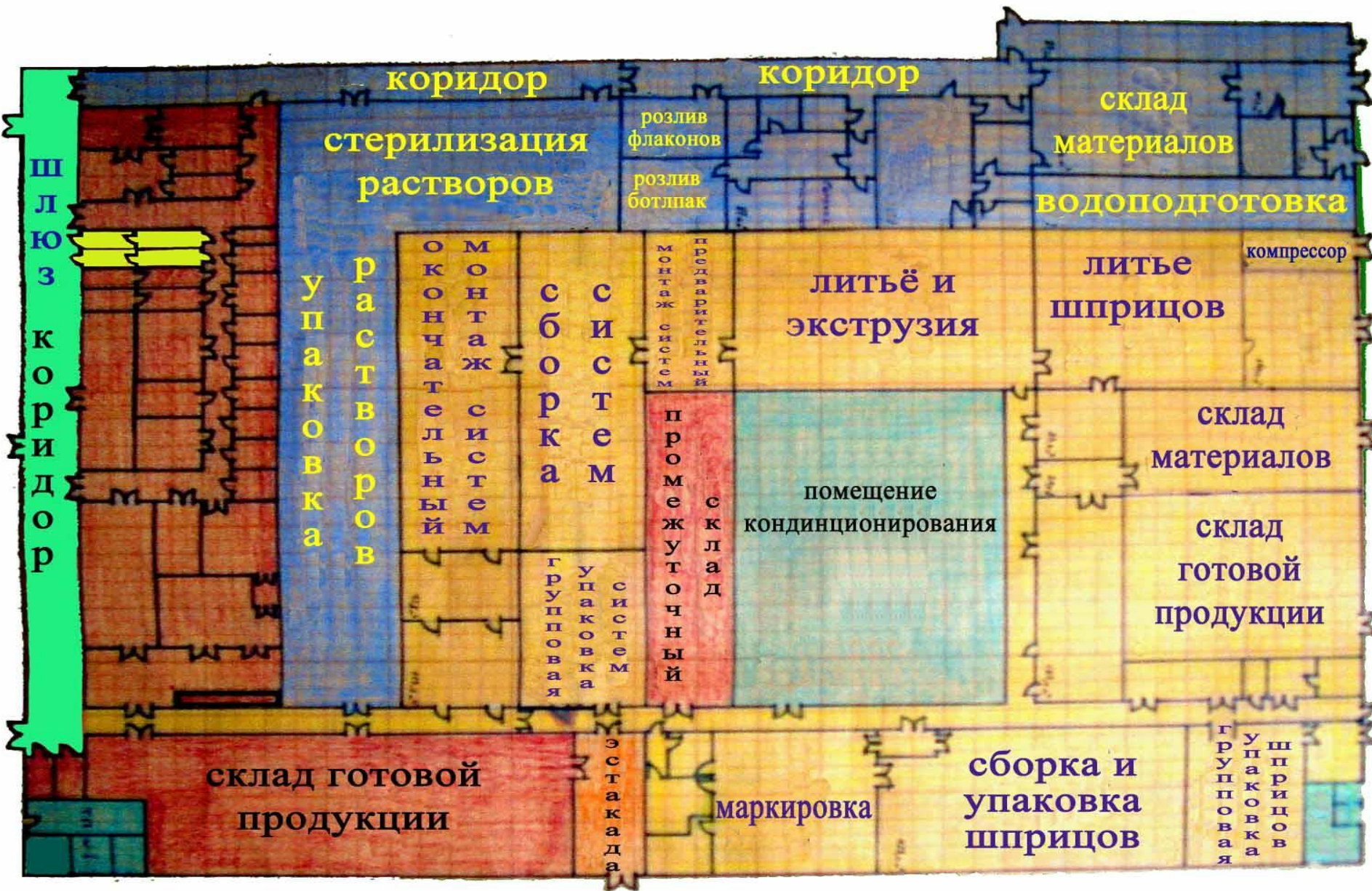
Блоковая
организация
производства

Расположение
цехов в виде
отдельных
блоков

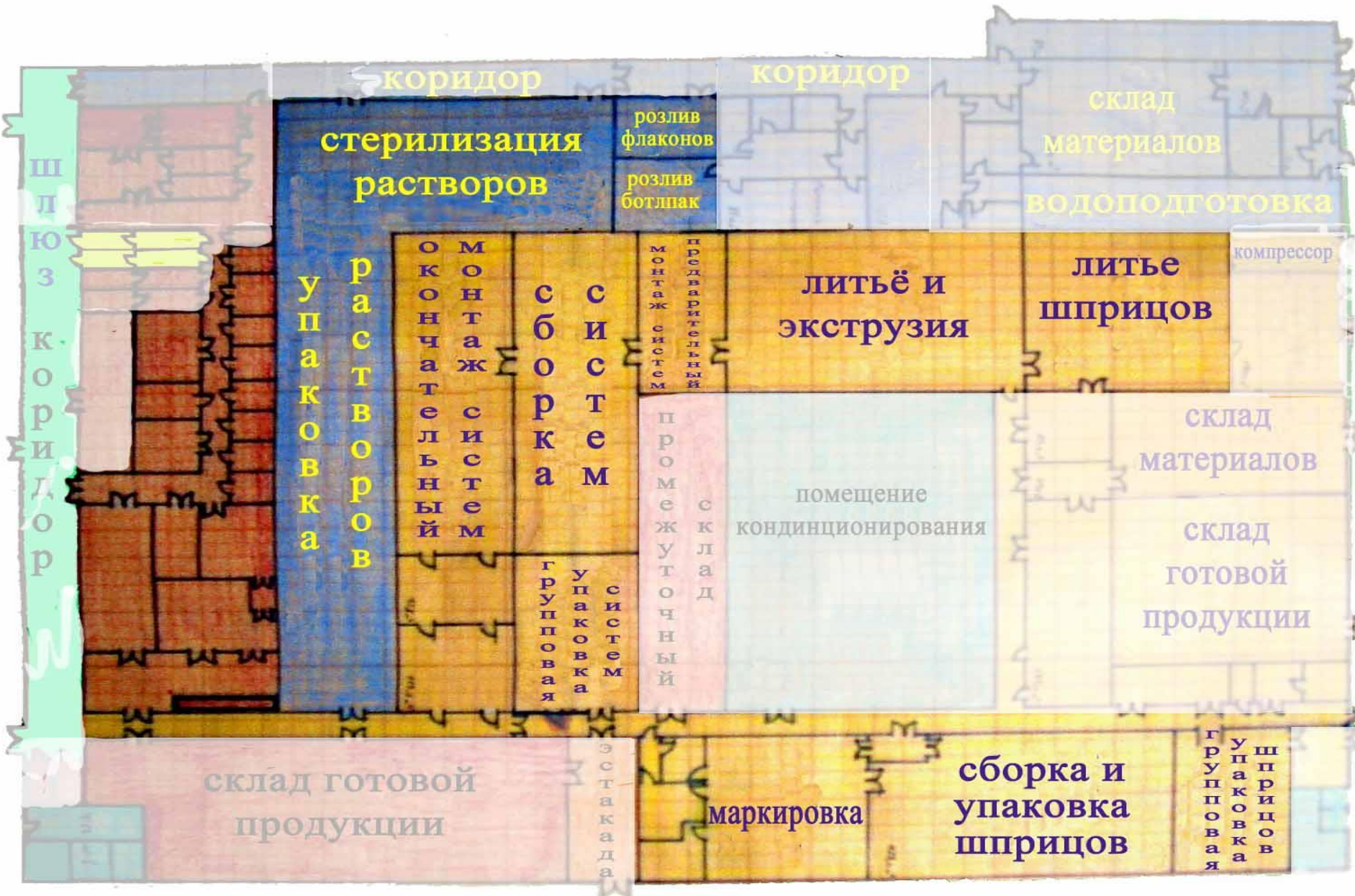
Деление цехов
по классам
чистоты
помещений

Расположение
производственных
цехов – не должны
иметь наружных
стен,
производственные
помещения
оделены от
наружных стен
коридорами и
вспомогательными
помещениями

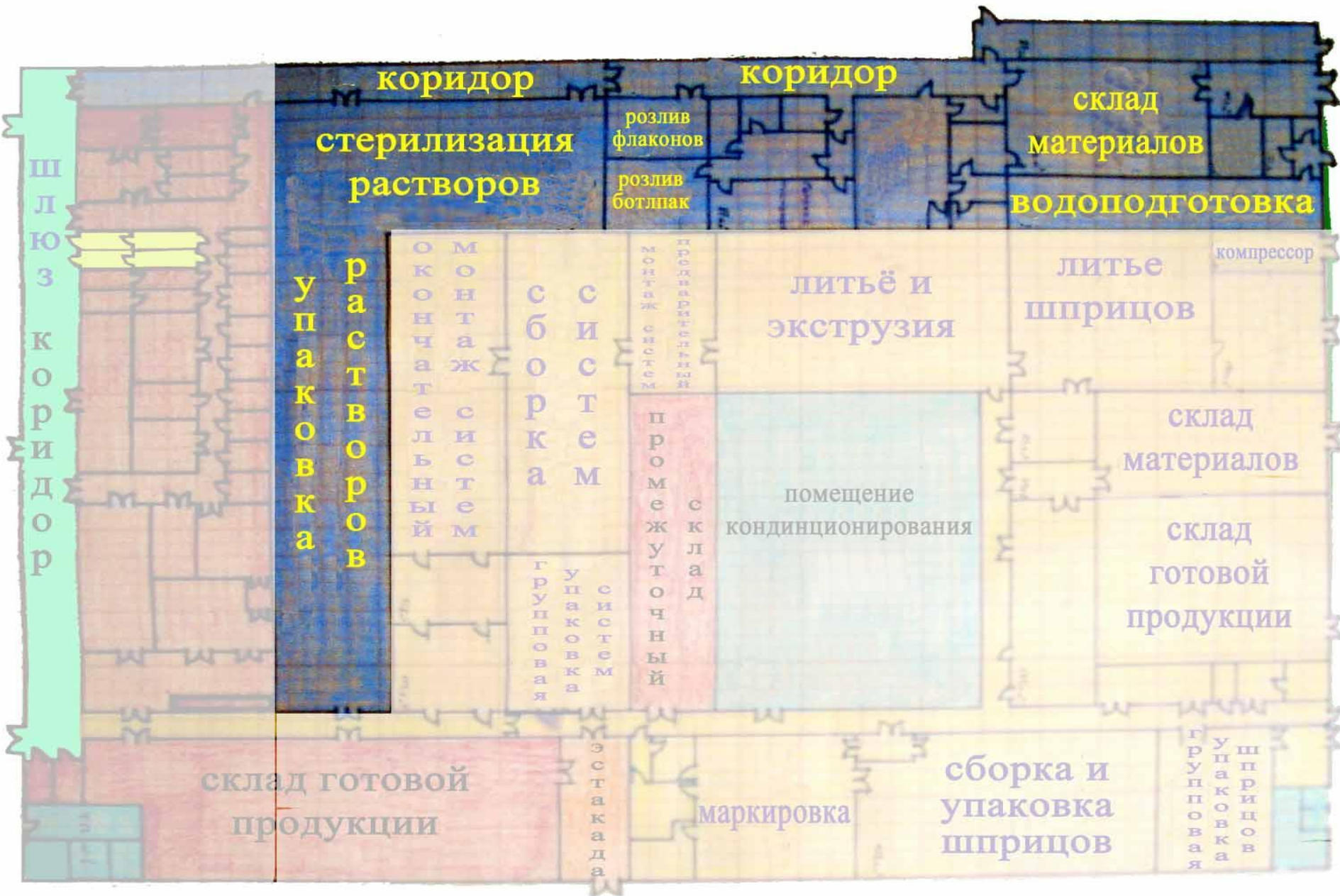
Общий план производственных помещений



План производственных помещений



Цех инфузионных растворов



Основные положения GMP

Помещения

Внутренняя отделка помещений

разрешается использовать только материалы
имеющие соответствующий сертификат

Окраска стен и
специальное
покрытие пола

Закругленные
углы

Подвесные потолки
(силикон)

Закрытые светильники

Герметизированные двери

Стеклянные перегородки и вакуумные стеклопакеты
в дверях и между производственными помещениями

Внутренняя отделка помещений

Наружные окна

Вакуумные
стеклопакеты

Светозащитная
пленка



Внутренняя отделка помещений

Отделка стен

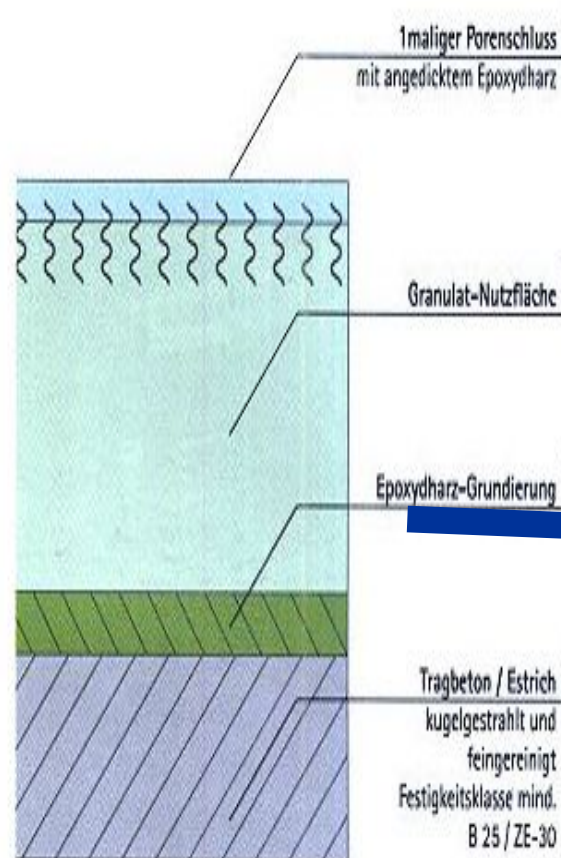
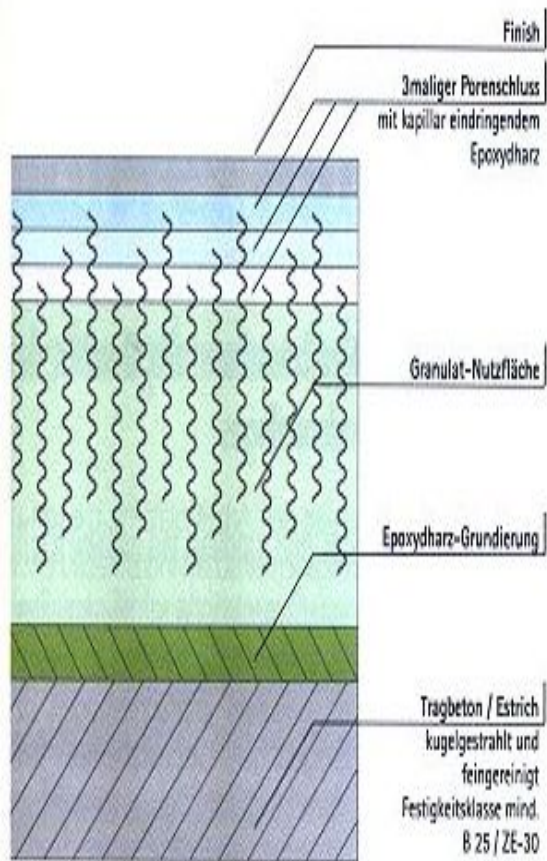
Многослойное
покрытие пола
полимерными
материалами

УЧАСТОК
ПРОСЕИВАНИЯ

УЧАСТОК
ПРОСЕИВАНИЯ



Внутренняя отделка помещений

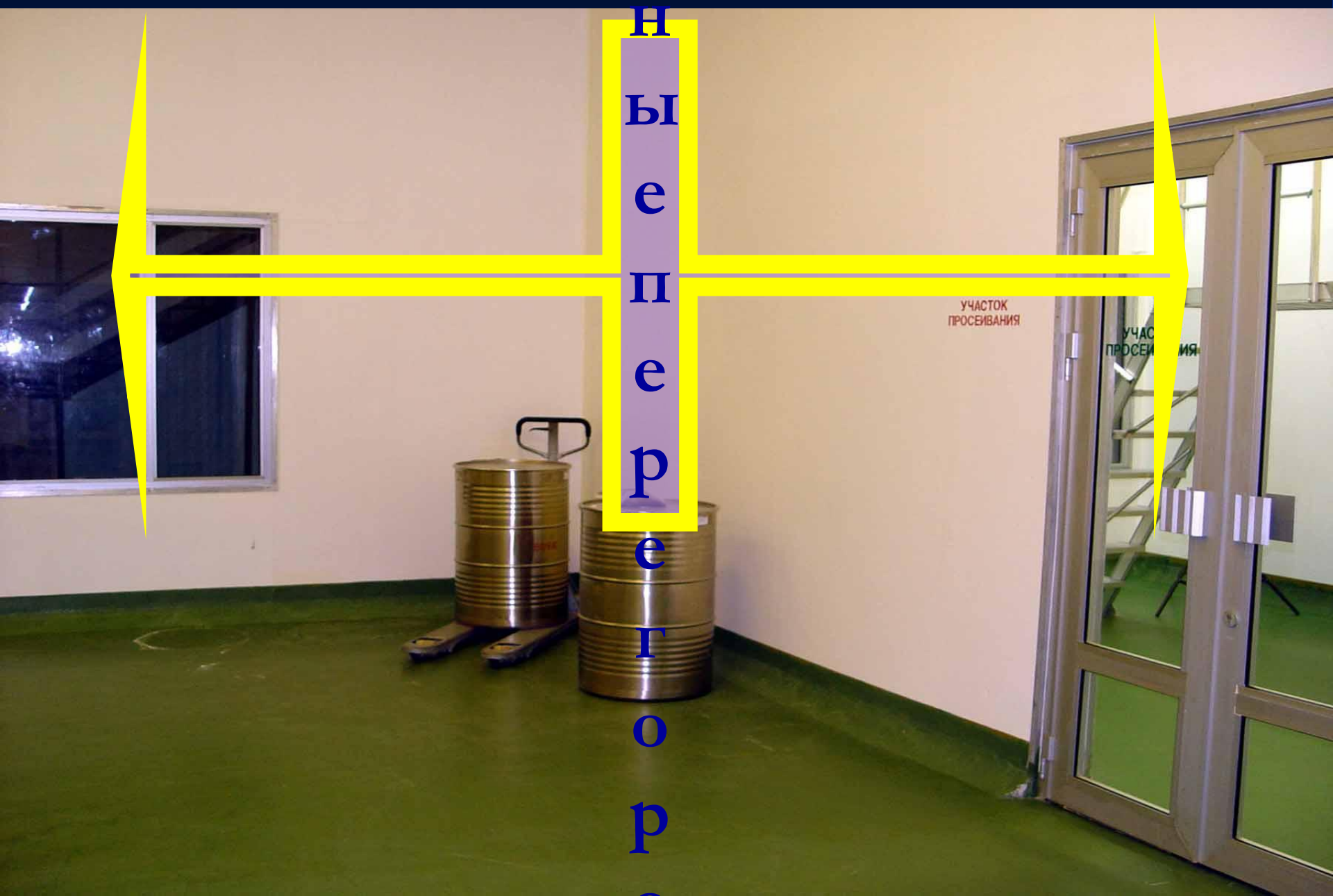


Внутренняя отделка помещений

Закругленные углы



Внутренняя отделка помещений



Н

Н

ы

п

е

р

е

г

о

р

с

УЧАСТОК
ПРОСЕИВАНИЯ

УЧАСТ
ПРОСЕИ
ИЯ

Внутренняя отделка помещений



Подвесные
«силиконовые»
ПОТОЛКИ

Закрытые
осветительные приборы

Внутренняя отделка помещений

Двери

Автоматическая и
ручная
блокировка



Внутренняя отделка помещений

Двери

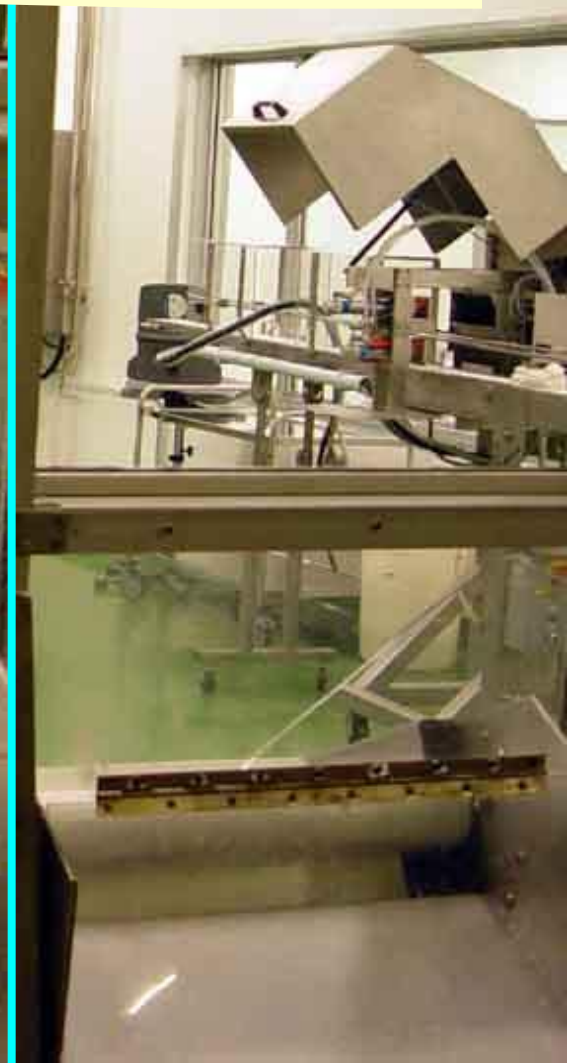
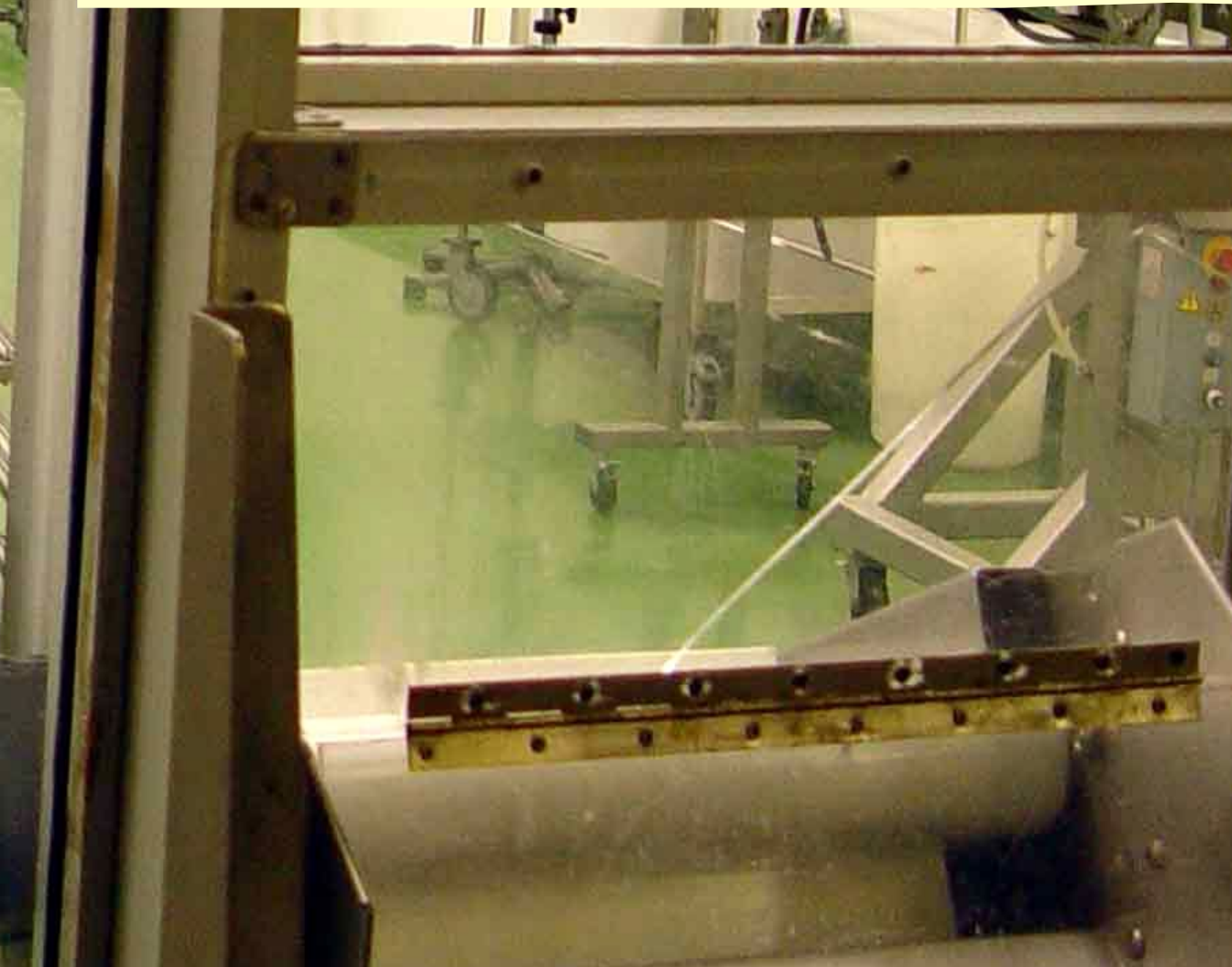
Герметизация

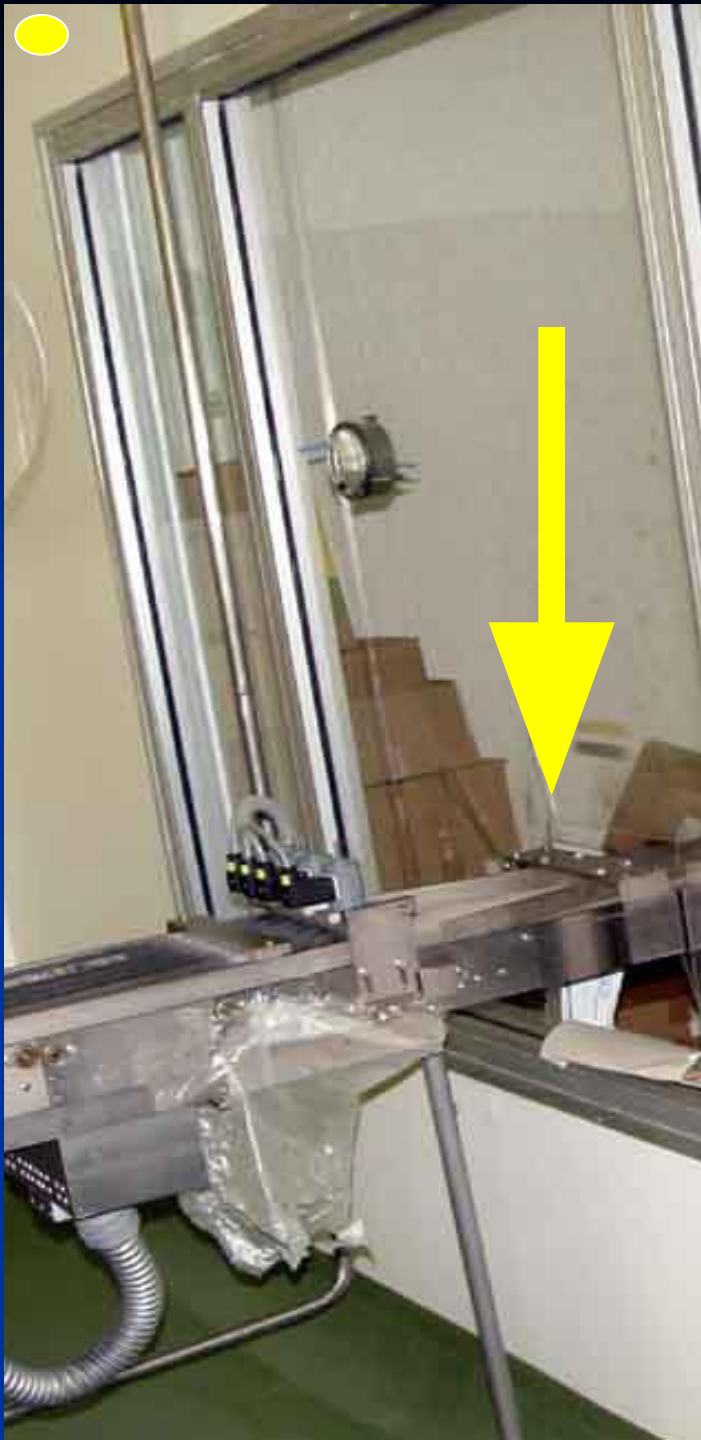






Разделение помещений по классам чистоты прозрачными перегородками с технологическими люками (окнами)

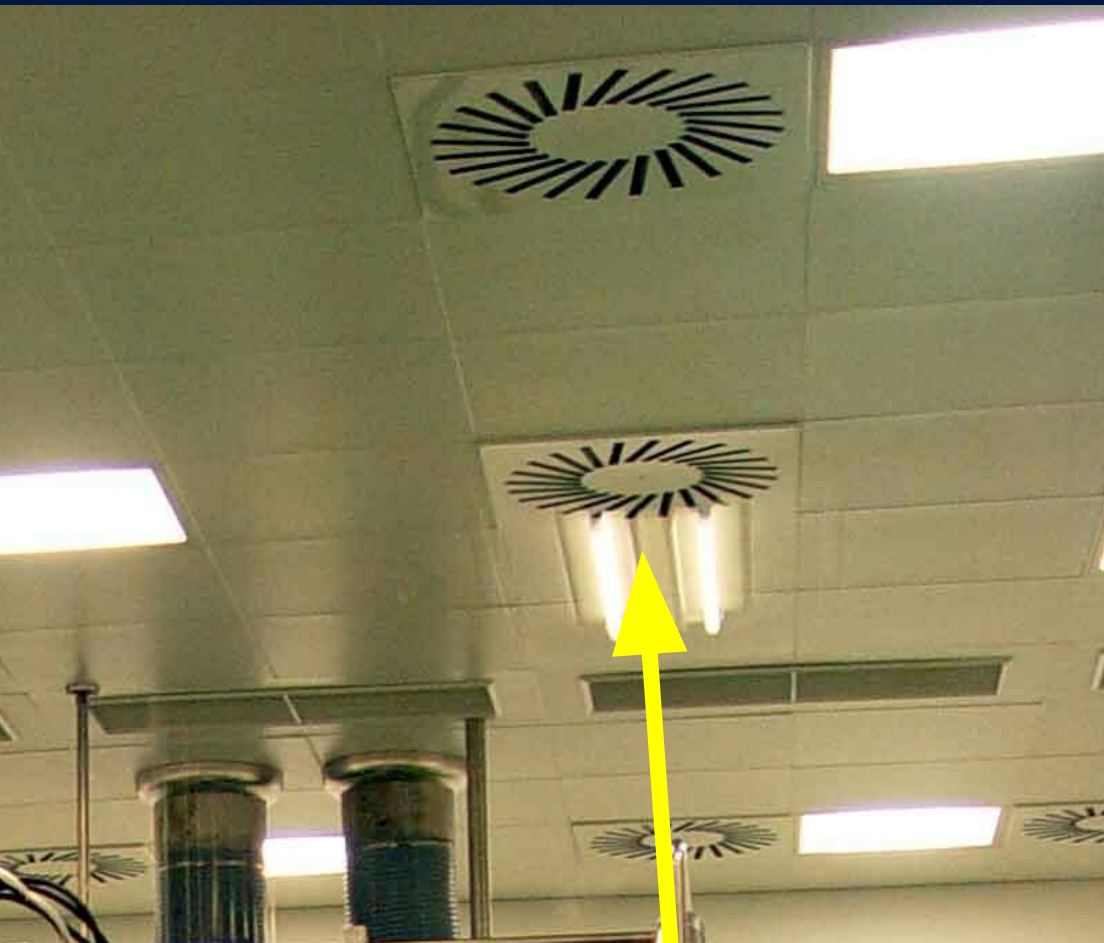




Система очистки и кондиционирования воздуха



Система очистки и кондиционирования воздуха



Жалюзи с автоматической регулировкой подачи воздуха



Датчик разницы давления воздуха между помещениями

Основные положения GMP

Санитарный режим

```
graph TD; A[Санитарный режим] --> B[Спецодежда]; A --> C[Подготовка воздуха]; A --> D[Подготовка воды]; A --> E[Санитарная обработка помещений и технологического оборудования]; A --> F[Предварительная подготовка сырья, материалов, тары]; A --> G[Постоянный мониторинг микробиологической загрязненности помещений, воздуха, воды, сырья, вспом. материалов, тары, медосмотр персонала];
```

Спецодежда

Подготовка воздуха

Подготовка воды

Санитарная обработка помещений и технологического оборудования

Предварительная подготовка сырья, материалов, тары

Постоянный мониторинг микробиологической загрязненности помещений, воздуха, воды, сырья, вспом. материалов, тары, медосмотр персонала

Санитарный режим

Вход в производственные помещения через шлюз

Шлюз для персонала М

Шлюз для персонала Ж



Устройство шлюза для персонала



~~Входная
дверь в
шлюз из
коридора~~

Устройство шлюза для персонала



Комната
предваритель
ной
ПОДГОТОВКИ

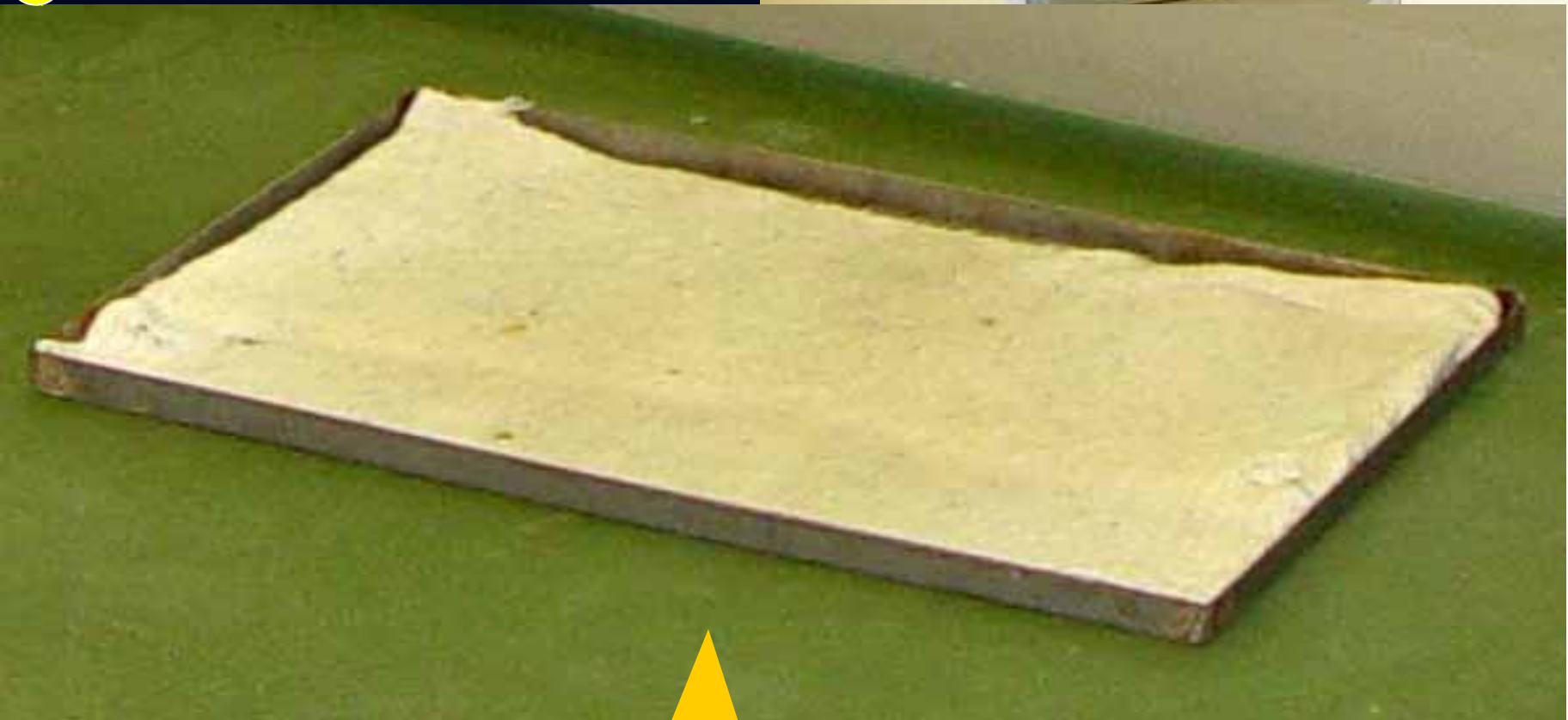
Н
О
А
В
Ч
е
с
К
О

Полка для
гражданской обуви

Полка для
Технологической
обуви

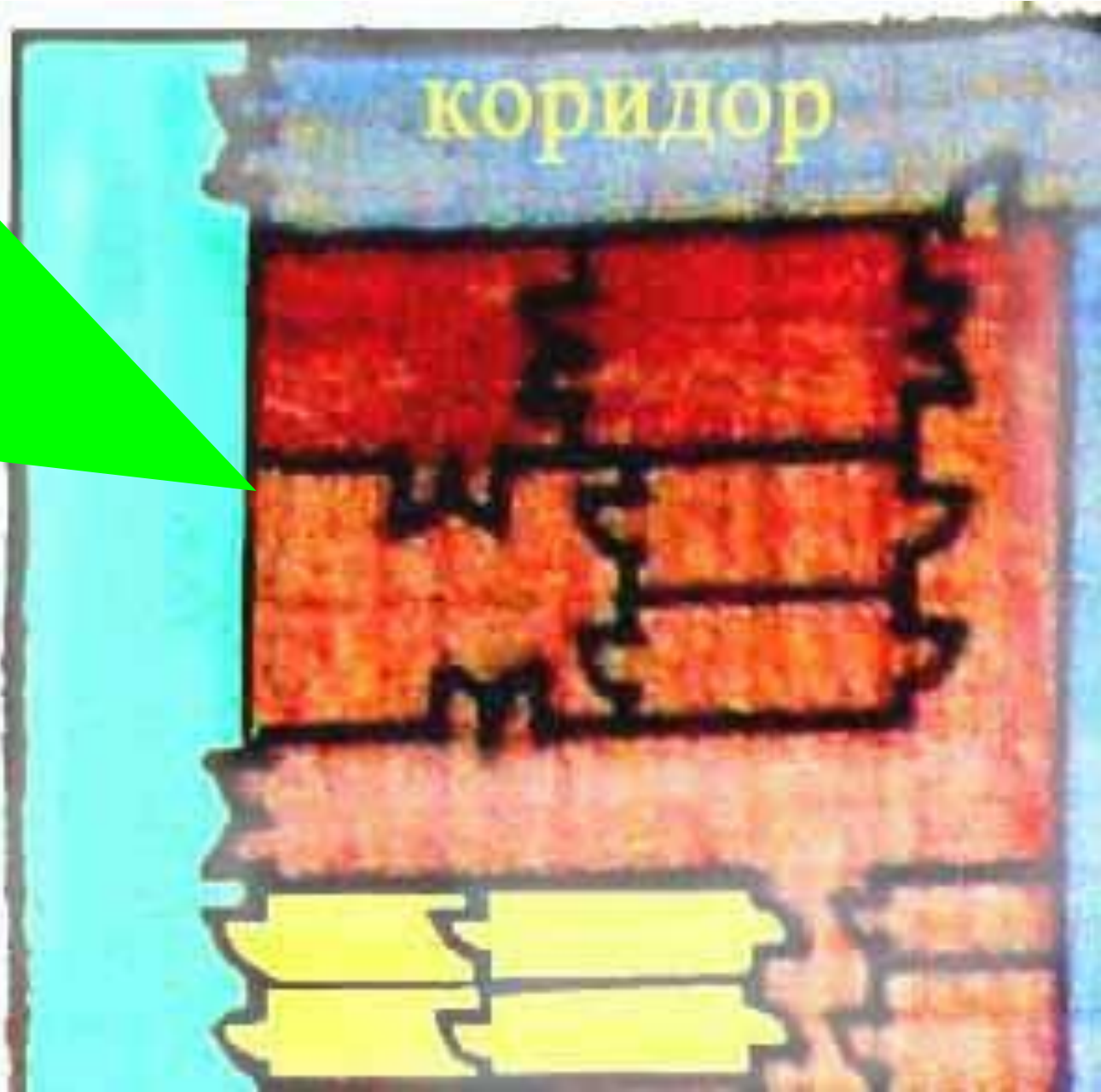
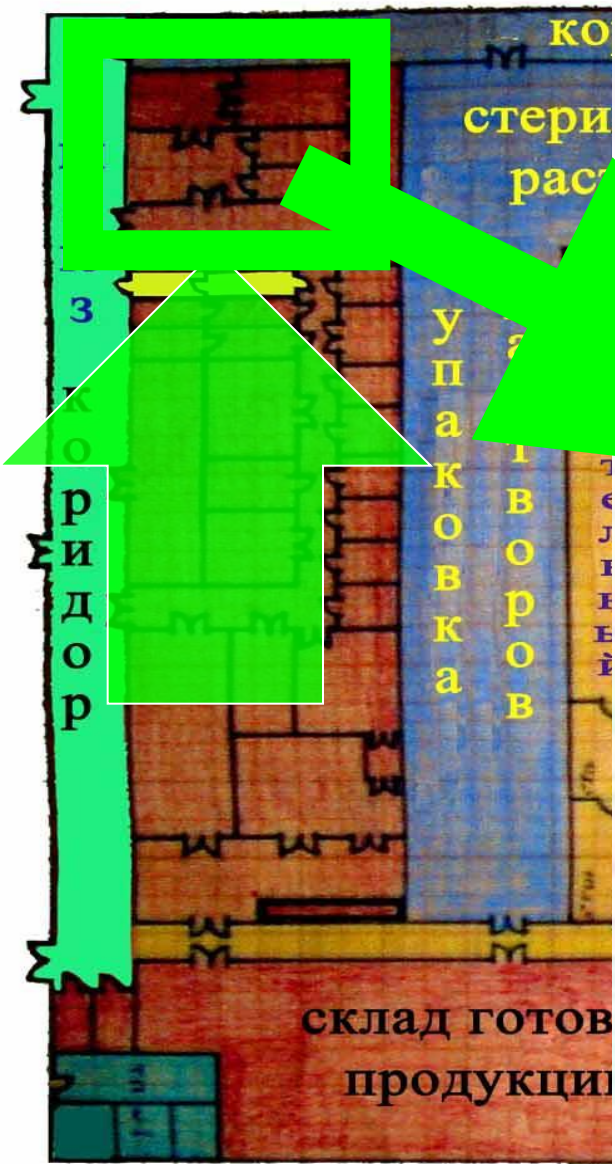
Вешалка для
гражданской
одежды

Раздевалка (шлюз)
(вид со стороны
производства)



**Коврик
пропитанный
дезинфицирующ
им раствором**

Шлюз для материала



Склад сырья и материалов (промежуточный)



4. Документация

■ Принципы

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

■ Общие положения

- 4.2. 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.
- 4.3. Документы должны быть подписаны и утверждены лицами, имеющими право подписи, с указанием даты.
- 4.4. 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.

4.1. Виды документов:

спецификация (specification)

**промышленный регламент,
технологическая инструкция и
инструкция по упаковке
(manufacturing formulae, processing
and packaging instructions):**

**инструкция, методика,
процедура (procedure)**

протокол на серию (record)

спецификация (specification)

- документ, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств;
- 4.10. Спецификации составляются и утверждаются на исходные, упаковочные материалы и готовую продукцию. При необходимости составляются спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию.

Спецификации на исходные и упаковочные материалы

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию

Спецификации на готовую продукцию

промышленный регламент, технологическая инструкция и инструкция по упаковке

документы, определяющие все используемые исходные материалы и операции по производству и упаковке продукции;

- 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.
- Промышленный регламент может содержать инструкции по упаковке и другие разделы.
- 4.14. Данные о продукте включают в себя:
 - а) наименование и код в соответствии со спецификацией;
 - б) описание лекарственной формы, ее дозировки и размер серии;
 - в) 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;
 - д) ожидаемый выход готовой продукции с указанием допустимых пределов и выход промежуточных продуктов (при необходимости).

- 4.15. Технологические инструкции включают в себя:
- а) данные о месте нахождения производства и основном оборудовании;
- б) инструкции по подготовке основного оборудования (например, по очистке, сборке, калибровке (поверке), стерилизации) или ссылки на них;
- с) подробное поэтапное описание технологического процесса (например, по контролю материалов, предварительной обработке, последовательности внесения материалов, времени перемешивания, температуре и т.д.);
- d) описание всех видов внутрипроизводственного контроля с указанием допустимых пределов;
- е) условия хранения нерасфасованной продукции (в т.ч. требования к упаковке, маркировке) и специальные условия хранения (при необходимости);
- f) специальные меры предосторожности

инструкция, методика, процедура (procedure)

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

протокол на серию (record)

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

Протоколы на серию продукции

- На каждую серию продукции составляется протокол (протокол на серию продукции). 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 готовы 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.

- 4.5. Документы следует регулярно пересматривать и актуализировать. При пересмотре документа необходимо исключить использование устаревшей версии.
- 4.6. Не допускается оформление документов в рукописном виде. При необходимости данные в документ вносят четким, разборчивым почерком так, чтобы внесенные данные нельзя было удалить. Для внесения данных в документе должно быть предусмотрено достаточно свободного места.
- 4.7. 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.
- 4.8. 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.
- 4.9. 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.

5. Производство

■ Принципы

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

■ Общие положения

- 5.1. Производственный процесс и его контроль должны выполняться квалифицированным персоналом.
- 5.2. 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, при необходимости, протоколироваться.
- 5.3. Все поступающие материалы должны быть проверены на соответствие заказу. Тару и упаковку следует очищать и маркировать.
- 5.4. Факты повреждения тары и упаковки, которые могут оказать отрицательное влияние на качество материалов, следует расследовать и протоколировать с последующим сообщением в отдел контроля качества.
- 5.5. 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.
- 5.6. Приемка промежуточной и нерасфасованной продукции выполняется по правилам, действующим для исходных материалов.
- 5.7. Все материалы и продукцию следует хранить в соответствующих условиях, определяемых производителем, в порядке, обеспечивающем разделение серий продукции и ее оборот на складе.

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

- 5.9. 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.
- 5.10. Продукция и материалы должны быть защищены от микробного и других видов загрязнений на всех этапах производства.
- 5.11. 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.
- 5.12. 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.
- 5.13. 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.).
- 5.14. Следует контролировать правильность соединения трубопроводов и другого оборудования, служащего для транспортирования продукции из одной зоны в другую.
- 5.15. Не допускается отклонение от инструкций. При необходимости письменное разрешение на отклонение от инструкций должно быть получено от компетентных лиц и отдела контроля качества.
- 5.16. В производственные помещения может входить только персонал, имеющий право доступа в них.
- 5.17. Как правило, в помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств, не допускается изготовление продукции немедицинского назначения.



6. Контроль качества

■ Принципы

- 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 (раздел 1).

■ Общие положения

- 6.1. 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.
- 6.2. Основные обязанности начальника отдела контроля качества изложены в разделе 2. На отдел возлагаются также обязанности по разработке, аттестации (валидации), внедрению всех инструкций (методик) по контролю качества; хранению контрольных образцов материалов и продукции; контролю правильности маркировки упаковок с материалами и продукцией; обеспечению контроля стабильности продукции; участию в расследовании рекламаций, связанных с качеством продукции, и т.п. Все эти функции должны выполняться в соответствии с утвержденными инструкциями с оформлением протоколов (при необходимости).
- 6.3. При оценке качества готовой продукции следует рассматривать все сопутствующие факторы, в т.ч. условия производства, результаты внутрипроизводственного контроля, анализ производственной документации (в т.ч. документации на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и состояние окончательной упаковки готовой продукции.
- 6.4. Сотрудники отдела контроля качества должны иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения анализа.

Организация работы контрольных лабораторий

Документация

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.

Отбор проб

- **Отбор проб должен проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями, включающими в себя:**
 - - методику отбора проб;
 - - перечень используемого оборудования;
 - - количество отбираемых проб;
 - - инструкции по разделению отобранной пробы на части (при необходимости);
 - - тип и характеристики тары для отбора проб;
 - - нанесение маркировки на тару с отобранными пробами;
 - - специальные меры предосторожности, особенно относительно стерильных и опасных веществ;
 - - условия хранения;
 - - инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб

Проведение испытаний

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

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

Проводимые испытания следует оформлять документально с указанием:

- a) наименования материала или продукции и дозированной формы;
- b) номера серии и наименования производителя и/или поставщика;
- c) ссылки на соответствующие спецификации и методики испытаний;
- d) результатов испытаний, в т.ч. наблюдения, вычисления и ссылки на все паспорта анализов;
- e) даты проведения испытаний;
- f) фамилий и инициалов лиц, проводивших испытание;
- g) фамилий и инициалов лиц, подтверждавших проведение испытаний и результаты вычислений;
- h) однозначного заключения о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другого решения о статусе продукции), даты и подписи ответственного лица.

**Подготовка
производства**

Контроль качества санитарной обработки и подготовки к производству помещений оборудования, спецодежды

Контроль на соответствие НД всех исходных компонентов, в т. ч. тары и упаковочных матер.

Производственный процесс

Контроль все параметров технологического процесса

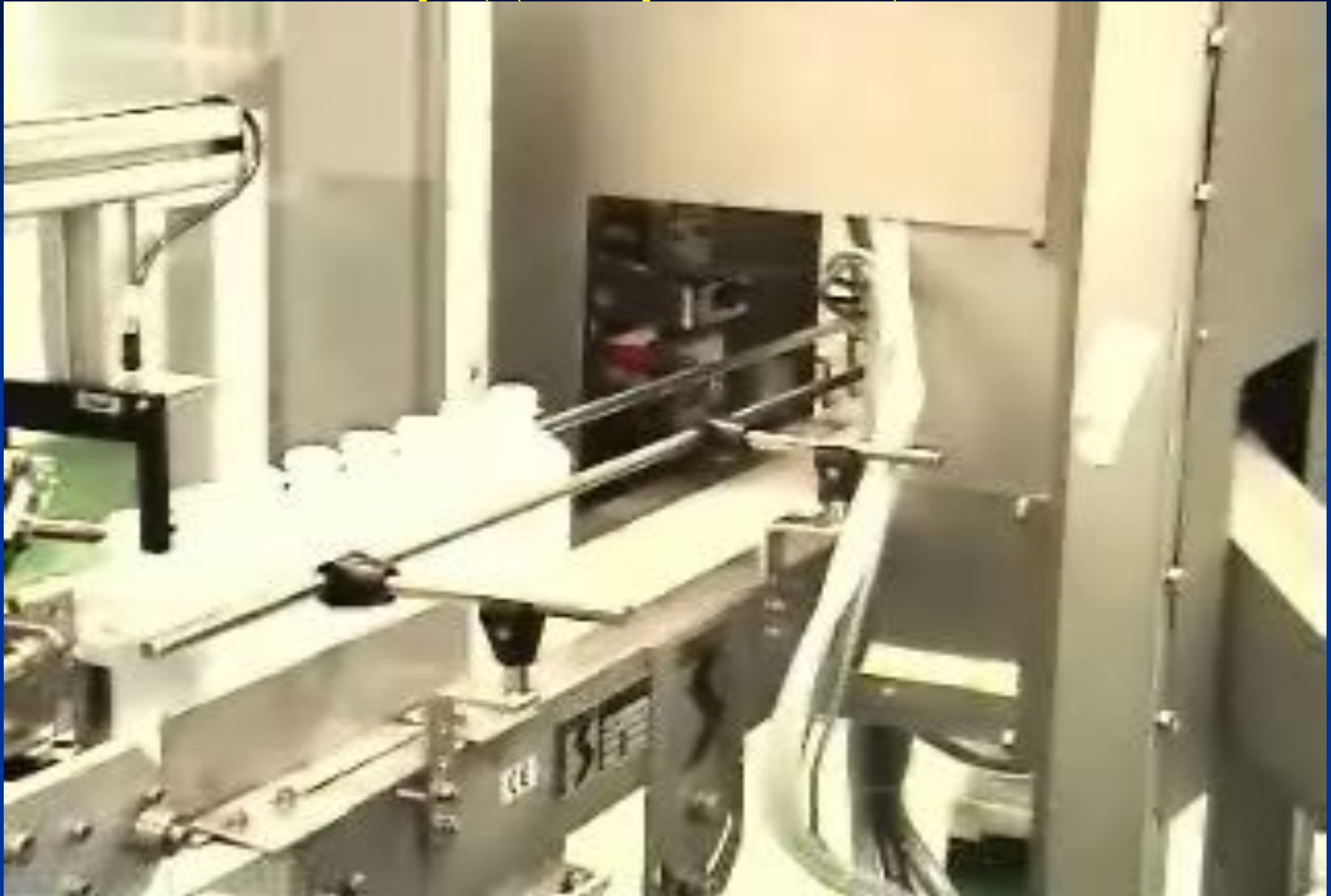
Контроль на соответствие НД всех полупродуктов, готового продукта на всех стадиях производственного процесса

Постоянный мониторинг микробиологической загрязненности помещений, воздуха, воды, сырья, вспом. материалов, тары, медосмотр персонала

Технологический контроль



Контроль инъекционных растворов перед стерилизацией



Контроль качества инъекционных





7. Работа по контрактам на производство продукции и проведение анализов

■ Принципы

- 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.
- Примечание. Настоящий раздел рассматривает только ответственность производителей за выполнение требований настоящего стандарта.

■ Общие положения

- 7.1. Контракт должен быть составлен в письменной форме и должен включать в себя перечень производственных операций и/или анализов, выполняемых на основании контракта, и проводимых технических мероприятий.
- 7.2. Выполнение контракта на производство и/или проведение анализов, в т.ч. с учетом предложенных изменений технического или другого характера, должно соответствовать требованиям нормативных документов на производство и регистрационного досье на данную продукцию.

8. Рекламации и отзыв продукции

■ Принципы

- 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 в следующих случаях:
 - а) продукция оказалась опасной при обычных условиях применения;
 - б) продукция терапевтически неэффективна;
 - в) по качественному и количественному составу продукция не соответствует составу, указанному в регистрационном досье;
 - г) контроль готового лекарственного средства и/или ингредиентов, контроль промежуточных стадий производственного процесса не проводился или не выполнялись требования или обязательства, относящиеся к условиям выдачи разрешения на производство лекарственных средств;
 - е) при других непредвиденных обстоятельствах.

9. Самоинспекция

■ Принципы

- Самоинспекция должна проводиться с целью проверки выполнения предприятием требований настоящего стандарта и принятия необходимых мер по устранению недостатков.
- 9.1. 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.
- 9.2. Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенным лицом (лицами) из штата предприятия. Полезно проводить независимый аудит экспертами сторонних организаций.
- 9.3. 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.

Подготовка производственного оборудования и тары



Участок подготовки тары



Обработка
тары

Участок грязной
тары

Участок чистой
тары

Участок грязной тары



Участок чистой тары





Оборудование для подготовки помещений и оборудования к производственному процессу



Промышленный пылесос

тип IFS-1/ZX-Ex

Передвижной, механической очистки.

Исполнение с:

- мешочным фильтром
- циклонной системой
- отбойным отделителем
- фильтром для взвешивания частиц
- Трехфазный электродвигатель 2,2 кВт,
напряжение 3x380 В
- Взрывозащищенная воздухоподготовка
E EX 2e // ST 3 для переключателя и
электродвигателя 380 В
проводимость согл. ZH1/200.
- Защитный автомат электродвигателя,
кабель вкл. евроштгнкер.
- Передвижной механизм на роликах.
- Сборник на облегченных роликах.
- Лакокрасочное покрытие: светло-серое.

Оборудование для подготовки помещений и оборудования к производственному процессу



- Промышленные установки для очистки помещений и оборудования от сильных загрязнений водой и водными растворами дез. средств и СМС

Оборудование для подготовки помещений и оборудования к производственному процессу



- Промышленные установки для очистки помещений и оборудования от сильных загрязнений водой и водными растворами дез. средств и СМС

Чистый
раствор



Грязный
раствор



Отжим
швабры

Литература:

1. Государственная фармакопея СССР/ М-во здравоохранения СССР.-11-е изд. - М.: Медицина, 1987.- Вып.1,2.
2. ГОСТ Р ИСО 14644-1 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды
3. ГОСТ Р 52249-2004 НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (GMP)
4. МУ 64-04-003-2002 Производство лекарственных средств. Документация. Общие требования. Примерные формы и рекомендации по их заполнению
5. ОСТ 64-02-001-2002 Контрольные лаборатории отделов контроля качества и предприятий-производителей лекарственных средств. Требования и порядок аккредитации на техническую компетентность
6. ОСТ 64-02-003-2002 Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения
7. Технология и стандартизация лекарств: В 2т./ Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: Рирег, 1996. – Т. 1. – 778с. – Харьков: Рирег,2000. – Т. 2. – 781с.
8. Рудакова, И.П. Управление качеством в фармацевтической промышленности / И.П. Рудакова, В.В. Береговых, Н.В. Иващенко, Н.В. Пятигорская, А.П. Мешковкий, Н.А. Ляпунов - М.,2004 г. - 400 с.
9. Технология и стандартизация лекарств : ГНЦЛС ГШК МБП : Сб. науч. тр. – Киев : Рирег, 1996. – 784 с.
10. Нифантьев, О.Е. GMP – надлежащая производственная практика в вопросах и ответа / О.Е. Нифантьев, Е. О. Нифантьев. - М., 2002.
11. Аладышева, Ж.И. Основные принципы проведения валидации на фармацевтическом производстве / Ж.И. Аладышева. В.В. Береговых, А.П. Мешковский, Л.М. Левин. - М., 2005. - 186 с.
12. Нифантьев, О.Е., Аббревиатуры, термины и определения в сфере обращения лекарственных средств / (словарь-справочник) / О.Е. Нифантьев, А.П. Мешковский, Е.О. Нифантьев. - М., 2001. - 252 с.
13. Коротовских, А.П. Организационно - методические основы контроля качества при производстве лекарственных средств / А.П. Коротовских, И.В. Сударев, В.Г. Гандель // Учебное пособие. - Москва, 2005. - 64 с.
14. Пятигорская, Н.В. Лицензирование производства лекарственных средств / Н.В. Пятигорская, В.Л. Багирова, В.В. Береговых . - М., 2004г. -119 с.
15. Береговых, В.В. Нормирование фармацевтического производства / В.В. Береговых, А.П. Мешковский = М., 2001. - 527 с.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
**«ПЯТИГОРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию» ГОУ ВПО Пятигорская ГФА Росздрава
«Pjatigorsk state pharmaceutical academy (PSPA)»**

Организация крупного фармпроизводства в соответствии со стандартом GMP

Учебное пособие на компакт-диске

**Авторы: проф. Погорелов В.И., доц. Шевченко А.М., асс. Пантюхин А.В.,
Петров А.Ю.**

Компьютерная графика, фото- и видеомонтаж, дизайн: Пантюхин А.В.

Учебное пособие на компакт-диске « Организация крупного фармпроизводства в соответствии со стандартом GMP» соответствует действующей примерной программе по дисциплине «Фармацевтическая технология» (специальность 060180 «Фармация»), утвержденной департаментом образовательных программ и стандартов профессионального образования Министерства образования России (М.: 2002 г.).

Предназначено для студентов фармацевтических ВУЗов и фармацевтических факультетов ВУЗов РФ. Может быть использовано для слушателей факультетов повышения квалификации и работниками фармпроизводств при обучении правилам работы в условиях GMP.

Формат: презентация

Объем: 145 Мб, слайдов 103, видеофрагментов 14, цифровых фото 67, анимированных схем 19

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Запись на лазерные диски

**Коллектив авторов выражает признательность за
возможность использования в данном учебном пособии
фото и видеоматериалов предприятиям:**





ЭЛЬФАРМИ

г. Нальчик, КБР