

ЧАСТЬ I

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

1 Организация работы по обеспечению качества

Общие положения

Производитель лекарственных средств (держатель регистрационного досье) должен производить их так, чтобы лекарственные средства гарантированно соответствовали своему назначению, регистрационному досье или протоколу клинических испытаний и соответственно не создавали риск для потребителей из-за нарушения условий безопасности, качества или эффективности. Достижение этой цели возлагает ответственность на руководителей предприятия и требует участия и инициативы работников многих подразделений на всех уровнях предприятия, а также поставщиков и дистрибьюторов. Для надежного достижения этой цели должна действовать детально разработанная и правильно применяемая фармацевтическая система качества¹, включающая правила производства и контроля качества и анализ рисков, которые должны быть полностью оформлены документально и эффективность которых следует проверять. Все составляющие фармацевтической системы качества должны быть обеспечены компетентным персоналом, требуемыми помещениями и оборудованием. Дополнительная устанавливаемая законодательством ответственность возлагается на держателей регистрационного досье и уполномоченных лиц.

Основные принципы обеспечения качества, Правил GMP, контроля качества и анализ рисков взаимосвязаны. Они приведены в настоящем стандарте и имеют первостепенное значение в организации производства лекарственных средств.

Фармацевтическая система качества¹

1.1 Обеспечение качества (управление качеством) является комплексной задачей, охватывающей все факторы, которые по отдельности или совместно влияют на качество продукции. Оно является итогом всех мер, предпринимаемых с целью обеспечения соответствия лекарственных средств своему назначению. Система качества включает в себя правила производства и контроля качества.

1.2 Область применения правил GMP включает в себя такие стадии жизненного цикла как производство лекарственных средств для исследований, передачу технологии, коммерческое производство до прекращения выпуска продукции. Однако область применения фармацевтической системы качества может быть расширена на разработку лекарственного средства согласно руководству ICH Q10, которое носит рекомендательный характер, но может способствовать развитию и постоянному улучшению и усиливать связь между стадиями разработки и производства. Руководство ICH Q10 приведено в части III стандарта и может служить дополнением к данной главе.

1.3 При разработке новой фармацевтической системы качества или совершенствовании существующей следует учитывать масштаб и сложность деятельности предприятия. Разработка системы должна включать необходимый анализ рисков с использованием соответствующих методов. В то время как некоторые элементы системы могут относиться ко всему предприятию, а другие – к определенному производству, эффективность системы обычно оценивается на уровне производства.

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

(i) Производство продукции основано на разработке, внедрении, поддержании и непрерывном совершенствовании системы, которая обеспечивает постоянную реализацию продукции в соответствии с требованиями к качеству;

(ii) Знания о продукте и процессе поддерживаются на всех этапах жизненного цикла;

(iii) Лекарственные средства разработаны с учетом требований настоящего стандарта;

(iv) Производственные и контрольные операции четко специфицированы в соответствии с требованиями настоящего стандарта;

(v) Ответственность работников четко определена;

(vi) Предусмотрены меры, обеспечивающие производство, поставку и использование нужных исходных и упаковочных материалов, выбор и контроль поставщиков и проверку того, что каждая по-

¹ Раздел 6 Директивы 2003/94/ЕС и 91/412/ЕЕС требуют от производителей разработать и применять эффективную фармацевтическую систему обеспечения качества. Термин «Фармацевтическая система качества» используется в этой главе с целью преемственности терминологии ICH Q10. Для целей данной главы оба термина являются взаимозаменяемыми.

Правила GMP EC 2019

ставка выполнена согласно утвержденной схеме снабжения;

(vii) Существует схема организации и контроля работ по контракту;

(viii) Введен и выполняется контроль за счет разработки и использования эффективных систем контроля за процессом и качеством продукции;

(ix) При выпуске серий продукции учитываются результаты контроля процессов и продукции, проводятся расследования отклонений и выполняются предупредительные меры во избежание отклонений в будущем;

(x) Предусмотрен контроль промежуточной продукции и технологического процесса (внутрипроизводственный контроль), аттестация (испытания) процессов и оборудования проводятся в необходимом объеме;

(xi) Проводится постоянное совершенствование путем улучшения характеристик качества, соответствующее знаний о процессе и продукции;

(xii) Предусмотрена перспективная оценка планируемых изменений и их утверждение с учетом уведомления надзорных органов и согласования (утверждения) при необходимости;

(xiii) Проведение оценки после введения любых изменений для подтверждения качества и отсутствия нежелательного влияния на качество продукции;

(xiv) При расследовании следует установить причину отклонений, предполагаемых дефектов продукции и в других случаях. Это может быть сделано с помощью анализа рисков. В случае, если истинную причину найти не удастся, следует принять во внимание наиболее вероятную причину и работать с ней. Если допускается или установлена ошибка человека в качестве причины, то это должно быть обосновано, причем нельзя пропустить технологические, методические или системные ошибки, если они имеют место. Результатом расследования должны быть разработка и реализация предупредительных и корректирующих действий (CAPA). Следует проверять и оценивать эффективность таких действий, совместно с принципами анализа рисков;

(xv) Не допускается реализация лекарственных средств до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск, которое должно подтвердить, что каждая серия продукции произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье и другими требованиями к производству, контролю и реализации лекарственных средств;

(xvi) Существующая система мер обеспечивает качество лекарственных средств при их хранении, отгрузке и последующем обращении в течение всего срока годности;

(xvii) Порядок проведения самоинспекции и/или аудита качества позволяет регулярно оценивать эффективность фармацевтической системы качества.

1.5 Руководство предприятия несет полную ответственность за эффективность фармацевтической системы качества, обеспечение ее необходимыми ресурсами, распределением обязанностей, ответственности и прав и охват ею всего предприятия. Важную роль играет руководящая роль руководства предприятия и его активное участие в фармацевтической системе качества. Это должно обеспечивать поддержку и участие персонала на всех уровнях и участках предприятия в фармацевтической системе качества.

1.6 Следует периодически проводить анализ фармацевтической системы качества с участием руководства предприятия для определения возможностей постоянного улучшения продукции, процессов и самой системы.

1.7 Следует создать и документально оформить фармацевтическую систему качества. Следует разработать руководство по качеству или эквивалентный ему документ, содержащий описание системы обеспечения качества, включая ответственность персонала.

Правила производства и контроля качества лекарственных средств

1.8 Правила производства и контроля качества являются частью системы обеспечения качества, которые обеспечивают непрерывное производство и контроль качества продукции в соответствии со стандартами качества исходя из назначения продукции и согласно регистрационному досье, протоколу клинических испытаний или спецификации на продукцию. Правила распространяются как на производство, так и на контроль. Основные требования правил заключаются в следующем:

(i) Все производственные процессы должны быть четко регламентированы и должны периодически пересматриваться с учетом накопленного опыта. Следует показывать, что они могут постоянно производить лекарственные средства требуемого качества в соответствии со спецификациями;

(ii) Следует проводить аттестацию (испытания) критических стадий процессов производства, в том числе при внесении существенных изменений в технологический процесс;

(iii) Существуют все необходимые помещения и оборудования с необходимым обеспечением в соответствии с GMP, включая:

- обученный и аттестованный персонал;
- необходимые помещения и площади;
- соответствующее оборудование и системы обслуживания;
- материалы, средства упаковки и маркировки, удовлетворяющих установленным требованиям;

- утвержденные инструкции и методики в соответствии с фармацевтической системой качества;
- требуемые условия хранения и транспортирования;
- (iv) Инструкции и методики должны быть конкретными, изложены ясно и однозначно в письменной форме для предмета, к которому они относятся;
- (v) Персонал должен быть обучен правильному выполнению инструкций;
- (vi) В процессе производства следует составлять протоколы (заполняемые рукописным способом и/или с применением технических средств), документально подтверждающие фактическое выполнение предусмотренных инструкциями технологических стадий и получение продукции требуемого качества и в заданном количестве;
- (vii) Все существенные отклонения следует протоколировать в полном объеме и расследовать с целью установления их причины и принятия необходимых предупреждающих и корректирующих действий;
- (viii) Протоколы на серию продукции, в т. ч. на документацию по реализации продукции, должны давать возможность проследить изготовление каждой серии и храниться в полном объеме в доступной форме;
- (ix) Порядок реализации (оптовой продажи) продукции должен сводить к минимуму любой риск для ее качества в соответствии с правилами обращения в системе оптовой торговли;
- (x) Следует организовать систему отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;
- (xi) Рекламации на качество продукции следует тщательно рассматривать, а причины ухудшения качества расследовать с принятием соответствующих мер по их предотвращению.

Контроль качества

1.9 Контроль качества является частью настоящего стандарта (правил GMP) и 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. Основные требования к контролю качества:

- (i) Наличие необходимых помещений и оборудования, обученного персонала, утвержденных методик по отбору проб, проверке и проведению испытаний исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, контролю окружающей среды, при необходимости, в соответствии с требованиями настоящего стандарта (правил GMP);
- (ii) Проведение отбора проб исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции аттестованным персоналом в соответствии с утвержденными методиками;
- (iii) Проведение испытаний аттестованными методами;
- (iv) Составление протоколов (заполняемых рукописным способом и/или с применением технических средств), подтверждающих фактическое проведение всех необходимых отборов проб, проверок и испытаний, а также регистрацию любых отклонений и расследований в полном объеме;
- (v) Подтверждение того, что готовая продукция содержит активные фармацевтические субстанции (ингредиенты), по качественному и количественному составу соответствующие регистрационному досье или протоколу клинических испытаний, имеет требуемую чистоту, правильно упакована и маркирована;
- (vi) Оформление протоколов проверки исходного сырья и материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, их анализ и сравнение со спецификациями. Оценка продукции включает в себя рассмотрение всей необходимой производственной документации и анализ отклонений от установленных требований;
- (vii) Получение разрешения на продажу или поставку любой серии продукции только после подтверждения уполномоченным лицом ее соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации в соответствии с приложением 16;
- (viii) Сохранение достаточного количества образцов исходных материалов и продукции в соответствии с приложением 19 для возможной проверки в случае необходимости. Образцы продукции следует хранить в их окончательной упаковке

Анализ качества продукции

1.10 Следует регулярно проводить анализ качества продукции и оформлять его документально в виде аналитического обзора для всех лицензированных лекарственных средств, включая предназначенные только для экспорта, с целью проверки неизменности действующих процессов, соответствия спецификациям исходных материалов и готовой продукции для обнаружения любых изменений и тенденций и подтверждения совершенствования продукции и процессов. Как правило, такой анализ следует, как правило, проводить один раз в год, принимая во внимание результаты проведенных ранее анализов.

Проведение анализа должно включать в себя, как минимум, следующее:

(i) Анализ исходных и упаковочных материалов, используемых для производства продукции, обращая особое внимание на материалы, полученные от новых поставщиков прослеживаемость цепи снабжения активных субстанций;

(ii) Анализ критических параметров при внутривыпускном контроле и контроле готовой продукции;

(iii) Анализ всех серий, для которых отмечены отклонения от спецификаций, и результатов расследования этих отклонений;

(iv) Анализ всех существенных отклонений или несоответствий, результатов их расследования и оценка эффективности предпринимаемых корректирующих и предупреждающих мер;

(v) Анализ всех изменений, вносимых в процессы или аналитические методы;

(vi) Анализ изменений в регистрационной документации (представленных, принятых или отклоненных), включая изменения, относящиеся к продукции, предназначенной только для экспорта;

(vii) Анализ результатов контроля стабильности и любых отрицательных тенденций;

(viii) Анализ возвратов продукции, связанных с качеством, рекламаций и отзывов продукции и результатов проведенных по ним расследований;

(ix) Анализ эффективности любых ранее внесенных изменений в процессы или оборудование;

(x) Анализ замечаний на вновь зарегистрированные лекарственные средства или после внесения изменений в документы, относящиеся к государственной регистрации; анализ обязательств после реализации;

(xi) Рассмотрение результатов аттестации (испытаний) оборудования, процессов и технологических сред, например, систем вентиляции и кондиционирования воздуха, подготовки воды, сжатого воздуха и др.;

(xii) Рассмотрение работы по контрактам (раздел 7) с целью подтверждения их соответствия реальной практике.

1.11. Производитель и владелец регистрационного свидетельства (лицензии на производство), если они являются разными лицами, должны оценить результаты данного анализа, установить несоответствия и дать предложения по принятию корректирующих и предупреждающих действий и необходимости проведения повторной аттестации (испытаний) в соответствии с фармацевтической системой качества. Для выполнения этих требований и контроля результатов должны быть разработаны инструкции и должна быть проверена эффективность принятых мер в ходе самоинспекции. Проведение анализа качества может выполняться отдельно для разных видов продукции, например, твердых форм, жидких форм, стерильной продукции и т. д., при наличии обоснования.

Если владелец регистрационного досье не является производителем продукции, то в специальном соглашении между этими сторонами должна быть определена ответственность каждой стороны в отношении проведения анализа качества.

Анализ рисков

1.12 Анализ рисков является систематизированным процессом оценки, принятия решений и мер, связанных с рисками, влияющими на качество лекарственного средства. Он может проводиться как в перспективном, так и в ретроспективном (на основе предшествующих данных) плане.

1.13 Анализ рисков основан на следующих принципах:

- оценке риска для качества, основываясь на научном подходе, опыте работы и, в конечном счете, исходя из задачи защиты потребителя;

- масштаб работы, степень формализации и документального оформления процесса анализа риска соответствуют уровню риска.

Примеры анализа рисков и области применения могут быть найдены в разных источниках, в т. ч. в руководстве ICH Q9, которые содержится в части III стандарта.

2 Персонал

Основные принципы

Производство лекарственных средств в соответствии с установленными требованиями зависят от персонала. Для выполнения всех задач, входящих в область ответственности предприятия, оно должно быть укомплектовано персоналом необходимой квалификации. Должностные обязанности каждого сотрудника должны быть оформлены документально и усвоены им. Все сотрудники должны знать требования настоящего стандарта (правил GMP), относящиеся к сфере их деятельности, и пройти начальное и повторное обучение в соответствии с их обязанностями, в т. ч. по правилам личной гигиены.

Общие положения

2.1 Предприятие должно быть укомплектовано достаточным количеством персонала, имеющим необходимую квалификацию и практический опыт работы. Руководство предприятия должно определить необходимые ресурсы (людские, финансовые, материальные, иметь помещения и оборудование) для внедрения и непрерывного повышения ее эффективности. Должностные обязанности отдельного сотрудника не должны быть слишком большими, что может привести к риску для качества продукции.

2.2 Предприятие должно иметь четкую организационную структуру, отражающую взаимосвязи руководителей производства, подразделения контроля качества и, если предусмотрено, руководителя подразделения или отдела обеспечения качества согласно п. 2.5 и на которой четко показано место уполномоченного лица (лиц) в системе управления.

2.3 Служебные обязанности руководителей и других ответственных работников должны быть изложены в должностных инструкциях. Эти лица должны иметь достаточные полномочия для выполнения своих функций. Их полномочия могут быть переданы официально назначенным заместителям, имеющим достаточную квалификацию. Следует исключить неоправданное дублирование ответственности сотрудников, связанной с выполнением требований настоящего стандарта (GMP), и не допускать случаев, когда какие-либо функции ни за кем не закреплены.

2.4 Руководство предприятия несет ответственность за обеспечение функционирования эффективной системы качества для достижения целей качества и что роли, ответственность и полномочия определены, взаимосвязаны и внедрены на всем предприятии. Руководство предприятия должно ввести политику качества, которая определяет общее направление работы в области качества, ее постоянное соответствие требованиям и эффективность системы качества и соответствие правилам GMP за счет участия в рассмотрении работы предприятия.

Руководящие работники

2.5 Руководство предприятия должно назначить руководителей, включая руководителей производства, подразделения контроля качества и, если хотя бы один из этих руководителей не выполняет обязанности согласно статье 51 Директивы 2001/83/ЕС, должны быть назначены уполномоченные лица в требуемом количестве, но не менее одного, для выполнения этих функций.

Основные руководители должны быть заняты на предприятии, как правило, полный рабочий день. Руководители производства и подразделения контроля качества должны быть независимыми друг от друга. На больших предприятиях часть функций, перечисленных в 2.7–2.9, допускается, при необходимости, передавать другим сотрудникам. Дополнительно, в зависимости от размеров и структуры компании, могут назначаться отдельно руководители подразделений контроля и обеспечения качества. В этом случае некоторые обязанности по п.п. 2.7–2.9 разделяются между руководителями подразделения контроля качества и производства и руководство предприятия должно проследить, чтобы их ответственность и полномочия были четко определены.

2.6 Обязанности уполномоченных лиц заключаются в следующем:

а) В отношении лекарственных средств, выпущенных в Российской Федерации, уполномоченное лицо должно гарантировать, что каждая серия продукции была изготовлена и проверена в соответствии с установленными требованиями регистрационного досье.

б) В отношении лекарственных средств, выпущенных за пределами Российской Федерации, уполномоченное лицо должно гарантировать, что каждая импортируемая серия продукции прошла полный количественный анализ, количественный анализ всех активных субстанций и все другие тесты, необходимые для обеспечения качества лекарственных средств в соответствии с требованиями регистрационного досье и в порядке, установленном в Российской Федерации. Уполномоченное лицо должно указать в реестре или эквивалентном ему документе, что эти проверки выполнены и удостовериться до выпуска каждой серии, что она соответствует в порядке, установленном в Российской Федерации.

Лица, выполняющие эти обязанности, должны удовлетворять требованиям к квалификации в порядке, установленном в Российской Федерации, и должны находиться постоянно в распоряжении держателя регистрационного досье для выполнения своих обязанностей.

Ответственность уполномоченного лица может быть передана только другому уполномоченному лицу.

Руководство по работе уполномоченных лиц приведено в приложении 16.

2.7 На руководителя производства возлагаются, как правило, следующие обязанности:

(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) Обеспечение рассмотрения и подписания всех производственных протоколов лицами,

Правила GMP ЕС 2019

имеющими необходимые полномочия;

(iv) Обеспечение аттестации (испытаний) и обслуживания помещений и оборудования в своем подразделении;

(v) Контроль проведения работ по аттестации (испытаниям) процессов;

(vi) Контроль за организацией первичного и последующего обучения производственного персонала в соответствии с требованиями.

2.8 Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества состоят в следующем:

(i) Утверждение или отклонение исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции.

(ii) Обеспечение проведения всех предусмотренных проверок и испытаний и оценки связанных с ними протоколов;

(iii) Утверждение спецификаций, инструкций по отбору проб, методик испытаний и других документов по контролю качества;

(iv) Допуск к работе специалистов аналитиков, работающих по контракту, и контроль их деятельности;

(v) Обеспечение работы своего подразделения, обслуживания его помещений и оборудования;

(vi) Контроль проведения аттестации (испытаний);

(vii) Организация первичного и последующего обучения персонала своего подразделения и ведение соответствующих протоколов.

Другие обязанности сотрудников подразделения контроля качества приведены в разделе 6.

2.9 Руководители производства и подразделения контроля качества и, где требуется подразделения обеспечения качества, имеют ряд отдельных и совместных обязанностей, относящихся к качеству, включая, в особенности, разработку, эффективное применение, контроль и поддержание системы качества. Эти обязанности с учетом действующих норм и правил могут включать в себя следующее:

(i) утверждение письменных инструкций, методик и других документов, в т. ч. внесение в них изменений;

(ii) контроль производственной среды;

(iii) контроль соблюдения правил производственной гигиены;

(iv) аттестация (испытания) процессов;

(v) обучение персонала;

(vi) утверждение и контроль поставщиков материалов;

(vii) утверждение и контроль производителей, работающих по контракту, и других партнеров, связанных с правилами GMP;

(viii) определение условий хранения материалов, продукции и контроль их соблюдения;

(ix) хранение протоколов;

(x) контроль соответствия требованиям настоящего стандарта;

(xi) проведение инспекций, исследований и отборов проб с целью выявления факторов, способных повлиять на качество продукции

(xii) Участие в анализе процессов, качества продукции и системы обеспечения качества и поддержка постоянного совершенствования;

(xiii) Обеспечение своевременного и эффективного взаимодействия и совершенствования с целью улучшения показателей качества до необходимого уровня управления.

Обучение

2.10 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 влиять на качество продукции.

2.11 Помимо базового обучения по теории и практике системы обеспечения качества и требованиям настоящего стандарта (GMP) вновь принятые сотрудники должны пройти обучение, соответствующее их должностным обязанностям. Следует организовать периодическое обучение персонала и оценивать эффективность этого обучения на практике. Обучение следует проводить по программам, утвержденным руководителями производства или подразделения контроля качества. На предприятии должна храниться документация о проведении обучения.

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

2.13 Посетители и/или необученные сотрудники не должны, как правило, допускаться в зоны, связанные с производством и контролем качества. При необходимости, они должны предварительно пройти инструктаж по правилам личной гигиены, порядку переодевания и ношению специальной одежды. За этими лицами должен быть организован тщательный контроль.

2.14 При обучении следует подробно разъяснять принципы системы обеспечения качества и

меры по ее улучшению продукции для их полного усвоения и дальнейшего применения.

Гигиена персонала

2.15 На предприятии должны быть разработаны и внедрены инструкции по личной гигиене персонала с учетом особенностей конкретного производства. Инструкции должны устанавливать требования к состоянию здоровья сотрудников, соблюдению ими личной гигиены и правилам ношения одежды. Эти инструкции должны понимать и строго соблюдать все сотрудники, связанные с нахождением в производственных помещениях и помещениях контроля качества. Руководство предприятия несет ответственность за выполнение персоналом правил личной гигиены и организацию необходимого обучения.

2.16 Все лица, принимаемые на работу, должны пройти медицинский осмотр. На предприятии должны быть разработаны и внедрены инструкции с перечнем показателей состояния здоровья, которые могут оказать влияние на качество продукции и о которых должны знать работодателя. В случаях, связанных с производственной необходимостью или состоянием здоровья, сотрудники должны проходить повторный медицинский осмотр.

2.17 Лица с инфекционными заболеваниями и повреждениями на открытых участках тела не допускаются к производству лекарственных средств.

2.18 Одежда сотрудника, входящего в производственные помещения, должна соответствовать назначению этих помещений.

2.19 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. Как правило, не допускается любая деятельность, нарушающая установленные правила гигиены в производственных помещениях или других местах, которая может оказать отрицательное влияние на качество продукции.

2.20 Непосредственный контакт рук операторов с открытой продукцией или любыми деталями оборудования, контактирующими с продукцией, не допускается.

2.21 Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук.

2.22 Специальные требования, относящиеся к производству отдельных видов продукции, например, стерильных препаратов, приведены в приложениях к настоящему стандарту.

Консультанты

2.23 Консультанты должны иметь необходимое образование, подготовку и опыт или любую комбинацию их, чтобы оказывать консультации, для которых они приглашены. Следует сохранять документацию с указанием имен, адресов, квалификации и видов оказанных этими консультантами услуг.

3 Помещения и оборудование

Основные принципы

Место расположения, проект, строительство, монтаж, оснащение и обслуживание помещений и оборудования должны соответствовать характеру выполняемых работ. Планировочные решения помещений и конструкция оборудования должны минимизировать риск ошибок, предусматривать проведение эффективной уборки и обслуживания с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи и, в общем случае, любого фактора, ухудшающего качество продукции.

Помещения

Общие положения

3.1 Помещения должны быть расположены так, чтобы, в сочетании с другими факторами, риск загрязнения материалов и продукции был минимальным.

3.2 Текущее содержание помещения должно выполняться тщательно, при этом техническое обслуживание и ремонт не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции. Уборка и, где требуется дезинфекция, помещений должны проводиться в соответствии с подробными письменными инструкциями.

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

3.4 При проектировании и оснащении помещений должна быть обеспечена максимальная защита от проникания в них насекомых или животных.

3.5 В помещения не должны допускаться 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

3.6 Проектом и эксплуатацией производственных помещений должно быть предусмотрено недопущение перекрестных загрязнений любой продукции. Меры по предотвращению перекрестных загрязнений должны соответствовать степени риска. Для оценки и предотвращения риска следует использовать методы анализа рисков.

В зависимости от степени риска могут потребоваться отдельные помещения или оборудование для производственных операций и/или операций по упаковке, чтобы предотвратить риск, создаваемый некоторыми лекарственными средствами.

Отдельные помещения и оборудование для производства лекарственных средств, представляющих риск, когда:

- i. невозможно контролировать риск эксплуатационными и/или техническими средствами;
- ii. отсутствуют научные данные по токсикологической оценке, позволяющие оценивать риск (например, по аллергической реакции на высоко сенсibiliзирующие материалы, такие как бета лактамы) или
- iii. предельно допустимые значения остатков, полученные при токсикологической оценке, не могут быть удовлетворительно проверены аттестованными аналитическими методами.

Дальнейшие указания содержатся в разделе 5 и приложениях 2; 3; 4; 5 и 6.

3.7 Планировочные решения помещений, как правило, должны соответствовать логической последовательности производственных операций и обеспечивать выполнение требований к чистоте.

3.8 Планировочные решения 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.

3.9 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, а также, при необходимости, дезинфекции.

3.10 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.

3.11 Сливы для стоков (в канализацию) должны иметь необходимые размеры и быть оборудованы устройствами, предотвращающими обратный поток. Следует избегать применения открытых желобов. При необходимости они должны быть неглубокими для удобства очистки и дезинфекции.

3.12 В производственных зонах, в зависимости от выпускаемой продукции, выполняемых операций и наружной среды следует предусматривать эффективную систему вентиляции с обеспечением требуемой температуры и, при необходимости, влажности воздуха и его фильтрации.

3.13 Исходные материалы взвешивают, как правило, в специально оборудованных для этого помещениях.

3.14 Если выполнение работы сопровождается выделением пыли (например, при отборе проб, взвешивании, смешении, производственных операциях и упаковке сухих продуктов), то необходимо предусмотреть меры по предотвращению перекрестного загрязнения и проведению очистки.

3.15 При проектировании (в т. ч. разработке планировочных решений) помещений для упаковки лекарственных средств следует предусматривать специальные меры, предотвращающие перепутывание или перекрестное загрязнение материалов и продукции.

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

3.17 Внутрипроизводственный контроль может проводиться в зоне производства, если это не создает помех для технологического процесса.

Зоны складирования

3.18 Зоны складирования должны иметь достаточную вместимость для обеспечения надлежащего хранения различных категорий материалов и продукции (исходных и упаковочных материалов; промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции; продукции, находящейся в карантине; разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной продукции).

3.19 При проектировании и организации зон складирования следует предусматривать надлежащие условия хранения. Зоны складирования должны быть чистыми и сухими, в них должен быть обеспечен требуемый температурный режим. При необходимости следует обеспечивать специальные условия хранения (например, температура и влажность воздуха) и их контроль.

3.20 В зонах приема и выдачи материалов и продукции должна быть обеспечена их защита от неблагоприятного влияния окружающей среды. Проект зоны приемки должен предусматривать очистку упаковок с поступающими материалами перед их складированием.

3.21 Если режим карантина обеспечивается хранением продукции в отдельных зонах, то эти зоны должны быть четко обозначены. Доступ в них должен быть разрешен только лицам, имеющим

на это право. Любая другая система, заменяющая физическое разделение, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

3.22 Отбор проб исходных материалов, как правило, следует выполнять в отдельной зоне. При отборе проб в складской зоне должны быть приняты меры, предотвращающие прямое или перекрестное загрязнение.

3.23 Отклоненные, отозванные или возвращенные материалы и продукцию следует хранить в изолированных зонах.

3.24 Сильнодействующие вещества и препараты должны храниться в зонах с соблюдением мер безопасности и сохранности.

3.25 Хранение печатных материалов ввиду их ключевой роли в подтверждении идентичности лекарственных средств должно быть организовано с соблюдением мер безопасности и сохранности.

Зоны контроля качества

3.26 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.

3.27 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 документации.

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

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

Вспомогательные зоны

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

3.31 Помещения для переодевания, умывания и туалеты должны иметь удобный доступ и соответствовать численности персонала. Не допускается выход из туалетов непосредственно в производственные или складские зоны.

3.32 Участки по ремонту и техническому обслуживанию 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.

3.33 Помещения для содержания животных должны быть изолированы от остальных зон, иметь отдельный вход (для животных) и отдельные системы вентиляции.

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 мытья и очистки не должны быть источниками загрязнения, что следует учитывать при их выборе и использовании.

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

3.39 Технологическое оборудование не должно представлять собой какую-либо опасность для продукции. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, не должны вступать с ней в химическую реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции и, таким образом, представлять опасность.

3.40 Пределы измерения и точность весов и другого измерительного оборудования должна соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.

3.41 Периодичность калибровки (поверки) измерительных, регистрирующих, контрольных приборов и весов должна соответствовать требованиям инструкций и методик на эти приборы. Результаты калибровки (поверки) должны быть оформлены документально.

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

3.43 Трубопроводы для дистиллированной, деионизованной и других необходимых видов воды*

* К таким видам воды относятся вода очищенная, вода для инъекций и другие виды в соответствии с фармакопейными требованиями (прим. разработчика стандарта).

следует обрабатывать в соответствии с инструкциями, в которых указаны пределы микробного загрязнения и принимаемые меры в случае их превышения.

3.44 Неисправное оборудование следует удалять из зоны производства и контроля качества или, по крайней мере, обозначать соответствующим образом.

4 Документация

Общие положения

Правильно разработанная документация является важной частью системы обеспечения качества и основой работы в соответствии с правилами GMP. Различные виды документов и носителей информации должны быть полностью определены в системе обеспечения качества. Документация может быть представлена в различной форме, включая бумажные, электронные носители или фотографии. Основной целью системы документации должно быть, установление, управление, контроль всех видов деятельности, которые прямо или косвенно влияют на все стороны качества лекарственных средств. Система обеспечения качества должна включать достаточно подробные инструкции, чтобы достичь одинакового понимания требований, удовлетворительного протоколирования выполнения различных процессов и оценки любых наблюдений, что позволяет показать в последующем выполнение требований.

Существует два основных вида документов, используемых в обеспечении и документальном подтверждении выполнения требований GMP: инструкции (указания, требования) и протоколы (отчеты). Для каждого вида документов должны выполняться требования ведения документации.

Документация должна быть точной, полной, доступной и четкой. Выполнение этих условий следует контролировать. Инструкции должны не содержать ошибок и быть в письменной форме. Термин «письменный» означает «записанный» или находящийся на носителе информации, с которого данные могут быть представлены в читаемой человеком форме.

Виды документов, требуемые правилами GMP

Сайт мастер файл, информация о предприятии (Site Master File): Документ, содержащий описание данных о предприятии, имеющих отношение к GMP.

Документы, содержащие указания и требования:

спецификация (specification): Документ, содержащий подробные требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве; является основой для оценки качества;

промышленный регламент, технологическая инструкция и инструкции по упаковке и контролю (manufacturing formulae, processing, packaging and testing instructions): Документы, определяющие все используемые исходные материалы, оборудование и компьютерные системы (если предусмотрены) и содержащие требования ко всем инструкциям по производству, упаковке, отбору проб и контролю. Должны быть заданы требования к внутрипроизводственному контролю и аналитическим технологиям в процессе, если предусмотрено, совместно с критериями приемлемости;

инструкция, методика (procedure, standard operating procedures, SOP): Документ, содержащий указания по выполнению отдельных видов операций**;

техническое соглашение (technical agreement): документ, отражающий соглашение между заказчиком и исполнителем при работе по контрактам;

Протоколы и отчеты:

Протокол (Record): Документ, подтверждающий выполнение действия и показывающий соответствие инструкциям, например, работы, события, исследований, а для протоколов серии - историю каждой серии продукции, включая ее реализацию. Протокол включает первичные данные, которые должны использоваться для получения других данных. Субъекты, работающие в поднадзорной сфере и оформляющие протоколы в электронной форме, должны определить, какие документы следует использовать в качестве первичных.

Паспорт анализа (Certificate of Analysis): документ, содержащий итог результатов контроля образцов продукции или материалов¹ совместно с оценкой соответствия спецификации.

Отчет (report): Документ о выполнении какой-либо работы, проекта или исследований совместно с их результатами, выводами и рекомендациями.

** В оригинале правил GMP ЕС используется термин «protocol»: документ, содержащих указания по выполнению отдельных операций и оформлению их выполнения. В английском тексте тот термин является синонимом термина «инструкция». В русском языке термин «протокол» имеет другое значение (прим. разработчика стандарта).

¹ Аналитический отчет может быть основан целиком или частично на данных, полученных в реальном времени (выводы или отчеты об отклонениях) при использовании технологии анализа данных в процессе (PAT), параметрах или при измерениях согласно регистрационному досье.

Разработка и контроль документации

4.1 Следует разработать все типы документов и обеспечить их выполнение. Установленные требования распространяются на все виды документов на носителях информации. Следует понимать работу сложных систем, оформить их документально, аттестовать (испытать) и организовать необходимый контроль. Многие документы (инструкции/или протоколы) могут существовать в гибридной форме, т.е. некоторые элементы могут быть электронной, а другие в бумажной форме. Следует определить взаимосвязь и методы контроля оригиналов документов, официальных копий, протоколов и порядка обращения данных как для гибридных, так и для однородных систем. Следует ввести порядок контроля документов в электронной форме, таких как шаблоны, формы и оригиналы документов. Следует ввести порядок контроля для обеспечения целостности протоколов в течение всего срока хранения.

4.2 Следует тщательно выполнять разработку, оформления, пересмотра, и выдачи документов. Они должны соответствовать требованиям, установленным в спецификации на продукцию, его регистрационном досье, а также в других документах, подаваемых для получения лицензии на производство. Снятие копий с оригиналов документов должно исключать появление ошибок.

4.3 Документы, содержащие указания, должны быть подписаны и утверждены лицами, имеющими право подписи с указанием даты. Документы не должны допускать двусмысленного толкования и должны иметь собственные обозначения. Следует указывать срок действия документа.

4.4. Документы, содержащие указания, должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту его проверки. Язык и стиль документов должен соответствовать их назначению. Инструкции и методики должны быть написаны в императивном, указывающем стиле.

4.5 Документы, входящие в систему качества, следует регулярно пересматривать и актуализировать.

4.6 Не рекомендуется оформление документов в рукописном виде, но при необходимости вносить данные вручную следует предусматривать достаточно свободного места.

Правила ведения документации

4.7 Вносить данные в документ от руки следует четким, разборчивым почерком так, чтобы их нельзя было удалить.

4.8 Протоколы следует оформлять одновременно с выполнением соответствующих действий таким образом, чтобы можно было проследить все основные операции при производстве лекарственных средств.

4.9 При внесении изменений в документы следует проставлять дату внесения изменения и подпись лица, внесшего это изменение. Внесенные изменения не должны создавать затруднений для восприятия исходного текста. При необходимости следует указать причину внесения изменений.

Хранение документов

4.10 Следует четко указывать, к какой производственной деятельности относится данный протокол и где он хранится. Сохранность и целостность протоколов должны быть обеспечены в течение всего срока хранения и, при необходимости, аттестованы.

4.11 Специальные требования предъявляются к документации на серию продукции, которую следует хранить не менее одного года со дня окончания срока годности серии или пяти лет после выпуска серии, в зависимости от того, какой из сроков заканчивается позже. Для лекарственных средств, предназначенных для исследований, документация на серию следует хранить не менее пяти лет после окончания или формального прекращения последнего клинического исследования, в котором эта серия использовалась. Другие требования к хранению документации могут содержаться в законодательстве, относящемся к специфическим видам продукции (например, к новейшим терапевтическим лекарственным средствам) и указываться более длительные сроки хранения отдельных документов.

4.12 Следует установить сроки хранения всех видов документации в зависимости от деятельности, к которой она относится. Критическую документацию, включая первичные данные (например, относящуюся к аттестации или стабильности)), которая выполнена в соответствии со свидетельством о регистрации, следует хранить в течение всего срока действия этого свидетельства. Может быть допущено изъятие некоторых документов (например, первичных данных из отчетов по аттестации или отчетов об исследовании стабильности), если получены новые данные в полном объеме. Это следует обосновать с учетом требований к хранению документации на серию продукции; например, первичные данные для процессов аттестации следует хранить не менее срока хранения протоколов всех серий, которые выпущены на основе этих процессов аттестации.

Ниже приводятся примеры требуемых документов. Система обеспечения качества должна включать описание всех документов, требуемых для обеспечения качества и безопасности пациента.

Спецификации

4.13 Следует разработать и утвердить спецификации на исходные, упаковочные материалы и готовую продукцию с указанием даты.

Спецификации на исходные и упаковочные материалы

4.11 Спецификации на исходные материалы, первичную упаковку или печатные материалы должны включать в себя следующие данные, где применимо:

а) описание материалов, в т. ч.:

- наименование и внутризаводской код;

- ссылку на фармакопейную статью или другую нормативную документацию (при ее наличии);

- наименование утвержденных поставщиков и, по возможности, первичного производителя материалов;

- образец печатных материалов;

б) методики отбора проб и проведения испытаний или ссылки на соответствующие методики;

с) количественные и качественные характеристики с указанием допустимых предельных значений;

д) условия хранения и меры предосторожности;

т) максимальный срок хранения до повторного контроля.

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию

4.15 Спецификации на промежуточную и нерасфасованную готовую продукцию должны быть в наличии для критических стадий или при ее приобретении или отгрузке. Эти спецификации должны быть аналогичны спецификациям на исходные материалы или готовую продукцию в зависимости от их вида.

Спецификации на готовую продукцию

4.16 Спецификации на готовую продукцию должны включать в себя следующие данные:

а) наименование продукции и код (при необходимости);

б) состав лекарственного средства или ссылку на соответствующий документ;

с) описание лекарственной формы и данные об упаковке;

д) методики отбора проб и проведения испытаний (или ссылки на них);

е) количественные и качественные характеристики с указанием допустимых предельных значений;

ф) условия хранения и особые меры предосторожности при обращении с лекарственным средством (при необходимости);

г) срок годности.

Промышленный регламент и технологические инструкции

Для каждого вида продукции и размера серии должны быть разработаны и утверждены промышленный регламент и технологические инструкции

4.17 Промышленный регламент должен включать в себя:

а) наименование продукции и код в соответствии со спецификацией;

б) описание лекарственной формы, ее дозировки и размер серии;

с) перечень всех исходных материалов с точным наименованием и указанием их количества; указание на все вещества, которые могут преобразовываться в ходе технологического процесса;

д) ожидаемый выход готовой продукции с указанием допустимых пределов и выход промежуточных продуктов (при необходимости).

4.18 Технологические инструкции включают в себя:

а) данные о месте нахождения производства и основном оборудовании;

б) инструкции по подготовке основного (критического) оборудования (например, по очистке, сборке, калибровке (поверке), стерилизации) или ссылки на них;

с) указание на проверку оборудования и рабочих мест на предмет отсутствия остатков предыдущей продукции, документов или материалов, не требующихся в данном процессе, проверку чистоты и готовности к работе;

д) подробное поэтапное описание технологического процесса (например, по контролю материалов, предварительной обработке, последовательности внесения материалов, времени перемешивания, температуре и т.д.);

е) описание всех видов внутрипроизводственного контроля с указанием допустимых пределов;

ф) условия хранения нерасфасованной продукции (в т. ч. требования к упаковке и маркировке) и специальные условия хранения (при необходимости);

г) специальные меры предосторожности.

Инструкции по упаковке

4.19 Для каждого вида продукции, размера и вида упаковки должны быть разработаны и утверждены инструкции по упаковке, которые включают в себя или содержат ссылку на:

- a) наименование продукции, включая номер серии нерасфасованной или готовой продукции;
- b) описание ее лекарственной формы и дозировки (при необходимости);
- c) количество продукта в окончательной упаковке, выраженное в единицах измерения (штуках, единицах массы или объема);
- d) перечень всех упаковочных материалов, в т. ч. количество, размер и тип упаковочного материала с указанием кода или номера в соответствии с их спецификацией;
- e) образец или копию соответствующего печатного упаковочного материала (при необходимости) и образцы с указанием места нанесения номера серии и срока годности продукта;
- f) указание на проверку оборудования и рабочих мест на предмет отсутствия остатков предыдущей продукции, документов или материалов, не требующихся в данных операциях по упаковке (очистку линии), проверку чистоты и готовности к работе;
- g) специальные меры предосторожности, в т. ч. тщательную проверку оборудования и зоны упаковки, гарантирующие чистоту упаковочной линии перед началом работы;
- h) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;
- i) подробное описание проведения внутрипроизводственного контроля, в т. ч. порядок отбора проб и указание допустимых пределов.

Протоколы на серию продукции

4.20 На каждую серию продукции должен быть составлен и храниться протокол (протокол на серию продукции). Он должен основываться на соответствующих требованиях действующих промышленных регламентов и технологических инструкций. Протокол на серию продукции должен включать в себя следующие данные:

- a) наименование продукта и номер серии;
- b) дату и время начала и окончания основных промежуточных этапов и завершения технологического процесса;
- c) фамилию и инициалы сотрудника, ответственного за выполнение каждой производственной стадии, фамилию и инициалы лица, проверяющего выполнение (где это применимо)*;
- d) номер серии и/или номер анализа, а также фактическое количество взвешенных исходных материалов, в т. ч. номер серии и количество добавленных регенерированных или переработанных материалов;
- e) основные технологические операции или действия, а также основное оборудование;
- f) протоколы внутрипроизводственного контроля с указанием исполнителей и полученных результатов;
- g) выход продукции, полученной на основных производственных стадиях;
- h) подробное описание любых отклонений от промышленного регламента и технологических инструкций, подписанное ответственным лицом;
- i) утверждение протокола лицом, ответственным за производство.

Примечание – Если предусмотрены непрерывный контроль и регулирование аттестованного процесса, то формируемые автоматически протоколы могут быть сокращены до сводных данных о соответствии и отклонениях от спецификаций.

Протоколы на упаковку серии продукции

4.21 Для каждой серии продукции должен быть составлен протокол на упаковку, который следует хранить в установленном порядке. Протокол должен соответствовать требованиям действующих инструкций по упаковке продукции. Протокол на упаковку серии продукции должен включать в себя следующие данные:

- a) наименование продукта и номер серии;
- b) дату(ы) и время операций по упаковке;
- c) фамилии и инициалы упаковщиков, выполнивших различные стадии упаковки, фамилию и инициалы лица, проверившего выполнение этих операций, где это применимо;
- d) протоколы проверки соответствия упаковки требованиям инструкций по упаковке, в т. ч. результаты внутрипроизводственного контроля;
- e) подробные данные о выполнении операций по упаковке, в т. ч. ссылки на используемое оборудование и упаковочные линии;
- f) образцы печатных материалов, в т. ч. образцы с обозначением номера серии, срока годности и любого лишнего печатного материала, везде, где это возможно;
- g) подробное описание любых отклонений от инструкций по упаковке и необычных событий и подписанное разрешение на каждое отклонение;
- h) количество и наименования или коды всех выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад печатных материалов и нерасфасованной продукции и количество получен-

* В предыдущей редакции правил GMP ЕС в данном пункте в качестве примера операций, требующих контроля вторым лицом, было указано взвешивание (прим. разработчика стандарта).

ной готовой продукции для составления общего баланса. Эта информация может не указываться при наличии строго электронного контроля процесса упаковки;

i) утверждение протокола лицом, ответственным за упаковку.

Инструкции и протоколы

Приемка

4.22 Приемку каждой серии каждого вида поставляемых исходных материалов (включая нерасфасованную, промежуточную и готовую продукцию), первичных и вторичных упаковочных материалов и печатных материалов следует проводить в соответствии с письменной инструкцией. По результатам приемки должен быть оформлен протокол.

4.23 Протоколы приемки должны включать в себя следующие данные:

- a) наименование материала по накладной и обозначение на упаковке;
- b) внутривзаводское наименование или код материала (если они отличаются от указанных в перечислении a));
- c) дату приемки;
- d) наименования поставщика и производителя;
- e) номер серии производителя или ссылочный номер;
- f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковки;
- g) номер серии, присвоенный после приемки;
- h) замечания, относящиеся к предмету (например, о состоянии упаковки)*.

4.24 На предприятии должны быть письменные инструкции по внутривзаводской маркировке, карантину и хранению исходных, упаковочных и других материалов, исходя их потребности.

Отбор проб

4.25 На предприятии должны быть письменные инструкции по отбору проб должны быть указаны методы отбора проб и оборудование, количество отбираемых материалов и меры предосторожности, исключающие загрязнение или ухудшение качества продукции.

Проведение испытаний

4.26 На предприятии должны быть письменные методики испытаний материалов и продукции на различных этапах производства с указанием используемых методов и оборудования. Результаты испытаний оформляются в виде протокола.

Прочее

4.27 На предприятии должны быть письменные инструкции по выпуску и отклонению материалов и продукции, в особенности регламентирующие выдачу уполномоченным лицом разрешений на выпуск продукции для реализации. Должна действовать система, указывающая на специфические наблюдения или любые изменения критических данных.

4.28 Документацию на реализацию каждой серии продукции следует хранить для обеспечения (при необходимости) возможности ее оперативного отзыва в случае необходимости.

4.29 На предприятии должны быть письменные инструкции, протоколы и отчеты на следующее:

- аттестацию (испытания процессов, оборудования и систем;
- монтаж и калибровку (поверку) оборудования;
- передачу технологий;
- техническое обслуживание, очистку и дезинфекцию;
- обучение персонала по GMP и техническим предметам, одежде, соблюдение правил личной гигиены и порядка контроля эффективности обучения, с листами с подписями;
- контроль окружающей среды;
- борьбу с паразитами, насекомыми и другими животными;
- рекламации;
- отзывы продукции;
- возвраты продукции;
- контроль изменений;
- расследование отклонений и несоответствий;
- результаты внутренних аудитов и аудитов на соответствие GMP;
- результаты аудитов поставщиков.

4.30 На предприятии должны быть по эксплуатации основного производственного и контрольно-аналитического оборудования.

4.31 Для основного или критического производственного, контроль-аналитического оборудования и производственных зон следует вести журналы с перечислением в хронологической последовательности выполняемых в них работ, калибровке (поверке), обслуживанию, очистке или ремонту, в т. ч. с ука-

* в предыдущей редакции правил GMP ЕС в данном пункте, подпункт h), в качестве примера замечаний указывалось состояние упаковки (прим. разработчика стандарта).

занием дат, фамилий и инициалов, а также подписей лиц, проводивших эти операции.

4.32 Следует вести ведомость всех документов системы обеспечения качества.

5 Производство

Основные принципы

Для получения продукции требуемого качества технологические операции следует выполнять согласно промышленному регламенту и соответствующим инструкциям, требованиям настоящего стандарта, нормативных документов и требованиям, установленным при регистрации лекарственного средства.

Общие положения

5.1 Производственный процесс и его контроль должны осуществляться 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 об этом 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 Приемку промежуточной и нерасфасованной продукции проводят в соответствии с правилами, действующими для исходных материалов.

5.7 Все материалы и продукцию следует хранить в соответствующих условиях, установленных 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 (выпуска) 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 sensibiliziruyushimi 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, предназначенного для транспортирования продукции из одной зоны в другую.

5.15 Отклонение от инструкций не допускается. 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.

Предотвращение перекрестного загрязнения при производстве

5.17 Как правило, в помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств, не допускается изготовление продукции немедицинского назначения, но при наличии обоснования, может быть разрешено, если приняты меры, предотвращающие перекрестные загрязнения с лекарственными средствами, указанными ниже и в главе 3. Не допускается производство и/или хранение технических ядов, таких как пестициды (кроме используемых в производстве лекарст-

венных средств) гербицидов в зонах для производства и/или хранения лекарственных средств.

5.18 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, генные материалов или организмов из активных субстанций, других, чем исходные материалы и продукция в процессах и от остаточных загрязнений на оборудовании и одежде людей. Степень риска зависит от типа загрязнения и продукта, подверженного загрязнению. Наиболее серьезными считаются перекрестные загрязнения продукции, вводимой путем инъекции или в течение длительного времени. Однако загрязнение любой продукции представляет риск для безопасности пациента в зависимости от природы и количества загрязнений.

5.19 Перекрестные загрязнения следует предупреждать на стадии проектирования помещений и оборудования согласно главе 3. При этом следует должным образом разработать технологический процесс и предусмотреть все необходимые технические и организационные меры, включая эффективные и воспроизводимые процессы очистки для предупреждения перекрестных загрязнений.

5.20 Для оценки и контроля риска загрязнений в производстве лекарственных средств следует применять анализ рисков, который включает в себя оценку активности и токсичности. Следует также принять во внимание проектные решения и конструкцию оборудования, порядок эксплуатации, потоки (маршруты движения) персонала и материалов, микробиологические показатели, физико-химические характеристики активных субстанций, характеристики технологического процесса, процессов очистки и возможности аналитических методов по обнаружению остатков при их предельных величинах, установленных при анализе продукции. Результаты анализа рисков служат основой для принятия решения о необходимости и масштаба специализации помещений и оборудования для производства продукта или группы продуктов. К этому может относиться специализация частей оборудования, вступающих в контакт с продуктом, или специализация всего производства. Может быть предусмотрено выполнение производственных операций в разделенных (выделенных) зонах в пределах одного многономенклатурного производства, при наличии обоснования.

5.21 На основе анализа рисков следует принять решения о технических и организационных мерах по предупреждению перекрестных загрязнений. Эти меры могут включать, но не ограничиваться следующим:

Технические меры

- (i) Специализированные производственные помещения и оборудование;
- (ii) Выделенные производственные зоны с отдельным технологическим оборудованием и отдельными системами отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха. Может оказаться целесообразным изолировать отдельные системы от используемых в других зонах;
- (iii) Проектирование производственных процессов, помещений и оборудования с условием сведения к минимуму возможности перекрестных загрязнений при производстве, техническом обслуживании и очистке;
- (iv) Использование «закрытых систем» в производстве и передаче материалов (продукции) между единицами оборудования;
- (v) Использование систем с физическими барьерами, включая изоляторы;
- (vi) Удаление пыли из зон вблизи источника загрязнений за счет местных вытяжек;
- (vii) Специализация оборудования, частей, контактирующих с продуктом или специализация отдельных трудно поддающихся очистке частей (например, фильтров), специализация инструментов для обслуживания;
- (viii) Использование одноразовых технологий;
- (ix) Использование оборудования, конструкция которого предусматривает легкость очистки;
- (x) Организация воздушных шлюзов и каскадов с перепадам давления для ограничения распространения загрязнений за пределы определенных зон;
- (xi) Сведение к минимуму риска загрязнений, вызываемых рециркуляцией воздуха, поступлением не подготовленного или недостаточно подготовленного воздуха;
- (xii) Использование автоматических систем очистки на месте с подтвержденной эффективностью;
- (xiii) В обычных зонах для мойки разделение зон мойки, сушки и хранения оборудования.

Организационные меры

- (i) Специализация целых производств (помещений и оборудования) или выделение зон с разделением циклов производства во времени уборкой (очисткой) процессы которой аттестованы;
- (ii) Хранение специальной защитной одежды в пределах зон производства продукции с высоким риском перекрестного загрязнения;
- (iii) Проверка чистоты после каждого цикла производства, которая должна подтверждать эффективность принятых на основе анализа рисков мер по защите продукции с повышенным риском;
- (iv) В зависимости от риска загрязнений проверка чистоты поверхностей, не контактирующих с продуктом после их обработки, текущий контроль чистоты воздуха в производственных зонах и/или примыкающих зонах для подтверждения эффективности мер против аэрозольных загрязнений или

механического переноса загрязнений;

(v) Специальные меры по удалению отходов, загрязненной воды после мойки загрязненной одежды;

(vi) Регистрация проливов, случайных событий или отклонений от документации;

(vii) Разработка процессов очистки для помещений и оборудования так, чтобы сами эти процессы не приводили к перекрестным загрязнениям;

(viii) Разработка форм подробных протоколов процессов очистки для подтверждения завершения очистки в соответствии с утвержденными инструкциями и использование статусных этикеток, обозначающих проведение очистки, а оборудования и в производственных зонах;

(ix) Использование общих зон для мытья циклами;

(x) Контроль за поведением персонала для подтверждения эффективности обучения и соответствия инструкциям.

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

Аттестация (испытания)

5.23 Аттестация (испытания) направлена на повышение эффективности работы и проводится в соответствии с утвержденными методиками. Ее результаты должны быть оформлены документально.

5.24 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.

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

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

Исходные материалы

5.27 Выбор, аттестация, утверждение и контроль поставщиков исходных материалов, так же как закупка и приемка материалов должны оформляться документально и входить составной частью в фармацевтическую систему качества. Степень контроля должна соответствовать риску, связанному с конкретными материалами, учитывая их происхождение, процесс производства, сложность цепи поставки и конечное использование, для которого материал вводится в лекарственное средство. Следует учитывать дополнительные данные о каждом поставщике и утверждении материалов. Занимающийся этим персонал должен иметь текущую информацию о поставщиках, цепи поставки и связанных с ними рисках. Исходные материалы следует закупать непосредственно у производителя, где это возможно.

5.28 Требования к качеству исходных материалов, установленные производителем* должны быть рассмотрены и согласованы поставщиком. Необходимые вопросы, связанные с производством и контролем исходных материалов, в т. ч. работа с ними, маркировка, упаковка, и реализация, порядок предъявления рекламаций, отзывов и отклонений, должны быть оформлены документально в соглашении о качестве или в спецификации.

5.29 Для утверждения поставщиков активных субстанций и вспомогательных веществ и их контроля необходимо выполнить следующие требования:

Активные субстанции

Цепь поставки должна быть прослеживаемой. Следует оценить и периодически проверять риски в последовательности от активной субстанции до готового лекарственного средства. Следует принять необходимые меры по снижению рисков для активных субстанций.

Следует вести и хранить документацию о цепи поставки и ее прослеживаемости для каждой активной субстанции (включая исходные материалы для субстанции).

Следует проводить аудит производителей и поставщиков активных субстанций для подтверждения их соответствия требованиям правилам производства лекарственных средств (GMP) и правилам обращения лекарственных средств в сетях оптовой торговли (GDP). Держатель свидетельства о регистрации должен проверять это соответствие сам или с привлечением субъекта, действующего по его поручению согласно контракту. Для ветеринарных лекарственных средств аудит следует проводить на основе анализа рисков.

Аудит должен быть достаточной продолжительности и объема, чтобы дать полную и ясную оценку соответствия требованиям GMP. При его проведении следует оценить возможность перекре-

* лекарственного средства (прим. разработчика стандарта).

стного загрязнения одних материалов другими на данной площадке. Отчет об аудите должен полностью отражать, что было сделано и обнаружено во время аудита с четким указанием всех отклонений. Следует предпринять все предупреждающие и корректирующие действия.

Сроки следующих аудитов следует определять на основе анализа рисков для процесса исходя из поддержания постоянного соответствия утвержденной цепи поставок установленным требованиям.

Вспомогательные вещества

Следует контролировать вспомогательные вещества и их производителей на основе результатов формализованного анализа рисков*.

5.30 В каждой поставке исходных материалов следует проверять целостность тары, упаковки и средств контроля вскрытия, при необходимости, на соответствие накладной, заказу, маркировке поставщика и утвержденной спецификации производителя и поставщика, согласованной производителем лекарственного средства. Результаты контроля каждой приемки следует оформлять документально.

5.31 Если поступившие материалы состоят из нескольких серий, то каждую серию следует рассматривать как независимую в отношении отбора проб, проведения испытаний и получения разрешения на использование.

5.32 Исходные материалы, находящиеся на складе, должны быть маркированы соответствующим образом (5.13). Маркировка должна содержать, как минимум, следующую информацию:

- обозначение исходного продукта и внутризаводской код;
- номер серии, присвоенный при приемке;
- статус материала (например, «Карантин», «Испытания», «Разрешено», «Отклонено» и т.п.);
- срок годности или дату, после которой необходимо проведение повторного контроля.

Если складское хозяйство полностью оснащено компьютерами, указывать всю эту информацию в маркировке необязательно.

5.33 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 (раздел 6).

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

5.35 Производители готовых лекарственных средств несут ответственность за испытания исходных материалов² согласно регистрационному досье. Они могут использовать частично или полностью результаты испытаний производителей исходных материалов, но обязаны, как минимум, проводить тест на идентичность³ каждой серии в соответствии с приложением 8.

5.36 При выполнении испытаний по контракту следует обосновать их допустимость с документальным оформлением, отразив выполнение следующих требований:

(i) Особое внимание следует уделить контролю процесса поставки (транспортированию, оптовой торговле, хранению и отгрузке), в котором должны сохраняться характеристики качества исходных материалов и результаты контроля остаются действительными для поставляемого материала;

(ii) Производитель лекарственного средства должен проводить аудиты самостоятельно или с помощью третьей стороны с определенными интервалами времени, основываясь на данных о риске у организаций, проводящих испытания исходных материалов (включая отбор проб), чтобы подтвердить выполнение требований GMP, спецификаций и методов испытаний, приведенных в регистрационном досье;

(iii) Паспорт анализа, выполненного производителем или поставщиком исходного материала должен быть подписан лицом, имеющим на то право, достаточную квалификацию и опыт. Подпись удостоверяет, что каждая серия проверена на соответствие согласованной спецификации на продукт, если только это подтверждение на выполняется отдельно;

(iv) Производитель лекарственного средства должен иметь опыт работы с производителем исходного материала (включая работу через поставщика), включая оценку ранее полученных серий и истории соответствия до принятия решения о сокращении испытаний на своем производстве. Следует учитывать любые изменения в производстве и методах испытаний;

(v) Производитель лекарственного средства должен также выполнять испытания полностью (сам или с помощью согласованной лаборатории, работающей по контракту) через определенные интервалы времени, основываясь на анализе рисков и сравнении с результатами, приведенными в паспорте анализа от производителя, чтобы проверить достоверность этих результатов. Если будут обнаружены расхождения, то нужно провести расследование и принять необходимые меры. В этом случае признание паспорта анализа от производителя материала или поставщика должно быть прекращено до выполнения этих мер.

* В оригинале правил GMP EC "Guidelines on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate Good Manufacturing Practice for excipients of medicinal products for human use" (прим. Разработчика стандарта).

² Аналогичный подход следует применять к упаковочным материалам согласно п. 5.45.

³ Тест на идентичность исходных материалов следует проводить в соответствии с методами и спецификациями в свидетельстве о регистрации (досье).

5.37 Исходные материалы должны выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с письменной инструкцией, при этом должны взвешиваться только требуемые материалы и выполняться требования к точности взвешивания и отмеривания материалов в чистую и маркированную тару.

5.38 Следует проводить независимую проверку каждого выданного вещества, его массы и объема с документальным оформлением.

5.39 Материалы, полученные для каждой серии, следует хранить в одном месте, которое должно быть четко обозначено.

Промежуточная и нерасфасованная продукция

5.40 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.

5.41 Промежуточную и нерасфасованную продукцию следует хранить в надлежащих условиях.

5.42 Критические процессы должны быть аттестованы (5.23–5.26).

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

5.44 Следует регистрировать и расследовать все факты существенного отклонения выхода (количества) продукции от ожидаемого.

Упаковочные материалы

5.45 Выбор, аттестация, утверждение и контроль поставщиков первичных упаковочных и печатных материалов выполняется аналогично исходным материалам.

5.46 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.

5.47 Каждой поставке или серии первичных упаковочных или печатных материалов должен быть присвоен номер или отличительный знак.

5.48 Просроченные или непригодные к использованию первичные упаковочные или печатные материалы должны быть уничтожены с оформлением протокола.

Операции по упаковке

5.49 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.

5.50 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 использующихся в текущем процессе. Очистка линии упаковки продукции должна проводиться по специальным инструкциям.

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

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

5.53 Первичные упаковочные материалы перед началом операции наполнения должны быть чистыми. Особое внимание следует обратить на удаление любых загрязняющих веществ (осколков стекла, металлических частиц и пр.).

5.54 После наполнения и укупоривания продукции ее маркировку следует выполнять как можно быстрее. Если это невозможно, то следует принять необходимые меры, предотвращающие перепутывание продукции или ошибочную маркировку.

5.55 Правильность выполнения любых печатных операций (например, нанесения кодов или срока годности) при упаковке и после нее следует тщательно контролировать и оформлять документально. Особое внимание следует уделять ручной маркировке, которую следует повторно контролировать через определенные интервалы времени.

5.56 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.

5.57 Следует контролировать правильность работы электронных считывателей кодов, счетчиков этикеток и других подобных устройств.

5.58 Маркировка упаковочных материалов, нанесенная с помощью печати или методом тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к воздействию света (выгоранию) и удалению.

5.59 При контроле процесса упаковки продукции на линии следует проверять, как минимум, следующее:

- (i) общий вид упаковки;
- (ii) комплектность упаковки;
- (iii) правильность использования упаковочных материалов для данной продукции;
- (iv) правильность нанесения печатных надписей;
- (v) правильность работы устройств контроля на линии.

Не допускается возврат образцов продукции, отобранных с упаковочной линии, повторно на линию.

5.60 Если при упаковке продукции возникли непредвиденные обстоятельства, она может быть возвращена в процесс только после специальной проверки, проведения расследования и с разрешения лица, имеющего соответствующие полномочия. Указанные действия должны быть оформлены в виде протоколов, которые следует хранить в установленном порядке.

5.61 При существенном или необычном расхождении, установленном при сопоставлении количества нерасфасованной продукции, печатных упаковочных материалов и количества единиц полученной готовой продукции, следует провести расследование и установить причину этого расхождения до получения разрешения на реализацию данной продукции.

5.62 После завершения операций по упаковке любые оставшиеся упаковочные материалы с нанесенным на них номером серии должны быть уничтожены с последующим составлением протокола. Возврат на склад немаркированных упаковочных материалов следует производить в соответствии с утвержденной инструкцией.

Готовая продукция

5.63 До выдачи разрешения на реализацию готовая продукция должна содержаться в карантине в условиях, установленных производителем.

5.64 Порядок оценки качества готовой продукции и требования к документации, необходимые для получения разрешения на реализацию, приведены в разделе 6.

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

Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы

5.66 Отклоненные материалы и продукция должны иметь четкую маркировку и храниться отдельно в зонах с ограниченным доступом. Они подлежат возврату поставщику, переработке (если это допустимо) или уничтожению. Любые выполненные действия должны быть документально оформлены и утверждены лицами, имеющими соответствующие полномочия.

5.67 Переработка отклоненной продукции допускается в исключительных случаях при условии отсутствия ухудшения качества готовой продукции и выполнения всех требований спецификаций и выполнении всех требований утвержденной инструкции, после оценки связанных с этим рисков. Переработка должна быть оформлена протоколом.

5.68 Повторное использование всей (или части) ранее произведенной серии продукции требуемого качества путем объединения ее с другой серией той же продукции на определенном этапе производства допускается только после получения предварительного разрешения, подписанного ответственными лицами. Повторное использование продукции допускается только после оценки возможного риска (в т. ч. его влияния на срок годности серии) по утвержденной инструкции с оформлением протокола.

5.69 Необходимость дополнительного контроля готовой продукции, прошедшей переработку, или продукции, в которую была включена ранее изготовленная продукция, определяет отдел контроля качества.

5.70 Возвращенная с рынка продукция, над которой был утрачен контроль со стороны производителя, должна быть уничтожена, если не подтверждено соответствие ее качества установленным требованиям. Решение о повторной продаже, перемаркировке или повторном использовании в последующей серии может быть принято только после специального анализа, проведенного отделом контроля качества в соответствии с письменной инструкцией. При этом необходимо учитывать характер продукции, ее предысторию и состояние, соблюдение специальных условий хранения и время, прошедшее с даты выпуска. При любых сомнениях в отношении качества продукции не допускается ее повторное использование или повторный выпуск, но допускается ее химическая переработка с целью регенерации активных ингредиентов. Все выполняемые действия должны быть оформлены документально.

Прекращение выпуска продукции из-за ограничений в производстве

5.71 Производитель должен сообщить держателю регистрационного досье о любых затруднениях в процессе производства, которые могут привести к ограничениям на поставку. Это должно быть сделано своевременно, чтобы держатель регистрационного досье мог известить надзорные органы об ограничениях поставки в соответствии с установленными требованиями.

6 Контроль качества

Основные принципы

Данный раздел следует применять совместно со всеми относящимися к данному предмету правил GMP.

Контроль качества включает в себя отбор проб, спецификации и проведение испытаний и проверок, организацию работы, документирование и выдачу разрешений на реализацию так, чтобы были проведены все необходимые испытания и проверки и не допустить к использованию или реализации для продажи или снабжения до подтверждения их качества. Деятельность по контролю качества не ограничивается только работой лабораторий, а включает в себя также проведение исследований, проверок и участие в принятии любых решений, касающихся качества продукции. Основопологающим принципом контроля качества является его независимость от производственных подразделений.

Общие положения

6.1 На каждом предприятии-изготовителе 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 (испытаниям), внедрению всех инструкций (методик) по контролю качества; хранению контрольных и/или архивных образцов материалов и продукции, если предусмотрено; контролю правильности маркировки упаковок с материалами и продукцией; контролю стабильности продукции; участие 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 анализов.

Организация работы контрольных лабораторий

6.5 Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны соответствовать общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества (раздел 3). Как правило, не следует перемещать лабораторное оборудование между зонами с высоким риском случайного перекрестного загрязнения. Это особенно относится к микробиологическим лабораториям, при организации которых риск перекрестного загрязнения должен быть сведен к минимуму.

6.6 Персонал, помещения и оборудование лабораторий должны соответствовать виду и объему производства. В отдельных случаях допускается использование сторонних лабораторий при условии выполнения ими требований, изложенных в разделе 7, и внесения соответствующих записей в протоколы контроля качества.

Документация

6.7 Документация контрольных лабораторий должна соответствовать требованиям, изложенным в разделе 4. К документации по контролю качества относятся:

- (i) Спецификации;
- (ii) Методики отбора проб, испытаний, ведения протоколов (в т. ч. аналитические операционные листы и/или лабораторные журналы) и проведению проверок;
- (iii) Методики и протоколы проведения калибровки (поверки) приборов, инструкции и журналы технического обслуживания оборудования;
- (iv) Инструкции по расследованию случаев выхода за пределы спецификаций или за пределы тенденций;
- (v) Аналитические отчеты и/или паспорта анализов;

- (vi) Результаты контроля сред (воздуха, воды и других сред);
 - (vii) Протоколы аттестации (испытаний) аналитических методов, при необходимости.
- Эта информация всегда должна быть готова к представлению в отдел контроля качества.

6.8 Документация по контролю качества, относящаяся к протоколам серий продукции, должна храниться в соответствии с требованиями раздела 4).

6.9 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. Случаи выхода за пределы спецификаций или тенденций должны регистрироваться и расследоваться.

6.10 В дополнение к протоколам на серии продукции следует хранить в доступном виде и другую первичную информацию (например, лабораторные журналы и/или протоколы).

Отбор проб

6.11 Отбор проб должен проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями, включающими в себя:

- (i) методику отбора проб;
- (ii) перечень используемого оборудования;
- (iii) количество проб, которое должно быть отобрано;
- (iv) инструкции по разделению отобранной пробы на части (при необходимости);
- (v) тип и характеристики тары для отбора проб;
- (vi) нанесение маркировки на тару с отобранными пробами;
- (vii) специальные меры предосторожности, особенно в отношении стерильных и опасных веществ;
- (viii) условия хранения;
- (ix) инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

6.12 Отобранные контрольные образцы должны представлять собой представительную выборку серии материалов или продукции. Возможен отбор проб, характеризующих критические стадии технологического процесса (например, его начало или окончание). План отбора проб должен быть обоснован с учетом анализа рисков.

6.13 На маркировке тары с отобранными пробами должны быть указаны ее содержимое, даты отбора проб, а также обозначение упаковки, из которой эти пробы были отобраны. При обращении с тарой следует сводить к минимуму риск перепутывания и следует защищать пробы от отрицательного влияния условий хранения.

6.14 Руководство по работе с контрольными и архивными образцами приведено в приложении 19.

Проведение испытаний

6.15 Аналитические методики должны быть аттестованы*. Если лаборатория использует не аттестованный первоначально метод, должна проверить его соответствие требованиям (аттестовать). Все испытания, указанные в регистрационном досье, должны быть проведены в соответствии с утвержденными методиками.

6.16 Полученные результаты испытаний должны быть оформлены документально. Следует проверить все данные о параметрах, которые относятся к качеству или являются критическим и оценить тенденцию, убедившись, что они соответствуют друг другу. Все расчеты следует тщательно проверять.

6.17 Проведенные испытания следует оформлять документально с указанием, как минимум:

- (i) Наименования материала или продукции и, при необходимости, лекарственной формы;
- (ii) Номера серии и, при необходимости, наименования производителя и/или поставщика;
- (iii) Ссылки на соответствующие спецификации и методики испытаний;
- (iv) Результаты испытаний, в т. ч. наблюдения, вычисления и ссылки на все паспорта анализов;
- (v) Даты проведения испытаний;
- (vi) Фамилий и инициалов лиц, проводивших испытание;
- (vii) Фамилий и инициалов лиц, подтвердивших проведение испытаний и результаты вычислений, если требуется;

(viii) Четкого заключения о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другого решения о статусе продукции), даты и подписи ответственного лица;

(ix) Перечня используемого оборудования.

6.18 Все операции по внутрипроизводственному контролю, в т. ч. операции, выполняемые лицами, непосредственно работающими в производственных зонах, должны проводиться в соответствии с методиками, утвержденными отделом контроля качества, а их результаты должны быть оформлены документально.

6.19 Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, титрованных растворов, мерной лабораторной посуды, стандартных образцов и питательных сред. Их приготовление и подготовка должны соответствовать требованиям инструкций, утвержденных в установленном порядке.

*За исключением методов, установленных нормативными документами (прим. разработчика стандарта)

Степень контроля должна соответствовать их назначению и имеющимся данным о стабильности.

6.20 Стандартные образцы должны соответствовать своему назначению. Подтверждение этому должно быть дано ясно и оформлено документально. Предпочтительно использовать в качестве первичного стандартного образа фармакопейный стандартный образец из официально признанного источника, если иное не является полностью обоснованным (допускается использование вторичных стандартов, если показана и задокументирована их прослеживаемость до первичного стандарта).

6.21 Лабораторные реактивы, растворы, стандартные образцы и питательные среды, должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На этикетке должен быть указан срок годности реактивов, питательных сред и специфические условия их хранения. Для титрованных растворов следует указывать дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент.

6.22 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. В некоторых случаях после получения или перед использованием реактива может возникнуть необходимость проведения его испытания на подлинность и/или другого испытания.

6.23 Питательные среды следует готовить в соответствии требованиями производителя, если иное не является научно обоснованным.

6.24 Использованные микробиологические среды и споры следует инактивировать в соответствии с инструкцией и утилизировать с соблюдением мер предосторожности от перекрестных загрязнений и образования остатков. Сок хранения питательных сред до использования должен быть обоснован и документирован.

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

Программа последующих испытаний стабильности

6.26 После реализации лекарственного средства следует систематически проводить испытания его стабильности по программе, позволяющей обнаруживать любые изменения, имеющие отношение к стабильности (например, изменение уровня примесей или профиля растворения) в соответствии с рецептурой реализованного продукта.

6.27 Целью программы последующих испытаний стабильности является контроль самого продукта в течение его срока годности и установление того, что продукт соответствует (может быть признан соответствующим) спецификации при условиях хранения, указанных в маркировке.

6.28 Вышеуказанные требования относятся, главным образом, к готовым лекарственным средствам в упаковке, предназначенной для продажи, но следует также обратить внимание на включение в методику нерасфасованной продукции. Например, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время до упаковки и/или передачи с производственного участка на участок упаковки, то следует изучить и оценить влияние этого фактора на стабильность готовой продукции при соответствующих параметрах окружающей среды. Более того, следует обратить внимание на промежуточную продукцию, которая хранится и используется в течение длительного периода. Исследование стабильности переработанных продуктов проводят при разработке лекарственного средства, последующего контроля стабильности такого продукта не требуется. Однако, при необходимости, может проводиться контроль стабильности переработанного продукта.

6.29 Программа последующих испытаний стабильности должна быть оформлена в документальном виде согласно общим правилам раздела 4, части 1, а результаты работы оформлены в виде отчета. Оборудование, используемое для последующих испытаний стабильности (в т. ч. камеры для контроля стабильности), должно быть аттестовано и обслуживаться в соответствии с общими правилами раздела 3, части I и приложения 15.

6.30 Отчет о работе по программе последующих испытаний стабильности должен включать в себя весь период до истечения срока годности продукции и содержать следующие данные (но не ограничиваться ими):

- i) номера серий для различных показателей эффективности и размеров серий, если требуется;
- (ii) данные о физических, химических, микробиологических и биологических методах испытаний;
- (iii) критерии приемлемости;
- (iv) ссылки на методы испытаний;
- (v) описание упаковки и системы укупоривания;
- (vi) периодичность испытаний (сроки);

(vii) описание условий хранения (следует использовать стандартные условия ICH* при длительных испытаниях, соответствующих данным маркировки);

(viii) другие показатели, относящиеся к данному лекарственному средству.

6.31 Отчет о работе по программе последующих испытаний стабильности может отличаться от отчета о первоначальном длительном испытании стабильности, прилагаемому к регистрационному досье. Эти отличия должны быть обоснованы и указаны в отчете (например, периодичность контроля или проведение его в соответствии с рекомендациями ICH).

6.32 Число серий и периодичность испытаний должны обеспечивать достаточный объем данных для проведения анализа тенденций изменения. Если не указано иное, то в программу испытаний стабильности следует включить не менее одной серии произведенной продукции за год для каждого значения эффективности и вида первичной упаковки (если они различаются). Исключением являются случаи, когда в течение года данный продукт не выпускался. Для продуктов, последующие испытания стабильности которых требуют использования животных и не существует альтернативного аттестованного метода, периодичность контроля может быть установлена с использованием анализа рисков. При наличии в отчете обоснования может использоваться принцип исключения из рассмотрения и построения матриц.

6.33 В некоторых случаях в последующие испытания стабильности следует включать дополнительные серии. Например, последующие испытания стабильности следует проводить после любых существенных изменений или существенных отклонений в технологическом процессе или упаковке. Это же относится и к любым операциям по повторной обработке, переработке или регенерации.

6.34 Результаты последующих испытаний стабильности должны быть доступны руководящим работникам, особенно уполномоченному лицу (лицам). Если последующие испытания стабильности проводят не на месте производства нерасфасованной или готовой продукции, то между участвующими сторонами должно быть оформлено письменное соглашение. Результаты последующих испытаний стабильности должны находиться на месте производства для представления надзорным органам.

6.35 Следует анализировать случаи выхода за пределы спецификации и существенные необычные тенденции. Любой подтвержденный выход за пределы спецификации или существенные негативные тенденции должны доводиться до сведения надзорных органов. Возможные решения в отношении выпущенных на рынок серий продукции следует принимать в соответствии с разделом 8, часть I по согласованию с надзорными органами.

6.36 Следует документально оформлять и дополнять заключения по всем полученным данным, включая промежуточные выводы. Указанное заключение следует периодически рассматривать.

Порядок передачи методов испытаний

6.37 До передачи метода испытаний передающая стороны должна проверить соответствие метода испытаний методу, указанному в свидетельстве о регистрации или соответствующему техническому досье. Следует периодически рассматривать данные об аттестации метода испытаний, чтобы убедиться в их соответствии действующим требованиям руководств ICH/VICH. При наличии пробелов следует провести дополнительный анализ с его документальным оформлением, чтобы установить необходимость в дополнительной аттестации до начала передачи методики.

6.38 Передача аналитического метода от одной лаборатории (передающей) другой (принимающей) должна быть оформлена протоколом.

6.39 Протокол передачи должен включать следующие пункты (но может не ограничиваться ими):

(i) Наименование (обозначение) испытания и передаваемого метода испытаний;

(ii) Дополнительные требования к обучению;

(iii) Стандарты и испытываемые образцы;

(iv) Специальные требования к транспортированию и хранению испытываемых материалов;

(v) Критерии приемлемости, которые должны основываться на последних результатах аттестации метода с учетом требований ICH/VICH.

6.40 Следует рассмотреть отклонения от протокола передачи до завершения передачи методики. Отчет о передаче методики должен содержать сравнение результатов процесса и указывать, в каких вопросах требуется провести дополнительную аттестацию метода, если требуется.

6.41 При передаче метода испытаний следует учесть специальные требования других нормативных документов, если необходимо (например, к спектроскопии в ближней инфракрасной области).

* ICH – International Conference for Harmonization (Международная конференция по гармонизации). Здесь и далее по тексту (прим. разработчика стандарта).

7 Работа по контрактам на производство продукции и проведение анализов

Основные 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 оформлен в письменном виде с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон. В системе обеспечения качества Заказчика должен быть установлен 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, регистрационного досье и действующего законодательства.

Общие положения

7.1 Контракт должен быть оформлен в письменном виде и должен включать в себя перечень производственных операций и/или анализов, выполняемых на основании положений 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 требованиям регистрационного досье.

7.3 Если держатель свидетельства о регистрации и производитель не являются одним и тем же лицом, то следует предусмотреть меры согласно принципам данного раздела.

Заказчик

7.4 Фармацевтическая система качества Заказчика должна предусматривать контроль и проверку любой деятельности, переданной для выполнения другому лицу. Заказчик несет ответственность за оценку компетентности данного лица и его способность выполнить контроль работ по контракту, регламентируя его необходимыми мерами. К этим мерам относятся принципы анализа рисков и приведенные ниже требования:

7.5 Заказчик несет ответственность за оценку До заключения контракта Заказчик правомочности, способности и компетентности Исполнителя выполнить работы по контракту. Заказчик также несет ответственность, посредством контракта за выполнение требований GMP согласно настоящему стандарту.

7.6 Заказчик предоставляет Исполнителю информацию, необходимую для выполнения предусмотренных в контракте работ в соответствии с регистрационным досье и требований 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 другой продукции.

7.7 Заказчик должен контролировать и рассматривать работу Исполнителя и его деятельность по установлению необходимости изменений и их реализации.

7.8 Заказчик несет ответственность за рассмотрение и оценку протоколов и результатов работы, относящихся к контракту. Он также должен убедиться сам или на основе подтверждения уполномоченного лица Исполнителя о том, что вся продукция и материалы, поставленные ему Исполнителем, произведены в соответствии правилами GMP и регистрационным досье.

Исполнитель

7.9 Исполнитель должен иметь соответствующие помещения, оборудование, знания, опыт и компетентный персонал для надлежащего выполнения контракта.

7.10 Исполнитель должен гарантировать пригодность получаемых им материалов, продукции и информации для использования по назначению.

7.11 Исполнитель не должен привлекать третью сторону для выполнения работ, порученных ему по контракту, без предварительного рассмотрения и согласования с Заказчиком. При заключении соглашения между Исполнителем и третьей стороной должна быть обеспечена гарантия того, что информация, включая касающуюся оценки способности третьей стороны выполнить взятые не себя обязательства будут одинаково доступны первоначальному Заказчику и Исполнителю по контракту.

7.12 Исполнитель не должен предпринимать действия, на которые он не уполномочен, за рамками контракта, способные оказать отрицательное влияние на качество работ для Заказчика.

7.13 Исполнитель должен понимать, что работы по контракту, включая проведение анализов, могут явиться предметом проверки надзорными органами.

Контракт

7.14 Контракт заключается между Заказчиком и Исполнителем. В контракте должны быть указаны ответственность сторон за производство и контроль продукции и порядок их общения. Технические аспекты контракта должны быть составлены компетентными лицами, обладающими соответствующими знаниями в области действия контракта и требований настоящего стандарта. Все действия по выполнению контракта должны соответствовать законодательству и требованиям, установленным при государственной регистрации лекарственного средства, и быть согласованы сторонами.

7.15 В контракте должны быть четко указано, кто выполняет каждый пункт контракта, например, обучение, передачу технологии, цепь поставки, заключение субконтрактов, качество и приобретение материалов, испытания и выпуск материалов, производство и контроль качества (включая внутри-производственный контроль, отбор проб и проведение анализов).

7.16 Вся документация, относящаяся к выполнению работ по контракту, например, на производство, проведение анализов и реализацию, стандартные образцы, должны храниться или быть доступны Заказчику. Любые документы, относящиеся к контролю качества продукции должны, в случае получения рекламаций или данных о возможном дефекте или для расследования в случае предполагаемой фальсификации продукции должны быть доступны Заказчику. Это должно быть отражено в инструкциях Заказчика.

7.17 В контракте должно быть предусмотрено право Заказчика на аудит выполнения работ по контракту Исполнителем или субъектов, выполняющих работы по субконтракту и ранее взаимно согласованных.

8 Рекламации и отзыв продукции

Общие положения

С целью защиты здоровья человека и животных должна быть организована система с необходимой документацией для регистрации, оценки, расследований (рассмотрения) рекламаций, включая возможные дефекты, и, если требуется, быстрый и эффективный отзыв продукции для человека или животных и лекарственных средств для исследований из сети реализации. Следует применять принципы анализа рисков к оценке и расследованиям дефектов и принятию решений по отзыву продукции, корректирующим и предупреждающим действиям и другим снижающим риск мерам. Руководство по применению этих принципов дано в разделе 1.

Надзорные органы должны быть своевременно извещены о подтвержденном дефекте (в производстве, при изменениях свойств продукции, обнаружении фальсификации, несоответствия регистрационному досье или спецификации или другой серьезной проблемы с качеством) лекарственного средства или лекарственного средства для исследований, которые могут привести к отзыву продукции или необычному ограничению на реализацию. Если обнаружено несоответствие находящейся на рынке продукции регистрационному досье, то нет требования извещать надзорный орган, если степень несоответствия находится в пределах ограничений, установленных приложением 16 для действий при незапланированных отклонениях.

При работе по контракту в контракте должны быть указаны роль и ответственность производителя, держателя регистрационного досье и/или спонсора или третьей стороны в отношении оценки, принятия решения, распространения информации и применения действий по снижению риска в отношении дефектной продукции. Руководство по работе по контрактам дано в разделе 7. В таких контрактах должен быть предусмотрен порядок оповещения ответственных лиц каждой стороны для принятия мер в отношении дефекта и отзыва продукции.

Персонал и организация

8.1 На предприятии должен быть персонал, имеющий достаточную квалификацию и опыт, который отвечает за работу с рекламациями и расследование дефектов и принимающий решения о связанных с ними мерах, включая отзыв продукции. Эти лица должны быть независимы от подразделений реализации и маркетинга. Если в число этих сотрудников не входит уполномоченное лицо, отвечающее за выпуск рассматриваемой серии (серий) продукции, то оно должно быть официально и без задержек извещено обо всех расследованиях и отзывах продукции.

8.2 Предприятие должно располагать квалифицированным персоналом и ресурсами для обращения, оценки, расследований (рассмотрения) рекламаций и дефектов и принятию мер по снижению риска. Следует располагать квалифицированным персоналом и ресурсами для взаимодействия с компетентными органами.

8.3 Следует привлекать специалистов разных направлений, включая подготовленный персонал по обеспечению качества.

8.4 Если рассмотрение рекламаций и дефектов проводится на предприятии централизованно,

то следует документально определить роли других сторон. Центральный персонал не должен допускать задержек в данной работе.

Инструкции по работе и расследованию рекламаций, включая возможные дефекты качества

8.5 Должны быть письменные инструкции по действиям в случае поступления рекламации. Все рекламации должны документироваться и оцениваться на предмет наличия возможного дефекта или другого фактора.

8.6 Следует обратить особое внимание на то, не является ли рекламация или возможный дефект признаком фальсификации.

8.7 Поскольку не все рекламации, получаемые предприятием, могут действительно быть связаны с дефектом, следует вести отдельную документацию на такие рекламации и ставить в известность о них лиц, отвечающих за расследования с целью установления возможных отрицательных событий.

8.8 Должны быть по анализу качества серии лекарственного средства для расследования возможного отрицательного события, при поступлении соответствующего запроса.

8.9 Инструкция по расследованию дефекта должны включать:

- (i) Описание дефекта;
- (ii) Определение масштаба дефекта. Проверка или испытания контрольных и/или архивных образцов и, в некоторых случаях, анализ протоколов серии, документации о выпуске и реализации серии (особенно для чувствительной к температуре продукции);
- (iii) Указание на необходимость запроса образца или возврата продукции от подавшего рекламацию лица и, если образец представлен, его оценку;
- (iv) Оценку риска от дефекта исходя из его тяжести и масштаба;
- (v) Принятие решения с учетом необходимости снижения риска в сети реализации, например, об отзыве серии или другие действия;
- (vi) Оценка влияния отзыва продукции на ее доступность на рынке для людей или животных и необходимости извещения надзорных органов о таком влиянии;
- (vii) Внешние и внутренние взаимодействия, которые следует осуществить в отношении дефекта и его расследования;
- (viii) Указание на вероятную причину дефекта;
- (ix) Необходимость в определении и принятии корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) и оценки их эффективности.

Расследование и принятие решения

8.10 Следует документально оформить информацию о возможном дефекте, включая все первичные данные. Следует оценить достоверность информации и масштаб дефектов в соответствии принципами анализа рисков в качестве поддержки решений в отношении расследований и действий. Результаты следует оформить документально.

8.11 Если в серии обнаружен дефект или есть подозрение о нем, то следует рассмотреть вопрос о проверке других серий, в некоторых случаях, другой продукции на предмет наличия в них дефектов. В отношении серий, которые могут сдерживать части дефектных серий, должно быть проведено расследование.

8.12 Расследование дефектов должно включать анализ прежних отчетов о дефектах или другой относящейся к предмету информации с целью обнаружения специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания или возможных действий со стороны надзорных органов.

8.13 Решения, принимаемые в ходе расследования дефекта и после него должны отражать уровень риска, вызываемого дефектом, а также серьезность любого несоответствия требованиям свидетельства о регистрации, спецификации на продукцию или правилам GMP. Такие решения должны приниматься своевременно, чтобы гарантировать безопасность пациента или животного с учетом риска, представляемого такими факторами.

8.14 Полная информация о природе и масштабах дефекта не всегда может быть известна на ранних стадиях расследования. В связи с этим процесс принятия решения должен включать действия по снижению риска на соответствующем этапе расследования. Все решения, принимаемые в связи с дефектом меры должны оформляться документально.

8.15 Производитель должен своевременно извещать надзорный орган, выдавший свидетельство о регистрации, спонсора и все имеющие отношения к вопросу компетентные органы в случаях, когда дефект может привести отзыву продукции или ненормальному ограничению в ее применении.

Поиск причин дефекта и предупреждающие и корректирующие действия

8.16 При расследовании дефекта следует найти его причину. Если истинную причину найти не удастся, то следует установить наиболее вероятную причину и провести их анализ.

8.17 Если причиной дефекта является установлена ошибка человека или есть подозрение на нее, то это должно быть формально обосновано и следует выполнить анализ процесса, документации, системных ошибок или проблем на предмет наличия упущений.

8.18 Следует определить и предпринять корректирующие и предупреждающие действия (СА-РА) в отношении дефекта. Следует контролировать и оценивать эффективность этих действий.

8.19 Следует регулярно рассматривать документацию о дефектах на предмет и выполнять анализ тенденций для обнаружения специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания.

Отзывы продукции и другие действия по снижению риска

8.20 На предприятии должны письменные инструкции по отзывам продукции или принятию других мер по снижению риска, которые должны регулярно оцениваться и пересматриваться, при необходимости.

8.21 После отгрузки продукции любое изъятие его из сети реализации из-за дефекта должно рассматриваться как отзыв (это не распространяется на изъятие или возврат образцов продукции из сети реализации для проведения исследований или подготовке отчета в связи с дефектом).

8.22 Отзыв продукции должен осуществляться оперативно и в любое время. В некоторых случаях отзыв может потребоваться для защиты здоровья человека или животных до выяснения причины дефекта и получения полных данных о нем.

8.23 Документация по отгрузке серии продукции должна быть доступной для лица (лиц), ответственного(ых) за отзыв продукции, и содержать достаточную информацию об оптовых покупателях и прямых заказчиках (адреса, номера телефонов/факсов в рабочее и в нерабочее время, номера серий и объемы поставок), экспортных поставках и поставках образцов лекарственных средств.

8.24 В случае лекарственных средств для исследований должны быть идентифицированы все места проведения испытаний с указанием стран. Если для лекарственного средства для исследований выдано разрешение на применение, то его производитель совместно со спонсором должен поставить в известность держателя этого разрешения о любых дефектах, относящихся этому продукту. Спонсор должен немедленно принять меры к снятию маскировки маскированной продукции и ее отзыву, при необходимости.

8.25 Следует, если требуется, провести консультации с компетентными органами о порядке отзыва, учитывая возможный риск для здоровья человека или животных и любые последствия, вызванные отзывом. Следует также информировать компетентные органы в случаях, когда не предусматривался отзыв дефектной серии ввиду истечения срока годности (например, для продукции с коротким сроком годности).

8.26 Компетентные органы стран, куда могла быть направлена продукция, должны быть заранее информированы о намерении отзывать продукцию. В каждом серьезном случае (например, когда возможный дефект может вызвать последствия для здоровья человека или животного), могут потребоваться быстрые действия по снижению риска (например, отзыв продукции) до извещения компетентного органа. По возможности следует принять меры по их выполнению с указанным компетентным органом.

8.27 Следует учесть последствия, к которым может привести предлагаемый отзыв продукции с рынка и, если они возможны, то разработать специфические меры по снижению риска на рынке и рассмотрены с компетентным органом. Учитывая во внимание использование продукта в терапевтических целях, следует оценить риск прекращения его выпуска, если для продукта нет разрешенной альтернативы, до принятия решения о таких мерах по снижению риска как отзыв продукции. Любые решения не принимать меры по снижению риска, которое в другом случае потребовались бы, следует заранее согласовать с компетентным органом.

8.28 На отозванной продукции должна быть соответствующая маркировка. Отозванную продукцию следует хранить в надежно изолированных зонах до принятия решения в отношении ее. Место нахождения всех отозванных серий должно быть оформлено документально. Обоснование решения о переработке отозванной продукции должно быть документировано и рассмотрено соответствующим компетентным органом. Следует также учесть оставшийся срок хранения переработанной серии, которую предполагается реализовать.

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

8.30 Эффективность мероприятий по отзыву продукции следует регулярно анализировать и подтверждать ее неизменность. Такие оценки следует проводить как в рабочее, так и нерабочее время, при этом следует учесть необходимость в проведении тренировочного отзыва.

8.31 В дополнение к отзывам продукции существуют другие меры по снижению риска, которые могут быть применены к рискам, вызываемым дефектами. Такие меры могут включать рассылку предупреждений специалистам, занятым в сфере здравоохранения, в отношении использования серий с возможными дефектами. Это следует рассматривать в индивидуальном порядке и обсуждать с ком-

патентными органами.

9 Самоинспекции

Общие положения

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

9.1 С целью обеспечения качества продукции вопросы, связанные с работой персонала, помещениями, оборудованием, 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 и принципами обеспечения качества.

9.2 Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенным сотрудником(ами), состоящим(ими) в штате предприятия. Может быть полезным проведение независимого аудита экспертами сторонних организаций.

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