

Семинар «Внедрение в практику ОСТа 42-510-98
«Правила организации производства и контроля качества
лекарственных средств (GMP)»

*Москва, 16-18 декабря 1999 г.
Гостиничный комплекс «ИЗМАЙЛОВО»*

О.Е.Нифантьев, Е.О.Нифантьев

РУКОВОДСТВО

**по организации самоинспекции
систем качества
на фармацевтическом предприятии**

ИЗД

**МОСКВА
1999**

Содержание

I. Общие вопросы организации самоинспекции на фармацевтическом предприятии	4
II. Основные постановочные вопросы для проведения самоинспекции организации производства контроля лекарственных средств (GMP) на фармацевтических предприятиях в соответствии с требованиями ОСТ 42-510-98 и другими нормативными документами	
1. «Определения»	13
2. «Управление качеством»	17
3. «Персонал»	22
4. «Здания и помещения»	27
5. «Оборудование»	40
6. «Процесс производства»	43
7. «Валидация»	55
8. «Работа по контракту»	57
9. «Рекламация и отзыв продуктов с рынка»	59
10. «Самоинспекция»	61
Приложение	
1. Стандартная форма отчета о проведении контрольной проверки в рамках системы самоинспекции	63
2. Порядок рассмотрения отчета о проведении проверки в рамках системы самоинспекции	64
3. Классификация чистых зон по максимально допустимому числу частиц и микробиологической чистоты	65
4. Примеры стандартных операционных инструкций	67
5. Понятийный словарь специальных терминов	70
6. Аббревиатуры, используемые в нормативных документах и публикация в сфере обращения лекарственных средств	82

«Проверка качества - систематический и независимый анализ, позволяющий определить соответствие деятельности и результатов в области качества запланированным мероприятиям, а так же эффективности внедрения мероприятий и их пригодность поставленным целям» (ИСО 8402-86).

ВВЕДЕНИЕ

Закон Российской Федерации «О лекарственных средствах», другие нормативно-правовые акты и международные соглашения, регламентирующие обращение лекарственных средств, строго устанавливают приоритет качества и его контроля на государственном уровне. Прежде всего, это относится к фармацевтическим предприятиям. Закон запрещает выпуск лекарственных средств с нарушением правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (гл.4, ст.13, п. 3.3). Следовательно, контроль качества лекарственных средств является важной функцией государства и оно устанавливает единые нормы и правила для всех производителей лекарственных средств с учетом международного сотрудничества. Фармацевтический рынок строится на широком интернациональном обмене продукцией. Отсюда вытекает необходимость единства требований в отношении систем качества, предъявляемых к производителям.

Международные стандарты рассматривают системы качества как, «совокупность организационной структуры, ответственности, методик, процессов и ресурсов, необходимых для осуществления общего руководства качеством» (ИСО 8402). Иначе говоря качество вполне управляемая категория, которая в нормальных условиях закладывается в продукт. Отсюда принятый сегодня повсеместно перенос контроля качества с готовой продукции на контроль производства. Для этого выработаны четкие рекомендации, которые заложены в международные стандарты и нормативные документы отдельных производителей. Среди наиболее важных положений контроля систем качества в стандартах всех стран, в которых они установлены, предусмотрена самоинспекция как неотъемлемый элемент GMP. В отечественные Правила (ОСТ 42-510-98) она так же введена, однако, как показывает опыт, пока не нашла должного распространения.

НЕМНОГО ИСТОРИИ

Вопросы качества разрабатывались многие годы. Так у нас в стране 20 сентября 1789 г. был принят «Аптекарский Устав» официально регламентирующий, уже в то время, оборот лекарственных средств. Важно отметить, что значительная часть документа, ставшего основополагающим, была посвящена проблеме обеспечения качества лекарственных средств (8 параграф из 23).

Во втором издании Аптекарского Устава (1836 г.) требования, предъявляемые к качеству лекарственных средств, были существенно расширены. Более того, введены жесткие санкции к недобросовестным фармацевтам, предусматривающие уголовную ответственность в случаях «когда могли бы случиться опасные последствия, или произошел уже вред здоровью употреблявших неправильно приготовленное лекарство». Уже тогда было ясно, что, в отличие от любого другого продукта, качество лекарственных средств потребитель оценить не в состоянии, и государство просто обязано взять на себя эту функцию.

С развитием фармацевтической промышленности в России, в конце XIX начале XX веков, были установлены «Правила об условиях, порядке разрешения и обустройстве фабрик, лабораторий и особых отделений химических заводов, для изготовления сложных фармацевтических препаратов». Правилами строго определялась процедура освидетельствования предприятия специальной комиссией на соответствие установленным требованиям, устанавливался состав комиссии и регламентировался порядок и сроки проведения. Таким образом мы видим, что в России на рубеже XIX-XX веков контроль качества лекарственных средств был законодательно закреплён на государственном уровне.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для оценки технического уровня производства и качества лекарственных средств создана «Система удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле». Для участия в ней необходимо соблюдение трех условий:

- государственная регистрация лекарственных средств;
- регулярное государственное инспектирование фармацевтических предприятий;
- соответствие действующих производств, требованиям правил GMP.

В Российской Федерации строго установлена государственная регистрация лекарственных средств. Однако еще нет полного соответствия производств, требованиям GMP и недостаточно разработаны правила государственного инспектирования систем качества фармацевтических производств, в соответствии с международным стандартом, который гласит: «Проверка качества - систематический и независимый анализ, позволяющий определить соответствие деятельности и результатов в области качества запланированным мероприятиям, а также эффективность внедрения мероприятий и их пригодность поставленным целям (ИСО 8402)».

ПРАВИЛА GMP

По определению Всемирной организации здравоохранения надлежащая производственная практика - это часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению и требуемым торговым лицензиям. Правила GMP предназначены в первую очередь для снижения риска, присущего любой фармацевтической продукции, который не может быть полностью предотвращен путем проведения испытания готовой продукции Неотъемлемой частью «Правил» является самоинспекция.

Установление Правил GMP (Good Manufacturing Practice) относится к 1962 г., когда США приняли их в качестве государственного нормативного документа. В дальнейшем в США «Правила» многократно пересматривались. В других странах, вслед за Америкой, создавались национальные и региональные стандарты GMP. Новые редакции «Правил» всегда предусматривали цель повышения качества и безопасности лекарственных средств, главным образом, за счет совершенствования производства и контроля систем качества.

У нас в стране в настоящее время интенсивно развивается нормативно-правовая база, регламентирующая обращение лекарственных средств. Принят Федеральный закон «О лекарственных средствах» (№86-ФЗ от 22 июня 1998 г.), Министерством здравоохранения РФ утверждены «Правила организации производства и контроля лекарственных средств (GMP)» - ОСТ 42-510-98, введена в практику «Система сертификации лекарственных средств Системы сертификации ГОСТ Р» (утверждена Постановлением №26 Госстандарта РФ от 24.04.98 г. и

зарегистрирована в Министерстве Юстиции РФ 25.05.98 г., рег. № 1528). Подготовлен к утверждению проект Государственного стандарта качества лекарственного средства, предусматривающий внесение значительных изменений в порядок регистрации отечественных лекарственных средств и утверждение нормативных документов по контролю их качества. В частности, вводится регистрация на производителя, как во всех зарубежных странах.

Совершенствование нормативно-правовой базы позволило значительно усилить контроль качества фармацевтической продукции. Так выявляемость несоответствия лекарственных средств нормативной документации по данным МЗ РФ увеличилась в 1998 г. по сравнению с 1996 г. в 1.4 раза, в то время как уровень фармацевтического производства в отношении требований GMP у нас в стране объективно существенно возрос.

Тем не менее, утверждать, что контроль систем качества достиг совершенства преждевременно. Необходимо дальнейшее его развитие, прежде всего процедуры, в том числе организации самоинспекции - принципиально важной составляющей систем качества. Организованный надлежащим образом на постоянной основе, он способствует поддержанию должных условий производства и достижению заданного качества продукции фармацевтического производства.

Самоинспекция на фармацевтическом производстве (общие положения)

Основным при проведении самоинспекции является установление факта соответствия или несоответствия условий производства лекарственных средств нормативной документации, прежде всего «Правилам» GMP. Самоинспекция позволяет руководству предприятия увидеть процесс производства, как бы под новым углом зрения, выявить скрытые дефекты и явные, которые очевидны, но в рабочих буднях упускаются из вида по причинам чисто психологическим.

Признанные транснациональные компании при производстве фармацевтической продукции не ограничиваются строгим контролем за соблюдением Правил GMP. Они исповедуют в работе принцип самопринуждения к совершенству. Их методики самоинспекции на практике оказываются более строгими, чем требования, установленные на государственном уровне.

Можно утверждать, что ответственные проверки по линии самоинспекции, обязательно дадут руководству повод для серьезных размышлений. Нужно лишь отнестись к этому с полной ответственностью и, главное, неформально. В конце концов к этому обязывают нормативные документы. После окончания проведения самоинспекции должен быть составлен отчет, включающий результаты проведения самоинспекции, их оценку, заключение и рекомендации. ***Выполнение рекомендаций должно быть зафиксировано в производственных регистрационных записях. Отчет должен быть включен в досье на препарат (ОСТ 42-510-98, п. 10.2.4).***

Включение в досье на препарат отчета по самоинспекции с приведением в нем выявленных дефектов без указания на их устранение неизбежно повлечет за собой серьезные последствия. Кто при этом решится подписать разрешение на реализацию продукции? А если кто-то и решится в силу тех или иных обстоятельств, то, что его ждет впереди? Не трудно догадаться. Уж очень ответственное решение и ко многому обязывает.

Есть и другая, весьма существенная, сторона дела. Участие в процедуре самоинспекции, как для проверяющих так и для всего коллектива предприятия от руководителя до технического работника, должно рассматриваться как очередной этап профессионального совершенствования. Только это будет именно так, если процесс организован неформально, а лучше творчески.

ОРГАНИЗАЦИЯ САМОИНСПЕКЦИИ.

Специальной нормативной базы по организации самоинспекции нет, но есть «Руководящие указания по проверке систем качества» Госстандарта РФ (ГОСТ Р ИСО 10011-1-93, 10011-2-93, 10011-3-93, введенный 1994-07-01), применяемые в том числе и к системам качества фармацевтического производства. Главными положениями стандарта, которыми следует руководствоваться при проведении самоинспекции, является следующее.

Ответственное лицо, назначающее проверку должно:

- решить какие элементы систем качества, физические участники и организационная деятельность должны быть проверены;

- установить сроки и глубину проверки;
- четко сформулировать цели и задачи предстоящей проверки;
- сформулировать основные положения вопросника по проверке;
- точно определить стандарты и документы, которым должна соответствовать система качества проверяемого подразделения;
- определить состав комиссии и назначить старшего среди проверяющих.

Проверки систем качества должны проводить лица, которые не несут непосредственной ответственности за проверяемые участки. Проверяющие обязаны быть беспристрастными, свободными от влияний, которые могли бы сказаться на их объективности. Можно рекомендовать руководителям фармацевтических предприятий приглашение для этих целей независимых экспертов (не работающих на предприятии), что широко практикуется зарубежными фирмами.

Руководитель группы специалистов, проводящих проверку, должен:

- исполнять требования, применяемые к осуществляемой проверке, в соответствии с документом (приказом, указанием, распоряжением), определяющим цели и задачи;
- планировать проверку и готовить рабочие документы;
- анализировать документацию, относящуюся к деятельности проверяемой системы качества, чтобы установить ее соответствие нормативной документации;
- немедленно сообщать лицу, назначившему проверку о критических несоответствиях;
- не выходить за рамки области деятельности проводимой проверки;
- проявлять объективность;
- действовать в соответствии с этическими нормами;
- соблюдать конфиденциальность и требовать того же от членов комиссии;
- собирать и анализировать доказательства, необходимые и достаточные для составления заключения о проверяемой системе качества;
- ясно, убедительно и без лишних проволочек отчитываться о результатах проверок;
- сохранять верность заключению, вопреки давлению внести изменение, не основанное на доказательстве.
- быть готовым отвечать на следующие вопросы:
«Можно ли утверждать, что персонал проверяемой организации (производства, подразделения) знает, имеет в своем распоряжении, понимает и использует методики, документы и другие источники информации, описывающие или подтверждающие необходимые элементы системы качества?».

«Все ли документы и другие сведения, используемые для описания системы качества, являются адекватными для достижения поставленных целей в области качества?»

Руководитель, назначающий проверку и руководитель группы проверяющих должны учитывать личные качества проверяющих. Они четко изложены в п. 7 ГОСТ Р ИСО 10011-2:93. «Кандидат в эксперты - аудитор должен иметь широкий кругозор и быть выдержанным; обладать логическим мышлением, аналитическим складом ума и твердостью воли; обладать способностью оценивать ситуацию, понимать сложные процессы с точки зрения главной перспективы, а также понимать роль отдельных подразделений в организации в целом».

Эксперт должен уметь применять указанные качества для того, чтобы:

- беспристрастно собирать и оценивать объективные доказательства;
- сохранять верность целям проверки без опасения или пристрастия;

- постоянно оценивать последствия проверки и взаимодействия с персоналом;
- строить свои отношения с персоналом так, чтобы это наилучшим образом способствовало достижению целей проверки;
- осуществлять процесс проверки, не отвлекаясь на второстепенное;
- посвящать все внимание проверке и оказывать поддержку другим участникам проверки;
- реагировать быстро и адекватно в стрессовых ситуациях;
- приходить к приемлемым заключениям на основании наблюдений, сделанных при проверке.

На предприятии целесообразно сформировать группу специалистов привлекаемых периодически к проверкам, возможно, внести коррективы в их рабочий режим. Желательно организовать в рамках повышения квалификации персонала постоянно действующую школу, ориентированную на самоинспекцию систем качества. Эту работу должен взять на себя один из руководителей предприятия, отвечающий за контроль систем качества производства, а постоянно действующую систему самоинспекции на фармацевтическом предприятии следует рассматривать как важнейшую составляющую систем качества.

Известно, что в нашей стране лишь единичные предприятия и отдельные производства работают в соответствии с международными стандартами. Тем не менее, в 2000 г. лицензирование вновь вводимых производств и предприятий будет проходить с учетом соблюдения производителями «Правил» GMP (ОСТ 42-510-98) в полном объеме, а к 2005 г. все фармацевтические предприятия должны соответствовать этим требованиям. Такая задача поставлена совместным решением МЗ РФ и Минэкономики РФ и она должна быть выполнена. Предприятия, не справившиеся с этим, будут вынуждены покинуть фармацевтический рынок России.

Предлагаемое Руководство ориентировано, главным образом, на организацию и проведение самоинспекции на фармацевтическом предприятии в соответствии с требованиями GMP (ОСТ 42-510-98) в условиях приближенных к официальной проверке по линии государственного контроля. С этой целью все положения стандарта изложены в форме конкретных вопросов, на которые возможен и ожидается лишь четкий, ясный и однозначный ответ «ДА» - «НЕТ».

Такая постановка вопросов исключает двоякое толкование любой позиции стандарта, делает выводы проверки объективными и достоверными. Кроме того, использование стандартной постановки вопросов обеспечивает единство подхода, позволяет получить сопоставимые результаты предшествующих и последующих проверок, возможность реально планировать работу по совершенствованию систем качества и контролировать ее исполнение. Путем унификации приемов проверки предприятия попытка создания стандарта самоинспекции систем качества фармацевтического производства на основе действующих нормативных документов, прежде всего основополагающего документа ОСТ 42-510-98.

Хорошо известно, что эффективность и качество проверки напрямую зависит от того насколько полно и продуманно составлен вопросник. Поэтому при его составлении за основу взяты положения стандарта ОСТ 42-510-98, которые трансформированы в вопросы с максимальным сохранением их смысловой нагрузки и, по возможности, формы изложения, поскольку стандарт исключает произвольную трактовку. В необходимых случаях отдельные положения дробились на несколько вопросов, с целью возможности ожидания однозначного ответа. В тех случаях, когда постановка вопроса не раскрывала в полной мере суть того или иного положения стандарта, приведен его полный текст, что, кроме всего, позволяет освежить его в

памяти как проверяемым так и проверяющим. Ведь любая проверка, кроме контрольной, несет еще и образовательную функцию.

Важным практическим следствием стандартизированной проверки должна быть в равной степени стандартная реакция со стороны лица, назначившего проверку. Все пункты вопросника, на которые дан отрицательный ответ, однозначно требуют специального рассмотрения и обязательных организационных решений. Возможно, в ряде случаев, потребуются разработка специальных программ, предусматривающих дополнительное финансирование, решение кадровых вопросов и т.д.

Следует подчеркнуть еще одно важное обстоятельство. Лицо, ответственное за проверку и реализацию предложений, должно учитывать, что на следующем этапе многоуровневой системы контроля будет рассмотрена его деятельность, в том числе оперативность и адекватность реакции по результатам самоинспекции.

Методически правильно организованная система самоинспекции на фармацевтическом предприятии должна рассматриваться как важнейшая составляющая организационной деятельности руководства предприятия.

ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ ПРОВЕРКИ В РАМКАХ САМОИНСПЕКЦИИ

1. Составление ежегодного плана проверок в рамках постоянно действующей системы самоинспекции (не позднее 15 декабря). Представляется отделом контроля качества, утверждается руководителем предприятия или главным инженером.

2. Реализация плана проверок ответственными лицами в зависимости от уровня их компетенции.

2.1. Лицо назначающее проверку:

- издание приказа (указания, распоряжения) о назначении проверки в соответствии с планом, или внеплановой, с указанием состава комиссии, ее председателя, целей, глубины и сроков проведения;
- принятие оперативных решений при выявлении критических несоответствий, выявленных комиссией в процессе работы;
- рассмотрение акта проверки и предложений комиссии, по завершении ее работы;
- принятие решения по результатам работы комиссии и обеспечение контроля за его реализацией.

2.2. Руководитель отдела контроля качества:

- подготовка ежегодного плана работ по самоинспекции;
- подготовка приказа (указания, распоряжения) о назначении проверки с предложением о персональном составе и председателе комиссии, обозначением целей, глубины и сроков проведения;
- текущий контроль за работой комиссии и оказание ей необходимого содействия;
- оперативное реагирование в случае выявления комиссией критических несоответствий;
- анализ результатов проверки и выработка предложений по ее результатам;
- контроль за выполнением решения принятого по итогам проверки;
- внесение в досье на препарат замечаний по итогам работы комиссии и мерам принятым для устранения недостатков.

2.3. Председатель комиссии:

- оценивает поставленную задачу и планирует проведение проверки;
- устанавливает рабочий контакт с руководителем и коллективом проверяемого подразделения, разъясняет им цели и задачи комиссии;
- знакомится с нормативной и отчетной документацией проверяемого подразделения;
- знакомится с актами предшествующих проверок, планами устранения недостатков и соответствие их реализации установленным срокам;
- рассматривает соответствие поставленным задачам вопросника, прилагаемого к методическим рекомендациям, и при необходимости дополняет его;
- распределяет обязанности между членами комиссии и каждому четко ставит задачу на предстоящую проверку;
- осуществляет текущий контроль за работой членов комиссии и обеспечивает постоянное взаимодействие с руководителем и персоналом проверяемого подразделения;
- анализирует справки членов комиссии по итогам проверки порученного каждому из них направления деятельности предприятия;
- на основе полученных от членов комиссии данных и собственных наблюдений, составляя итоговый акт проверки;
- знакомит руководителя проверяемого подразделения с актом проверки и рассматривает его письменные пояснения относительно выявленных недостатков и предложения по их устранению;
- в установленные сроки представляет руководству акт проверки и рекомендации по устранению выявленных недостатков;
- принимает участие в обсуждении результатов проверки на совещании организованном руководством предприятия.

2.4. Члены комиссии:

- ставят в известность своих непосредственных руководителей о вынужденном отсутствии на рабочем месте в период работы комиссии (администрация предприятия должна обеспечить членам комиссии материальное содержание в том объеме, которое им должно быть обеспечено, будь они в это время на своем рабочем месте);
- получают указания от председателя комиссии относительно целей проверки и проверяемого подразделения;
- проводят проверку в соответствии с вопросником или более глубоко, если это предусмотрено планом или становится объективно необходимым в ходе проверки (такие отклонения от плана проверки должны быть согласованы с председателем комиссии);
- представляют председателю комиссии справку о проведенной проверке в виде вопросника с ответами «ДА» или «НЕТ» и пояснительным текстом, если в этом есть необходимость;
- вносят предложения по совершенствованию систем качества на проверяемом подразделении.

2.5. Руководитель проверяемого подразделения:

- знакомится с документом о назначении комиссии, планом ее работы и информирует об этом сотрудников подразделения, ориентируя их на конструктивную работу с членами комиссии;
- оказывает необходимое содействие членам комиссии,
- обеспечивает выполнение производственного плана подразделением, совмещая производственную деятельность с необходимыми мероприятиями по проверке;

- знакомится с актом проверки и вносит предложения по совершенствованию систем качества производства в связи с замечаниями комиссии, составляет календарный план работ по устранению выявленных недостатков;

- обеспечивает безусловное и своевременное выполнение работ по итогам работы комиссии.

2.6. Сотрудники проверяемого подразделения:

- оказывают содействие проверяющим в их работе, представляя объективную информацию по вопросам относящимся к компетенции комиссии;

- представляют по требованию проверяющих текущую документацию, касающуюся технологического процесса и систем качества;

- организуют свою работу таким образом, чтобы не снижать темпов производства на проверяемом участке в процессе работы комиссии.

- с пониманием относятся к временным трудностям, связанными с работой комиссии.

Ниже приводятся основные постановочные вопросы рекомендуемые для проведения самоинспекции организации производства лекарственных средств (GMP) на фармацевтическом предприятии. Они отражают практически все позиции отечественных «Правил» GMP - ОСТ 42-510-98. По существу, пункты «Правил», как было сказано выше, трансформированы в конкретные вопросы или, можно сказать, вопросы сформулированы в плоскости соответствующих пунктов «Правил» с максимальным сохранением их смыслового значения. Всегда сохранялось главное требование - получить возможность однозначного ответа ДА или НЕТ.

Следует также сказать, что значительная часть «вопросника» использована в руководстве для инспекторов, которые проводят официальную проверку по линии государственного контроля. Это поможет работникам предприятия объективно и критически оценить собственное производство перед инспекцией.

Основные постановочные вопросы, предлагаемые для проведения самоинспекции в рамках Правил GMP (ОСТ 42-510-98)

Пункт «Правил»	Предмет проверки	Заключение
----------------	------------------	------------

«ПРАВИЛА» РАЗДЕЛ 1 - «ОПРЕДЕЛЕНИЯ»

1.0.0. Соответствует ли используемая на предприятии терминология определениям, установленным Правилами - ОСТ 42-510-98? **ДА НЕТ**

В стандарте ОСТ 42-510-98 установлены следующие термины с соответствующими определениями:

Фармацевтическое предприятие - промышленное предприятие по производству лекарственных веществ, лекарственных средств и/или лекарственных форм.

Лекарственное вещество - вещество, обладающее лечебными или профилактическими свойствами и предназначенное для изготовления лекарственных средств.

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

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

Готовое лекарственное средство - лекарственное средство, предназначенное для отпуска индивидуальному потребителю в удобной для применения (дозированной) форме.

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

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

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

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

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

Упаковочные материалы подразделяются на:

- материалы первичной упаковки, непосредственно соприкасающиеся с лекарственными формами (ампулы, флаконы, пробки, крышки, банки, тубы, прокладки и др.);
- материалы вторичной упаковки, используемые для упаковывания готовых лекарственных форм (коробки, картон, пленка, фольга и др.).

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

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

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

Кодирование - система записи, обеспечивающая автоматизированную идентификацию готового продукта.

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

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

Производство (производственный процесс; manufacture) - все операции по производству готовых лекарственных средств, начиная от приобретения сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и полупродуктов, до изготовления и упаковки, включая выдачу разрешения на реализацию, хранение, реализацию и транспортирование готовых лекарственных средств и относящиеся к этому виды контроля, включая контроль качества готового продукта.

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

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

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

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

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

«Чистая» камера - установка, создающая односторонний поток воздуха с нормируемым содержанием механических частиц определенного размера.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Правильность использования специальных терминов и их значения проверяющий может установить общаясь с персоналом и изучая документы проверяемого подразделения.

Проверяющий (Ф.И.О., подпись, дата) _____

Представитель производства (Ф.И.О., подпись, дата) _____

«ПРАВИЛА» РАЗДЕЛ 2 - «УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ»

«Качество - это совокупность характеристик объекта, относящихся к его способности удовлетворять установленные и предполагаемые потребности (ISO 8402:1994)».

Под управлением качеством (Quality Management) в фармацевтической промышленности понимают обеспечение надлежащего производства и контроля качества на всех этапах процесса производства лекарственных препаратов. Понятия «Контроль качества (Quality Control)», «Правила хорошего производства (GMP)» и «Обеспечение качества (Quality Assurance)» являются взаимосвязанными частями управления качеством.

2.1. Обеспечение качества.

«Качество - это совокупность характеристик объекта, относящихся к его способности удовлетворять установленные и предполагаемые потребности (ISO 8402:1994)».

- 2.1.1. Разработан ли на предприятии (производстве) комплекс мероприятий, которые оказывают влияние на качество продукта и гарантируют соответствие его требованиям нормативной документации? **ДА НЕТ**

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

2.1.2. Гарантирует ли предприятие что,

- разработка, испытания и изготовление лекарственных препаратов проведены с учетом требований GLP, GCP и GMP? **ДА НЕТ**

- производство обеспечено утвержденными технологическими регламентами и методиками и/или инструкциями, учитывающими требования Правил? **ДА НЕТ**

- четко определена ответственность руководящего персонала за качество готового продукта, что должно быть установлено должностными инструкциями? **ДА НЕТ**

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

- проведена регистрация всех производимых контрольных испытаний сырья, вспомогательных и готовых продуктов, поэтапного контроля процесса производства, калибровки приборов и валидации? **ДА НЕТ**

- готовый продукт произведен в соответствии с утвержденными технологическими регламентами? **ДА НЕТ**

- реализация готового продукта осуществлена только после получения соответствующего разрешения руководителя отдела контроля качества **ДА НЕТ**

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

- 2.1.3. Определена ли и зафиксирована ли в соответствующих нормативных документах предприятия ответственность руководства и персонала предприятия в зависимости от уровня компетенции, за качество выпускаемой продукции? **ДА НЕТ**

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

2.2. «Правила правильного производства (GMP)»

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

- **перекрестная контаминация;**
- **смешивание и/или перепутывание готовых продуктов.**

- 2.2.2. Имеется ли в нормативной документации предприятия отражение основных положений «Правил»:

- четкая регламентация всех производственных процессов и контроля процесса для подтверждения его пригодности для выпуска готовых лекарственных средств требуемого качества? **ДА НЕТ**

- проведение валидации всех стадий производства, которые могут оказывать влияние на качество продуктов и всех существенных изменений в нем? **ДА НЕТ**

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

- наличие написанных четко и однозначно технологических регламентов и инструкций для каждого конкретного производства? **ДА НЕТ**

- обучение персонала надлежащему выполнению технологических операций? **ДА НЕТ**

- регистрация всех этапов производства, подтверждающая, что все требуемые по регламенту операции были выполнены, а полученные продукты по количеству и качеству соответствуют установленным требованиям (все отклонения тщательно зарегистрированы и изучены)? **ДА НЕТ**

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

- хранение и реализацию готового продукта таким образом, чтобы свести к минимуму возможность риска снижения качества? **ДА НЕТ**

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

2.3. Контроль качества.

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

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

- 2.3.2. Имеется ли на предприятии отдел контроля качества (ОКК) в виде самостоятельного и независимого структурного подразделения? **ДА НЕТ**
- 2.3.2. Возглавляет ли ОКК квалифицированный специалист с достаточным опытом работы? **ДА НЕТ**
- 2.3.2. Руководствуется ли ОКК в своей работе государственными и отраслевыми документами, регламентирующими его деятельность? **ДА НЕТ**
- 2.3.4. Отвечает ли ОКК предприятия следующим основным требованиям:
- наличие высококвалифицированного персонала? **ДА НЕТ**
 - оснащение полным набором необходимого лабораторного оборудования, контрольно-измерительных приборов и реактивов? **ДА НЕТ**
 - наличие необходимой утвержденной нормативной документации, а также аналитических методик и/или инструкций по проведению постадийного контроля процесса производства? **ДА НЕТ**
 - проведение отбора проб (сотрудниками ОКК или в их присутствии) исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта в соответствии с утвержденными инструкциями? **ДА НЕТ**
 - осуществление выходного контроля исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта по соответствующей нормативной документации? **ДА НЕТ**
 - осуществление контроля за соответствием их установленным требованиям при передаче из помещений для хранения в производство и из цеха в цех и/или на склад? **ДА НЕТ**
 - валидация методов проведения анализов? **ДА НЕТ**
 - осуществление контроля качества готового продукта и наблюдение за стабильностью препаратов при хранении в течение одного года после окончания установленных сроков годности, но не менее трех лет? **ДА НЕТ**
 - участие в планировании, организации и проведении постадийного контроля процесса производства (совместно с работниками цеховых лабораторий, цехов и/или отделов)? **ДА НЕТ**
 - регистрация всех проведенных во время изготовления серии готового лекарственного средства анализов и полученных результатов, в том числе результатов проведения постадийного контроля процесса производства (любое отклонение должно быть зарегистрировано и проанализировано)? **ДА НЕТ**

- хранение достаточного количества образцов исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, лекарственных веществ и готовых лекарственных средств для обеспечения возможности проверки ОКК или органами государственного контроля во время хранения? **ДА НЕТ**

Образцы каждой серии готового продукта в окончательной упаковке должны храниться в рекомендованных условиях в течение одного года после окончания срока годности готового продукта, но не менее трех лет.

Образцы активных исходных веществ должны храниться в течение одного года после истечения срока годности лекарственного средства, в состав которого они входят, но не менее трех лет.

Вспомогательные вещества (кроме растворителей, газов и воды) должны храниться минимально три года.

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

Проверяющий (Ф.И.О., подпись, дата) _____

Представитель производства (Ф.И.О., подпись, дата) _____

«ПРАВИЛА» РАЗДЕЛ 3 - «ПЕРСОНАЛ»

3.1. Общие положения.

3.1.1. Укомплектовано ли предприятие персоналом соответствующего уровня профессиональной подготовки? **ДА НЕТ**

3.1.2 Имеются ли в наличии должностные инструкции для персонала в т.ч. для руководящего состава и отражают ли они производственные задачи (права и обязанности) персонала? **ДА НЕТ**

3.1.3. Имеются ли на предприятии:

- план обучения персонала? **ДА НЕТ**

- учебные программы? **ДА НЕТ**

- подтверждение выполнения плана обучения? **ДА НЕТ**

В начале и в течение дальнейшей работы каждый сотрудник должен пройти курс обучения основам «Правил».

3.1.3. Все ли сотрудники включены в систему непрерывного профессионального обучения? **ДА НЕТ**

3.2.1. Руководящий персонал.

3.2.1. Имеет ли руководитель предприятия специальное образование и практический опыт по организации фармацевтического производства? ... **ДА НЕТ**

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

3.2.2. Оговорены ли функции руководителей всех уровней в соответствующих должностных инструкциях во избежание неопределенностей и дублирования в работе? **ДА НЕТ**

Руководители всех уровней должны иметь полномочия, необходимые для выполнения своих обязанностей, и нести ответственность за свою деятельность. Функции руководителей оговариваются в соответствующих должностных инструкциях во избежание неопределенностей или дублирования в работе.

3.2.3. Соответствуют ли должностные обязанности руководителей

3.2.5. предприятия требованиям «Правил»? **ДА НЕТ**

В обязанности руководителя производства, как правило входят:

- организация производства в соответствии с требованиями технологической документации и «Правил...» для получения готового продукта надлежащего качества;

- утверждение производственных инструкций, включая инструкции по проведению постадийного контроля процесса производства, и обеспечение их точного соблюдения;
- обеспечение правильного ведения текущей производственной документации (отчетов о серии, маршрутных карт и др.) и утверждение их ответственными сотрудниками перед передачей в отдел контроля качества;

- осуществление контроля за состоянием производственных помещений, оборудования и его техническим обслуживанием;

- обеспечение проведения валидации технологического оборудования, производственного процесса и калибровки контрольно-измерительных приборов, хранения оригиналов документации и отчетов в доступной форме в определенном месте;

- контроль за проведением обучения персонала по утвержденным программам как в начале, так и в ходе дальнейшей работы на предприятии;

- обеспечение соблюдения персоналом правил техники безопасности.

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

- выдача разрешения на использование в производстве исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и полупродуктов, а также разрешение на реализацию готового продукта;

- обеспечение составления и утверждение методик и/или инструкций по отбору проб, проведению анализов сырья и материалов, полупродуктов и готового продукта, инструкций по оценке и контролю условий производства и других документов, непосредственно связанных с контролем качества готового продукта;

- оценка производственной документации на серию продукта (отчетов о серии, маршрутных карт и др.);

- обеспечение проведения всех необходимых контрольных испытаний (анализов);

- осуществление контроля за состоянием помещений отдела, оборудованием, контрольно-измерительными приборами и их техническим обслуживанием;

- обеспечение проведения необходимого процесса валидации, включая валидацию аналитических методов, и калибровки контрольно-измерительных приборов;

- утверждение программ обучения персонала предприятия, в том числе отдела контроля качества, и контроль за проведением обучения как в начале, так и в ходе дальнейшей работы.

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

Руководитель производства и руководитель отдела контроля качества, кроме того, должны совместно отвечать за следующее:

- контроль за соблюдением требований «Правил...»;

- составление и утверждение технологических регламентов и другой текущей производственной документации, включая дополнения и изменения к ним;

- контроль за соблюдением на производстве соответствующих санитарно-гигиенических условий;

- проведение самоинспекции.

3.3. Обучение персонала.

На каждом фармацевтическом предприятии должно проводиться в соответствии с письменной программой обучение всех сотрудников, работающих непосредственно на производстве или в контрольных лабораториях, включая лиц, занимающихся техническими вопросами, обслуживанием оборудования, уборкой помещений. Обучению дол-

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

3.3.2. Все ли вновь принятые на работу прошли подготовку по специальности? **ДА НЕТ**

3.3.2. Имеется ли на предприятии документация, содержащая сведения о периодическом прохождении обучения на каждого работника в течение всего времени его работы? **ДА НЕТ**

3.3.3. Проводится ли периодический пересмотр программ обучения? **ДА НЕТ**

3.3.4. Проходят ли дополнительное обучение по специальной программе лица, работающие в особо опасных для здоровья помещениях с высокоактивными, токсичными, летучими, сенсибилизирующими веществами и инъекционными препаратами? **ДА НЕТ**

3.3.5. Допускаются ли в производственные помещения лица не прошедшие специальной подготовки? **ДА НЕТ**

3.3.6. Уделяется ли специальное внимание обучению работающих в производстве стерильных лекарственных средств? **ДА НЕТ**

3.4. Личная гигиена персонала.

3.4.1. Есть ли на предприятии подробная программа по гигиене, включающая правила соблюдения личной гигиены, правила гигиены труда и правила использования и ношения технологической одежды? **ДА НЕТ**

3.4.2. Проходят ли медицинское обследование весь персонал при поступлении на работу и регулярные медицинские осмотры в процессе работы, в том числе осмотр окулистом лиц осуществляющих визуальный контроль продукции? **ДА НЕТ**

3.4.3. Организовано ли выявление среди персонала носителей патогенной микрофлоры, кожных и аллергических заболеваний? **ДА НЕТ**

К работе, связанной с изготовлением, контролем и хранением лекарственных средств, не должны допускаться носители патогенной микрофлоры и люди, страдающие аллергическими и кожными заболеваниями. Временно, до нормализации состояния здоровья, к работе не должны допускаться больные инфекционными заболеваниями или сотрудники, имеющие повреждения кожи различной степени. Персонал должен ставить в известность своего руководителя о любых недомоганиях.

3.4.5. - Организован ли контроль за соблюдением персоналом требований личной гигиены? **ДА НЕТ**

Персонал не должен прикасаться руками к исходному сырью, вспомогательным ма-

териалам, материалам первичной упаковки, полупродуктам и, кроме того, к некоторым частям оборудования, если это не предусмотрено действующей технологической документацией.

3.4.7. Организованы ли на производстве помещения для приема пищи, отдыха, курения? **ДА НЕТ**

3.5. Одежда.

3.5.1. Обеспечено ли предприятие достаточным количеством специальной одежды, соответствующей требованиям производства? **ДА НЕТ**

3.5.2. - Есть ли на предприятии документ регламентирующий специальную форму

3.5.4. одежды персонала. в зависимости от выполняемых функций и класса чистоты производства? **ДА НЕТ**

В «Правилах» в п.п. 3.5.2. - 3.5.4. подробно описывается форма специальной одежды для работы в помещениях классов чистоты А, В, С и Д. Отклонения от этих требований допускаются лишь в сторону их ужесточения.

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

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

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

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

3.5.5. Имеется ли на производстве собственная прачечная или отдельная стиральная машина для стирки технологической одежды? **ДА НЕТ**

3.5.5. Обеспечено ли надлежащее хранение стерильной одежды и предусмотрен

3.5.6. ли контроль ткани на ворсоотделение? **ДА НЕТ**

3.5.7. Имеется ли воздушный шлюз для передачи технологической одежды в помещение подготовки персонала? **ДА НЕТ**

3.5.8. Обрабатываются ли во время работы перчатки и руки персонала дезинфицирующими средствами? **ДА НЕТ**

3.6. Обязанности персонала «чистых» помещений.

3.6.1. Имеется ли на предприятии инструкции по работе Персонала в «чистых» помещениях и соответствуют ли они п.3.6.1 «Правил» ОСТ 42-510-98? **ДА НЕТ**

Персонал, работающий в «чистых» помещениях, обязан:

- строго ограничить вход в «чистые» помещения и выход из них в соответствии со специально разработанными инструкциями;
- осуществлять производственный процесс минимально необходимым количеством персонала. Инспекционные и контрольные процедуры, в основном, следует проводить за пределами «чистых» зон;
- ограничить перемещения персонала в помещениях классов чистоты В и С; избегать резких движений в рабочей зоне;
- не располагаться между источником воздушного потока и рабочей зоной во избежание изменения направления потока воздуха;
- не наклоняться над открытым продуктом или открытыми емкостями и не прикасаться к ним;
- не поднимать и не использовать предметы, упавшие на пол во время работы;
- перед входом в «чистое» помещение (в помещении подготовки персонала) снять все украшения и удалить косметику, включая лак для ногтей, принять душ (при необходимости), вымыть руки, обработать руки дезинфицирующими средствами и надеть стерильную технологическую одежду и обувь;
- избегать разговоров на посторонние темы. Все устное общение с людьми, находящимися вне производственных помещений, должно происходить через переговорное устройство;
- сообщать обо всех нарушениях, а также неблагоприятных изменениях санитарно-гигиенического режима или климатических параметров своему руководству.

Проверяющий (Ф.И.О., подпись, дата) _____

Представитель предприятия (Ф.И.О., подпись, дата) _____

«ПРАВИЛА» РАЗДЕЛ 4 - «ЗДАНИЯ И ПОМЕЩЕНИЯ»

4.1. Общие положения.

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

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

4.1.1. Расположено ли производство:

- в специально спроектированном и построенном здании? **ДА НЕТ**

- в приспособленном помещении? **ДА НЕТ**

4.1.2. Используются ли производственные помещения и оборудование предприятия для производства не лекарственных препаратов, в том числе пестицидов и гербицидов? **ДА НЕТ**

4.2. Конструктивные особенности.

4.2.1. Располагается ли предприятие вне пределов жилой зоны? **ДА НЕТ**

4.2.1. Располагается ли предприятие на достаточном расстоянии от производств, которые могут отрицательно повлиять на качество производимой продукции? **ДА НЕТ**

4.2.2. - Соответствуют ли здания, сооружения, помещения предприятия

4.2.4. Инструкции по строительному проектированию предприятий медицинской промышленности (ВСН 64-064-88) и требованиям «Правил» ОСТ 42-510-98)? **ДА НЕТ**

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

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

4.2.5. Обеспечивает ли планировка производственных помещений:

- поточность процесса с кратчайшими расстояниями между всеми технологически связанными помещениями? **ДА НЕТ**

- исключение взаимопересечения путей следования персонала, а так же пересечения технологических потоков и персонала? **ДА НЕТ**

- максимальную группировку помещений с одинаковой степенью чистоты? **ДА НЕТ**

- рациональное размещение оборудования и материалов для предотвращения смешивания различных видов и серий исходного сырья, упаковочных материалов, продуктов и готовых лекарственных средств? **ДА НЕТ**

- полное соблюдение условий санитарно-гигиенического режима? **ДА НЕТ**

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

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

- соблюдение норм и правил техники безопасности и пожарной безопасности? **ДА НЕТ**

- использование отдельных помещений при производстве пенициллиновых антибиотиков, для предотвращения перекрестной контаминации ими других групп лекарственных средств? **ДА НЕТ**

- использование отдельных помещений при производстве высокоактивных, токсичных, летучих или сенсibiliзирующих веществ (совмещенное производство допустимо только в исключительных случаях и при условии обеспечения специальных мер безопасности)? **ДА НЕТ**

4.2.6. Имеются ли в зданиях предприятия:

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

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

- чистые и удобные санитарно-бытовые помещения, расположенные вблизи производственных помещений? **ДА НЕТ**

- 4.2.7. Объединены ли производственные помещения в функциональные блоки, при необходимости, с автономными системами инженерного обеспечения? **ДА НЕТ**
- 4.2.8. Установлены ли на предприятии классы чистоты помещений или зон в зависимости от требований технологических процессов (ГОСТ Р 50766-95 и РД 64-125-95)? **ДА НЕТ**
- 4.2.9. Соблюдены ли требования недопустимости примыкания помещений классов чистоты В, С и Д к наружным ограждающим конструкциям (стены помещений категорий А и В по противопожарным нормам не должны быть капитальными)? **ДА НЕТ**
- 4.2.9. Обеспечено ли требование по размещению помещений более высокого класса чистоты внутри помещений более низкого класса? **ДА НЕТ**
- 4.2.10. Соблюдено ли на предприятии положение запрещающее размещать помещения классов чистоты В,С и Д в подвале или цокольном этаже? **ДА НЕТ**
- 4.2.11. Соблюдаются ли требования «Правил» относительно помещений для производства и контроля качества лекарственных средств:
- используются строго по назначению? **ДА НЕТ**
 - имеют достаточную площадь и оборудованы в соответствии с требованиями производства тех или иных лекарственных средств? **ДА НЕТ**
 - имеют гладкие внутренние поверхности (стены, полы, потолки, двери), непроницаемые для жидкостей и легко доступны для мытья и обработки дезинфицирующими средствами? **ДА НЕТ**
 - внутренние поверхности рабочих помещений покрыты материалами непылящими, легко моющимися, негорючими и устойчивыми к воздействию дезинфицирующих растворов? **ДА НЕТ**
 - технологические коммуникации (трубопроводы, осветительные приборы и др.) по возможности вынесены за пределы производственных помещений, а расположенные в них доступны для санитарной обработки? **ДА НЕТ**
 - содержатся в чистоте, что подтверждается соответствующими записями согласно инструкции имеющейся на предприятии? **ДА НЕТ**
 - подвергаются УФ-облучению? **ДА НЕТ**
 - количество мебели в производственных помещениях минимальное и строго необходимое? **ДА НЕТ**

- освещение, температурный режим, влажность воздуха и вентиляция соответствуют требованиям технологического режима и гигиеническим нормам. что подтверждается документально? **ДА НЕТ**

- имеет локальное оборудование, удаляющее пыль в местах ее образования (во время отбора проб, взвешивания, смешивания и т.п.)? **ДА НЕТ**

4.2.12. Обеспечиваются ли на предприятии дополнительные требования к помещениям для изготовления стерильных лекарственных средств:

- используются ли неокрашенные деревянные поверхности? **ДА НЕТ**

Следует избегать использования деревянных поверхностей. Использование неокрашенных деревянных поверхностей запрещено.

- стыки между стенами, полами и потолками имеют закругленную форму? .. **ДА НЕТ**

- подвесные потолки тщательно загерметизированы? **ДА НЕТ**

- герметизация стыков конструктивных элементов обеспечена применением не выделяющих пыли упругих прокладок и строительных герметиков? **ДА НЕТ**

- в помещениях класса чистоты В и С отсутствуют открытые коммуникации (за исключением природного газа) и воздуховоды? **ДА НЕТ**

- давление в них выше чем в смежных помещениях? **ДА НЕТ**

Давление в «чистых» помещениях должно быть выше чем в смежных с ними на 10-15 Па.

- в помещениях класса чистоты В и С используются раковины и сливные трубы? **ДА НЕТ**

Использование раковин и сливных труб в помещениях классов чистоты В и С следует исключить, в помещениях класса чистоты D - желательно исключить. Если же это невозможно, сливные трубы должны быть легко доступны для мытья и обработки, снабжены устройствами для предотвращения обратного потока жидкости.

- фильтры тонкой очистки воздуха тщательно загерметизированы и расположены в месте подачи воздуха в чистое помещение или как можно ближе к нему? **ДА НЕТ**

- используются скользящие двери? **ДА НЕТ**

В помещениях для изготовления стерильных лекарственных средств использование скользящих дверей не допускается.

- для передачи готового продукта из помещений более высокого класса чистоты в помещения более низкого класса чистоты используются транспортеры, проходящие сквозь стены? **ДА НЕТ**
- в обратном направлении? **ДА НЕТ**

Для передачи готового продукта из помещений более высокого класса чистоты в помещения более низкого класса чистоты допускается использование транспортеров, проходящих сквозь стены. Использование транспортеров в обратном направлении недопустимо.

- между помещениями различных классов чистоты имеются переговорные устройства? **ДА НЕТ**
- вход персонала и передача материалов в «чистые» помещения осуществляется через воздушные шлюзы с подачей приточного стерильного воздуха по схеме «сверху-вниз»? **ДА НЕТ**
- воздушные шлюзы обеспечены блокировкой, предотвращающей открывание более одной из дверей и предупредительной сигнализацией световой или визуальной? **ДА НЕТ**

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

- двери воздушного шлюза самозакрывающиеся с уплотненным притвором? **ДА НЕТ**

4.2.13. Помещения для упаковки лекарственных средств:

- достаточны для организации технологических операций и обеспечения свободного перемещения материалов? **ДА НЕТ**
- имеют оборудование, расположенное таким образом, чтобы устранить опасность смешивания продуктов, особенно на различных этапах упаковки лекарственных средств? **ДА НЕТ**
- имеют освещение, температурный режим, влажность воздуха и вентиляцию не оказывающие отрицательного воздействия на качество продукта во время упаковки, а так же на функционирование оборудования? **ДА НЕТ**

4.2.14. Помещения для хранения (склады):

- достаточно просторны для проведения растаривания и обеспечения упорядоченного и раздельного хранения исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов, готовых лекарственных средств, находящихся на карантине, разрешенных к реализации и (или) забракованных? **ДА НЕТ**

- обеспечивают надежную защиту от хищений и случайного или злоумышленного загрязнения или заражения? **ДА НЕТ**

- отвечают требованиям действующих правил хранения и обращения с воспламеняющимися и взрывчатыми продуктами производства, токсическими и наркотическими веществами? **ДА НЕТ**

- помещения сухие, имеют необходимое освещение вентиляцию, температуру и влажность воздуха? **ДА НЕТ**

- отбор проб для проведения контроля осуществляется в установленном порядке в специальных помещениях, оборудованных при необходимости установками ламинированного потока стерильного воздуха? **ДА НЕТ**

- взвешивание исходного сырья и вспомогательных материалов для проведения производственного процесса и взвешивания для оценки практического выхода готового продукта выполняется в установленном порядке в отдельном помещении, находящемся в производственной зоне хранения и предназначенном специально для этих целей? **ДА НЕТ**

- при приемке и отправке обеспечиваются условия защиты продуктов и материалов от воздействия неблагоприятных климатических условий? **ДА НЕТ**

- обеспечен контроль за входом в помещение хранения только персоналу, имеющему соответствующие полномочия? **ДА НЕТ**

4.2.15. Санитарно-бытовые помещения:

- Гардеробные для хранения уличной и переходной одежды располагаются при входе в здание? **ДА НЕТ**

- технологическая одежда хранится в специальных гардеробах? **ДА НЕТ**

- душевые, помещения для мытья рук и туалеты изолированы от производственных помещений и помещений для хранения? **ДА НЕТ**

- помещения для приема пищи и отдыха изолированы от других помещений? **ДА НЕТ**

4.2.16. Созданы ли на предприятии следующие условия необходимые для подготовки персонала к работе:

- необходимое количество помещений классов чистоты С и D (отдельно для каждого пола) с надлежащей вентиляцией и соответствующим оборудованием? **ДА НЕТ**

- вторая гардеробная и вторая умывальная в оснащённом состоянии имеют тот же класс чистоты, что и помещение в которые они ведут? **ДА НЕТ**

- помещения для подготовки персонала сконструированы и используются таким образом, чтобы обеспечить разделение различных этапов переодевания и тем самым свести к минимуму возможность загрязнения технологической одежды микроорганизмами и механическими частицами? **ДА НЕТ**

- организован контроль, обеспечивающий прохождение в помещение для подготовки персонала лишь в чистой переходной одежде и сменной обуви? **ДА НЕТ**

- помещения для подготовки персонала расположены вне зоны производства лекарственных средств, особенно при производстве стерильной продукции, непосредственно примыкая к производственным «чистым» помещениям? **ДА НЕТ**

- помещения для подготовки персонала оборудованы умывальниками с холодной и горячей водой, воздушными сушками или стерильными полотенцами, закрывающимися емкостями для использованной технологической одежды, моющими и дезинфицирующими средствами для мытья и обработки рук? **ДА НЕТ**

- цеха и лаборатории отдела контроля качества дополнительно обеспечены аварийными душами, раковинами самопомощи или устройствами для промывки глаз? **ДА НЕТ**

4.2.17. Отделены ли механические мастерские максимально от помещений для производства и хранения? **ДА НЕТ**

Инструменты и приспособления, необходимые для работы непосредственно в производственных помещениях, хранятся ли в специально предназначенных для этих целей помещениях или шкафах? ... **ДА НЕТ**

4.3. Отопление. Вентиляция. Кондиционирование.

4.3.1. Соответствует ли отопление, вентиляция и кондиционирование в производственных зданиях требованиям Инструкции по строительному проектированию предприятий медицинской промышленности? **ДА НЕТ**

4.3.2. Имеется ли в производственных помещениях:

- оборудование контролирующее воздушный поток в системе вентиляции,

температуру, влажность, эффективность фильтрации и перепад давления на фильтрах? **ДА НЕТ**

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

- Располагаются ли воздухозаборные устройства приточной вентиляции в местах с максимальной чистотой воздуха с учетом направлений господствующих ветров? **ДА НЕТ**

- обеспечена ли трехступенчатая очистка приточного воздуха для помещений классов чистоты В и С? **ДА НЕТ**

- обеспечена ли двухступенчатая очистка приточного воздуха для помещений класса чистоты D? **ДА НЕТ**

- обеспечивается ли поддержание положительного перепада давления «чистых» помещений по отношению к окружающим помещениям более низкого класса чистоты? **ДА НЕТ**

Смежные помещения разных классов чистоты должны иметь перепад давления, как правило, 10-15 Па.

- имеют ли внутренние и наружные поверхности фильтрокамер и воздуховодов «чистых» помещений покрытие, допускающее их обработку дезинфицирующим раствором? **ДА НЕТ**

- проводятся ли регулярные проверки эффективности работы воздушных фильтров с помощью контроля запыленности воздуха и DOP-теста (испытание на герметичность и утечку)? **ДА НЕТ**

Замена или гермитизация фильтрующего оборудования должна проводиться строго по показаниям приборов в соответствии с нормативными требованиями. Сроки замены должны определяться при увеличении сопротивления потоку воздуха вдвое по сравнению с исходной нормативной величиной, что свидетельствует о снижении производительности фильтра или о возможности повреждения.

- изолированы ли системы воздухообеспечения помещений производства пенициллиновых антибиотиков от воздушных систем производства других лекарственных средств? **ДА НЕТ**

4.3.3. Соответствует ли производительность системы вытяжной вентиляции требованиям «Правил»? **ДА НЕТ**

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

4.3.3. Обеспечена ли очистка вытяжного воздуха через фильтры тонкой очистки для защиты окружающей среды от возможных вредных выбросов из производственных помещений? **ДА НЕТ**

4.3.4. Соответствует ли требованиям «Правил» организация ламинарных потоков воздуха в помещениях по производству стерильных лекарственных средств? **ДА НЕТ**

На «чистом» участке или «чистом» помещении с вертикальным ламинарным потоком фильтры приточной вентиляции должны располагаться в потолке, а отверстия вытяжной вентиляции - в полу или нижней части стен. При горизонтальном ламинарном потоке фильтры приточной и отверстия вытяжной вентиляции должны располагаться на всей поверхности противоположных стен.

4.3.5. Соответствуют ли «чистые» камеры следующим требованиям:

- изготовлены ли из гладкого и прочного материала направляющие потоки панели, колпак и рабочие поверхности? **ДА НЕТ**

- используются ли одноразовые фильтры или фильтры из материала, позволяющего очищать их для повторного использования, для предварительной очистки воздуха? **ДА НЕТ**

- контролируется ли постоянно работа установок ламинарного потока стерильного воздуха согласно инструкции и в соответствии с графиком? **ДА НЕТ**

Конечная фильтрация должна осуществляться через предварительно испытанные и герметично установленные фильтры тонкой очистки. Скорость ламинарного потока должна быть в пределах 0,45 м/с с допустимыми колебаниями в пределах 20%.

4.3.6. Оборудованы ли производственные помещения системой кондиционирования приточного воздуха? **ДА НЕТ**

4.3.6. Обеспечивает ли система кондиционирования воздуха:

- соответствующую степень очистки воздуха от механических частиц и микроорганизмов? **ДА НЕТ**

Классификация чистых зон по максимальному допустимому числу частиц и микробиологической чистоты приведены в приложении.

- автоматическое регулирование климатических параметров (температуру и относительную влажность воздуха) для создания наиболее благоприятных условий для технологического процесса и обслуживающего персонала? **ДА НЕТ**

- высокую аэродинамическую устойчивость для поддержания оптимального распределения давления и других параметров воздуха в здании и его отдельных помещениях? **ДА НЕТ**

- исключение возникновения статического электричества и связанного с ним накопления пыли? **ДА НЕТ**
- низкий уровень шума во время работы? **ДА НЕТ**

4.3.7. Имеют ли производственные здания систему обеспечения:

- сжатым воздухом? **ДА НЕТ**
- азотом или другим инертным газом? **ДА НЕТ**
- распределения газов по всем помещениям? **ДА НЕТ**
- защиты подаваемого воздуха от попадания примесей или паров масла (применение компрессоров без масла)? **ДА НЕТ**
- предотвращения конденсации водяного пара в трубопроводах (сжатый воздух и азот должны быть обезвожены)? **ДА НЕТ**

4.4. Освещение.

- 4.4.1. Спроектировано ли электроснабжение и электроосвещение производственных зданий в соответствии со строительными нормами и правилами и другими действующими нормативными документами? **ДА НЕТ**
- 4.4.2. Обеспечены ли все производственные и санитарно-бытовые помещения надлежащим освещением? **ДА НЕТ**
- 4.4.3. В «чистых» помещениях осветительные приборы:
 - имеют конструкцию, не допускающую накопление пыли и облегчающую уборку? **ДА НЕТ**
 - закрыты, что предотвращает разброс осколков в случае поломки? **ДА НЕТ**

4.5. Водоснабжение. Канализация. Сточные воды.

- 4.5.1. Выполнены ли системы внутреннего водоснабжения, канализации и внутренних водостоков в производственных зданиях в соответствии со строительными нормами и правилами, другими действующими нормативными документами? **ДА НЕТ**
- 4.5.2. Имеются ли фильтры в системе водоснабжения и трубопроводах? **ДА НЕТ**
- 4.5.3. Имеются ли в местах пересечения различных систем устройства, предотвращающие обратный ток жидкостей? **ДА НЕТ**
- 4.5.4. Трубопроводы системы водоснабжения и подачи газов:

- изготовлены из нержавеющей стали или других коррозионно-стойких материалов с учетом возможности их стерилизации паром? **ДА НЕТ**

- четко промаркированы с указанием их содержимого и направления движения потоков? **ДА НЕТ**

- имеют надежные соединения или соединительные устройства (переходники, адаптеры)? **ДА НЕТ**

- трубопроводы системы водоснабжения имеют наклон вниз для полного стекания жидкости и не содержат участков, в которых может застаиваться вода? **ДА НЕТ**

4.5.5. Для мойки материалов первичной упаковки и оборудования используется ли исключительно питьевая вода или вода очищенная? **ДА НЕТ**

4.5.6. Для приготовления нестерильных лекарственных средств, последнего споласкивания материалов первичной упаковки, оборудования и поверхностей, контактирующих с нестерильными лекарственными средствами и полупродуктами, используется ли исключительно вода очищенная? **ДА НЕТ**

4.5.7. Для приготовления стерильных лекарственных средств, последнего ополаскивания материалов первичной упаковки, оборудования и поверхностей, контактирующих со стерильными лекарственными средствами используется ли исключительно вода для инъекций? **ДА НЕТ**

4.5.8. Оборудование, применяемое для получения воды очищенной и воды для инъекций, смонтировано и эксплуатируется ли таким образом, чтобы обеспечить получение необходимого количества воды требуемого качества? **ДА НЕТ**

Условия получения, хранения и распределения воды должны препятствовать росту микроорганизмов преимущественно с помощью постоянной циркуляции при температуре не ниже 80 градусов Цельсия.

4.5.9. Обеспечен ли на предприятии постоянный контроль за качеством воды и подготовкой оборудования для ее получения? **ДА НЕТ**

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

4.5.10. Системы для стока жидких отходов производства обеспечены ли устройствами, предотвращающими обратный ток жидкостей? **ДА НЕТ**

4.5.11. Выведены ли системы для стока жидких отходов из «чистых» помещений? .. **ДА НЕТ**

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

4.6. Санитария.

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

4.6.2. Имеется ли на предприятии подробная программа проведения санитарных мероприятий, устанавливающая:

- перечень помещений и оборудования, подлежащих уборке и обработке, методы и периодичность их проведения? **ДА НЕТ**
- перечень инвентаря, материалов, моющих и дезинфицирующих средств, применяемых при уборке помещений и обработке оборудования? **ДА НЕТ**
- перечень сотрудников, непосредственно выполняющих уборку помещений и руководящих их проведением? **ДА НЕТ**
- имеются ли на предприятии соответствующие инструкции для персонала, доведены ли они до конкретных исполнителей и включены ли в программу подготовки и повышения квалификации сотрудников? **ДА НЕТ**
- имеются ли журналы регистрации проводимых санитарных мероприятий? **ДА НЕТ**

В инструкциях должно быть отражено, какие поверхности, каким способом, с применением каких моющих или дезинфицирующих растворов обрабатываются, частота и техническое исполнение процедуры, как и где хранятся медикаменты и т.д. Например: швабра для санитарной обработки находится в ведре с водой, через которую перед работой необходимо пропускать пар в течение 15 минут. У ответственного лица должен быть журнал регистрации процедур санитарной обработки. Исполнитель в соответствии с инструкцией производит обработку и делает запись в журнале с указанием времени исполнения, а ответственное лицо заверяет эту запись. Правильное содержание хозяйства совершенно необходимо для всех операций, выполняемых на предприятии. В качестве примера в приложении приведен ряд подлинных инструкций зарубежных производителей, опубликованных ими в различных изданиях.

4.6.3. Выделено ли на предприятии (отдельных производствах) специальное помещение для хранения моющих и дезинфицирующих средств, инвентаря и материалов, применяемых при уборке помещений и обработке оборудования? **ДА НЕТ**

- 4.6.4. Обеспечено ли чередование в использовании дезинфицирующих средств для предотвращения появления устойчивых форм микроорганизмов? **ДА НЕТ**

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

- 4.6.4. Допускается ли хранение разбавленных дезинфицирующих растворов и контролируется ли их стерильность? **ДА НЕТ**

- 4.6.5. Проводится ли регулярный контроль содержания механических частиц и/или микроорганизмов в воздухе классифицируемых помещений и контроль степени микробной контаминации оборудования, поверхностей помещения, рук персонала и технологической одежды? **ДА НЕТ**

- 4.6.5. Имеются ли на производственных участках журналы для регистрации всех санитарных мероприятий? **ДА НЕТ**

Проверяющий (Ф.И.О., подпись, дата) _____

Представитель предприятия (Ф.И.О., подпись, дата) _____

«ПРАВИЛА» РАЗДЕЛ 5 - «ОБОРУДОВАНИЕ»

5.1. Общие положения.

- 5.1.1. Учтено ли требование «Правил», предписывающее конструирование и размещение оборудования, используемого для производства и контроля качества лекарственных средств, таким образом, чтобы максимально облегчить его подготовку к работе, эксплуатацию и обслуживание? **ДА НЕТ**
- 5.1.2. Соответствуют ли проводимым технологическим процессам вид, размер и характеристики оборудования и контрольно-измерительных приборов? ... **ДА НЕТ**
- 5.1.3. Подвергаются ли периодической калибровке и поверке весы и измерительные приборы, используемые для изготовления лекарственных средств и контроля их качества? **ДА НЕТ**
- 5.1.3. Имеются ли на производстве (рабочих местах) журналы для регистрации проведенных калибровок и поверок измерительных приборов? **ДА НЕТ**

Для удобства работы и контроля принято на все приборы подлежащие поверке наносить (наклеивать специальные ярлычки) дату проведенной и очередной поверок.

- 5.1.4. Используется ли компьютерная техника при производстве, упаковке, хранении, транспортировке и контроле качества продукции? **ДА НЕТ**

5.2. Конструкция оборудования.

- 5.2.1. Соответствуют ли конструкции оборудования следующим требованиям:
- поверхности оборудования, соприкасающиеся с исходным сырьем, полупродуктами или готовым продуктом, имеют гладкую поверхность и изготовлены из нетоксичного, стойкого к коррозии материала, который не реагирует с используемым сырьем или материалами и выдерживает обработку дезинфицирующими средствами и/или стерилизацию? **ДА НЕТ**
 - все детали оборудования, контактирующие с используемым сырьем, материалами и полупродуктами, съемные для облегчения их мойки, обработки дезинфицирующими средствами или стерилизации? **ДА НЕТ**
 - технологическое обслуживание оборудования исключает его загрязнение (смазочными веществами и др.) во избежание ухудшения качества и загрязнения готовых продуктов? **ДА НЕТ**
 - закрыты ли или отгорожены все передающие устройства (транспортёры, цепные передачи, приводы трансмиссий)? **ДА НЕТ**
 - закрыты ли бункеры, емкости и аналогичное оборудование? **ДА НЕТ**

5.3. Размещение оборудования.

5.3.1. Размещено ли оборудование таким образом, чтобы:

- оптимизировать потоки исходного сырья, материалов и свести к минимуму перемещения персонала? **ДА НЕТ**
- предотвратить возможность загрязнения лекарственных средств в процессе их производства? **ДА НЕТ**
- предотвратить риск смешивания разных продуктов или случайного выпадения какой-либо стадии производственного процесса? **ДА НЕТ**
- облегчить мойку, обработку, эксплуатацию и обслуживание оборудования? **ДА НЕТ**

5.3.2. Удаляется ли неисправное оборудование из производственных помещений или помещений контроля качества или, в крайнем случае, отделено ли оно от действующего и четко промаркировано до его удаления из помещения? **ДА НЕТ**

5.4. Подготовка к работе и эксплуатация оборудования.

5.4.1. Проводится ли на предприятии оценка монтажа и работоспособности оборудования для каждого нового технологического процесса? **ДА НЕТ**

5.4.1. Проводится ли повторная валидация оборудования в случае его замены или ремонта? **ДА НЕТ**

5.4.1. Имеется ли на каждой единице оборудования этикетка с указанием дат проведения последней валидации и проведения повторной? **ДА НЕТ**

5.4.2. Имеется ли и соблюдается ли на предприятии график планово-профилактического ремонта оборудования? **ДА НЕТ**

5.4.3. Имеются ли на предприятии инструкции по мойке и обработке дезинфицирующими средствами или по стерилизации оборудования? **ДА НЕТ**

5.4.4. Имеется ли на каждом производстве специальный журнал, в котором фиксируются результаты контроля качества подготовки оборудования к работе после обработки дезинфицирующими средствами или стерилизации рабочих деталей, результаты проведения профилактических осмотров оборудования и текущего ремонта? **ДА НЕТ**

5.4.5. Проводится ли обработка оборудования используемого для производства одного вида лекарственного средства таким образом, чтобы не допустить смешивания различных серий продукта? **ДА НЕТ**

- 5.4.5. При использовании оборудования для производства лекарственных средств нескольких наименований, обеспечивается ли тщательная очистка его до полного отсутствия в промывных водах следов лекарственных веществ, входящих в состав ранее изготавливаемого лекарственного средства? **ДА НЕТ**

Перед производством лекарственного средства последующего наименования оборудование должно при необходимости обрабатываться дезинфицирующими средствами или стерилизоваться.

- 5.4.5. Используется ли оборудование, используемое для производства пенициллиновых антибиотиков, токсичных или летучих веществ для производства других лекарственных средств? **ДА НЕТ**

5.5. Требования к оборудованию «чистых» помещений.

- 5.5.1. Предусмотрено ли размещение и эксплуатация технологического оборудования за пределами «чистых» помещений? **ДА НЕТ**

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

- 5.5.2. Имеет ли оборудование, используемое для работы в асептических условиях, регистрирующие устройства для контроля параметров процесса и устройствами сигнализации, извещающими о неисправности? **ДА НЕТ**

Проверяющий (Ф.И.О., подпись, дата) _____

Представитель предприятия (Ф.И.О., подпись, дата) _____

«ПРАВИЛА» РАЗДЕЛ 6 - «ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА»

6.1. Общие положения.

Основной целью фармацевтического производства является изготовление лекарственных средств. При этом используются исходное сырье и вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы.

- 6.1.2. Обеспечено ли на производстве надлежащее ведение документации, отражающей все этапы производства? **ДА НЕТ**

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

- 6.1.3. Осуществляется ли процесс производства в строгом соответствии с технологическим регламентом? **ДА НЕТ**

6.2. Исходное сырье.

- 6.2.1. Имеет ли предприятие утвержденную в установленном порядке нормативную документацию на исходное сырье? **ДА НЕТ**

- 6.2.2. Есть ли на производстве утвержденный стандарт предприятия включающий в себя:

- описание сырья с указанием его названия, условного обозначения и/или кода? **ДА НЕТ**

- необходимая нормативная документация? **ДА НЕТ**

- указание возможных поставщиков сырья, с которыми согласованы нормативная документация, объемы и сроки поставки? **ДА НЕТ**

- инструкции по отбору проб и проведению входного контроля? **ДА НЕТ**

- требования к качеству, включая дополнительные, с учетом специфики производства? **ДА НЕТ**

- надлежащие условия хранения и меры предосторожности при обращении с сырьем? **ДА НЕТ**

- срок годности или дату, после которой требуется дополнительная проверка качества? **ДА НЕТ**

- 6.2.3. При получении каждой серии сырья проверяется ли и регистрируется ли совпадение сведений в бланке заказа, в накладной и этикетках

поставщика, состояние упаковки (отсутствие повреждений, чистота), наличие документов, удостоверяющих качество сырья (для каждой серии!)? **ДА НЕТ**

6.2.4. Проводится ли, при поступлении нескольких серий одного наименования сырья, отдельное рассмотрение каждой серии в отношении отбора проб, проведения входного контроля по нормативной документации и выдачи разрешения на использование в производстве? **ДА НЕТ**

6.2.5. Имеется ли на производстве инструкция по входному контролю сырья, включая процедуру забора проб, соблюдаются ли ее требования на практике и регистрируется ли ее исполнение документально? **ДА НЕТ**

Полученное сырье подвергается входному контролю согласно действующей документации, для чего от каждой серии сырья отбирают средние пробы. Отбор проб должен производиться в соответствии с письменной инструкцией в специально оборудованном помещении и с соблюдением условий, исключающих дополнительное загрязнение сырья или другое снижение его качества. Любые отклонения от требований нормативной документации, в том числе повреждение упаковки, которые могут повлиять на качество исходного сырья, должны быть зарегистрированы.

Желательно, чтобы отбор проб проводился одним уполномоченным отдела контроля качества под контролем другого сотрудника! Сырье должно быть снабжено этикеткой, содержащей следующую информацию:

- название продукта, условное обозначение и/или код;
- номер серии;
- срок годности или дату, после которой требуется дополнительная проверка качества.

6.2.6. Используются ли на производстве цветные этикетки, сменяемые на различных стадиях контроля и в зависимости от его результата? **ДА НЕТ**

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

6.2.7. Обеспечивается ли хранение сырья в помещениях, изолированных от основного производства с удобным доступом к сырью, исключения его смешивания и загрязнения? **ДА НЕТ**

6.2.8. При проведении работ с сырьем, соблюдаются ли существующие нормы санитарии, гигиены и техники безопасности? **ДА НЕТ**

6.2.9. Соблюдается ли правило выдачи сырья на производство, по которому требуется соответствующая документация и разрешение отдела контроля качества? **ДА НЕТ**

6.2.9. Ведется ли регистрация баланса запаса и выдачи сырья? **ДА НЕТ**

6.2.10. Оставляются ли образцы каждой серии сырья в количестве достаточном для аналитических проверок, если они потребуются в последующем? **ДА НЕТ**

6.2.11. Соблюдается ли очередность использования сырья? **ДА НЕТ**

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

6.2.12. Имеется ли на предприятии и исполняется ли инструкция по отпуску сырья на производство? **ДА НЕТ**

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

6.2.13. Обеспечиваются ли меры профилактики вторичной контаминации в процессе доставки сырья к производственному участку? **ДА НЕТ**

6.2.14. Подвергаются ли проверке на микробную контаминацию все компоненты, входящие в состав нестерильных лекарственных средств? **ДА НЕТ**

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

6.2.15. Подвергаются ли регулярной проверке на стерильность или микробную контаминацию и при необходимости на пирогенность все компоненты, входящие в состав стерильных лекарственных средств? **ДА НЕТ**

Допустимое количество микроорганизмов должно быть указано в стандартах предприятия на каждый вид сырья. При необходимости должно проводиться определение содержания механических включений в исходном сырье. Забракованное сырье должно быть промаркировано и возвращено поставщику или уничтожено, что должно быть документально оформлено.

6.3. Материалы первичной упаковки.

6.3.1. Соответствуют ли материалы первичной упаковки, используемые в производстве лекарственных средств следующим требованиям:

- обеспечивают защиту лекарственных средств от воздействия неблагоприятных условий внешней среды? **ДА НЕТ**

- предохраняют от механических воздействий? **ДА НЕТ**

- удобны для повседневного пользования? **ДА НЕТ**

• эстетичны по внешнему виду? **ДА НЕТ**

- 6.3.2. Разработаны ли на предприятии инструкции по обращению с материалами первичной упаковки, гарантирующие требуемый уровень их чистоты по механическому и микробному загрязнению? **ДА НЕТ**

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

- 6.3.3. Применяются ли для изготовления первичной упаковки (ампулы, флаконы, банки, колпачки, пробки и т.д.) только те материалы, которые не влияют на стабильность и фармакологические свойства укупоренных лекарственных средств? **ДА НЕТ**

- 6.3.4. Соответствуют ли материалы первичной упаковки требованиям соответствующих стандартов (форма, размеры и допустимые отклонения от размеров) материалов первичной упаковки? **ДА НЕТ**

- 6.3.5. Соответствуют ли материалы первичной упаковки утвержденным на предприятии стандартам или инструкциям? **ДА НЕТ**

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

- 6.3.6. Соблюдаются ли на предприятии правила хранения упаковочных материалов? **ДА НЕТ**

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

- 6.3.7. Предусмотрены ли на предприятии специальные устройства или контейнеры, исключающие возможность вторичного загрязнения или смешивания подготовленных материалов первичной упаковки, при их транспортировке из одного помещения в другое? **ДА НЕТ**

- 6.3.8. Учитываются ли на производстве требования к упаковке лекарственных средств для детей? **ДА НЕТ**

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

- 6.3.9. Валидирован ли на предприятии процесс подготовки материалов первичной упаковки для инъекционных лекарственных средств? **ДА НЕТ**

Материалы первичной упаковки для инъекционных лекарственных средств должны проверяться на отсутствие механических включений. При производстве инъекционных лекарственных средств, не стерилизуемых в первичной упаковке, кроме того, следует контролировать на их стерильность и, при необходимости, пирогенность. Если процесс валидирован, контроль стерильности и пирогенности может проводиться в отдельных случаях.

6.4. Процесс производства.

- 6.4.1. Соблюдается ли на предприятии технологический регламент, обеспечивающий выпуск готового продукта, соответствующего всем требованиям нормативной документации? **ДА НЕТ**

- 6.4.1. Проводится ли на предприятии модернизация и совершенствование процесса производства? **ДА НЕТ**

- 6.4.2. Обеспечиваются ли операции технологического процесса и контроля производства квалифицированным персоналом с использованием необходимого оборудования и приборов в специально предназначенных для этих целей помещениях? **ДА НЕТ**

- 6.4.3. Имеются ли на предприятии письменные инструкции и стандарты обработки и использования сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта, включая приемку, карантин, отбор и анализ проб, хранение, маркировку и упаковку? **ДА НЕТ**

- 6.4.3. Регистрируются ли на производстве любые изменения в технологическом процессе и любые отклонения в ходе проведения производственных операций? **ДА НЕТ**

- 6.4.4. Обеспечивают ли условия проведения технологического процесса:

- создание поточности технологического процесса? **ДА НЕТ**

- согласованность, безопасность и безаварийность работы всего технологического оборудования и оптимальную его загрузку? **ДА НЕТ**

- исключение или сведение к минимуму контактов работающего персонала с сырьем, вспомогательными материалами, материалами первичной упаковки и готовым продуктом в процессе обслуживания оборудования и при выполнении производственных операций? **ДА НЕТ**
 - строгое документирование всех стадий технологического процесса, включая составление материального баланса? **ДА НЕТ**
 - переработку образующихся отходов? **ДА НЕТ**
 - автоматизацию и компьютеризацию технологических процессов, механизацию вспомогательных и погрузочно-разгрузочных работ? **ДА НЕТ**
- 6.4.5. Имеется ли на производстве и исполняется ли письменная инструкция по добавлению взвешенного или отмеренного сырья при получении каждой серии продукта уполномоченным персоналом цеха? **ДА НЕТ**

Добавление сырья должен проводить один сотрудник под контролем другого. Расчетные количества загружаемых компонентов должны обеспечить содержание в готовом продукте не менее 100% указанного на этикетке количества действующего вещества.

- 6.4.6. Установлены и отражены ли в технологических регламентах или другой производственной документации требования к допустимым срокам и условиям хранения полупродуктов? **ДА НЕТ**
- 6.4.8. При производстве лекарственных средств применяют ли на предприятии следующие методы стерилизации:
- термический (паровой или воздушный)? **ДА НЕТ**
 - стерилизующая фильтрация? **ДА НЕТ**
 - химический (газовый)? **ДА НЕТ**
 - радиационный? **ДА НЕТ**

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

- 6.4.9. Исключается ли в производственном процессе вероятность смешивания простерилизованного и нестерилизованного продуктов? **ДА НЕТ**

В производстве следует использовать стерилизационное оборудование, вход и выход которого находится в раздельных и не сообщающихся помещениях.

6.5. Маркировка и вторичная упаковка.

6.5.1. Имеются ли на предприятии инструкции, регламентирующие правила приемки и идентификации упаковочных и маркировочных материалов, проверки рабочих мест и оборудования, порядок работы при упаковке и маркировке? **ДА НЕТ**

6.5.2.- Имеет ли готовый продукт предприятия

6.5.3. четкую маркировку? **ДА НЕТ**

Содержание маркировки и оформление надписей должны соответствовать требованиям, установленным действующей нормативной документацией на конкретные виды лекарственных средств. В маркировке продуктов целесообразно использовать кодирование, облегчающее автоматизированную идентификацию. Маркировка может быть выполнена в виде специальных этикеток или нанесена непосредственно на первичную упаковку.

6.5.4. Организовано ли на предприятии изготовление, хранение,

6.5.7. транспортирование, выдача на производство этикеток и других печатных материалов таким образом, чтобы исключить их смешивания и/или перепутывания? **ДА НЕТ**

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

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

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

6.5.8. Соблюдаются ли на предприятии достаточные меры для обеспечения

6.5.12. сохранности готовых лекарственных средств (вторичная и групповая упаковка, ее маркировка, использование закрытых транспортных средств, контроль на всех этапах)? **ДА НЕТ**

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

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

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

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

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

6.6. Готовые продукты.

6.6.1. Осуществляется ли на предприятии контроль качества готовых лекарственных средств в соответствии с требованиями «Правил»? **ДА НЕТ**

6.6.2. Обеспечивается ли карантинное хранение готовых лекарственных средств до получения разрешения на их реализацию? **ДА НЕТ**

Служба, обеспечивающая хранение, должна иметь указания по хранению (сроки периодических осмотров, способ укладки, специальные требования к хранению сильнодействующих, огнеопасных, взрывоопасных продуктов и продуктов с ограниченным сроком хранения).

6.6.5. Ведется ли на предприятии досье на каждое готовое лекарственное средство? **ДА НЕТ**

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

6.7. Остатки продукта, возвращение и переработка брака.

6.7.1. Имеется ли на предприятии четкая регламентация использования остатков

6.7.2. продукта от серии, включения их в последующие серии? **ДА НЕТ**

Должно быть письменное разрешение ОКК, определяющее предельное количество остаточного продукта, добавляемого к последующей серии. Серии продукта, содержа-

щие остатки предыдущих серий, могут быть разрешены к выпуску только при наличии разрешений на выпуск серий, из которых образовались эти остатки.

6.7.3. Регистрируется, маркируется и передается ли на карантин забракованный продукт и хранится ли он там до принятия решения ОКК о возможности утилизации? **ДА НЕТ**

6.7.4. Производится ли на предприятии переработка забракованного продукта и всегда ли на это получается разрешение ОКК? **ДА НЕТ**

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

6.8. Отходы.

6.8.1. Обеспечено ли на предприятии правильное и безопасное хранение

6.8.2. отходов производства и мусора? **ДА НЕТ**

Жидкие отходы не разрешается хранить в зданиях. Они должны быть собраны в специальные приемники для последующего удаления из зданий по трубопроводам. Удаление их должно быть безопасным и проводиться регулярно через небольшие промежутки времени при соблюдении необходимых санитарно - гигиенических условий. Должны быть созданы условия для предотвращения хищений подлежащих уничтожению вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, исходного сырья и забракованной продукции.

6.8.3. Обеспечено ли на предприятии надлежащее хранение, исключающее возможность хищения подлежащих уничтожению материалов забракованной продукции? **ДА НЕТ**

6.9. Контроль процесса производства.

6.9.1. Имеются ли на предприятии письменные инструкции, регламентирующие поэтапный контроль процесса производства? **ДА НЕТ**

6.9.1. Проводится ли на предприятии поэтапный контроль производства сотрудниками цеховой лаборатории (постоянно) и ОКК (периодически)? **ДА НЕТ**

6.9.2. Отражаются ли в соответствующих журналах контроля:

- соответствие используемых сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и полупродуктов требованиям нормативной документации? **ДА НЕТ**

- санитарное состояние цехов, рабочих мест и оборудования? **ДА НЕТ**

- выполнение регламентированных технологических операций
и соблюдение и технологических режимов работы? **ДА НЕТ**

- отклонения от режимов и норм технологического процесса, причины
этого и меры принятые по их ликвидации? **ДА НЕТ**

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

6.10. Документация.

6.10.1. Можно ли утверждать, что документация на предприятии составлена

6.10.3 в соответствии с нуждами производства, надлежащим образом оформлена,
все документы подписаны правомочными лицами с указанием даты? **ДА НЕТ**

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

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

Содержимое документов должно быть однозначным и не иметь двойного толкования копии должны быть четкими, разборчивыми и завизированы ответственным лицом.

6.10.4. Проводится ли на предприятии регулярный пересмотр документов

6.10.6 относительно производства каждого продукта с указанием
даты пересмотра? **ДА НЕТ**

Отдельные документы относительно производства каждого продукта должны регулярно пересматриваться с указанием даты пересмотра.

Если документ был пересмотрен, необходимо исключить ошибочное применение старой редакции. Текущие оперативные изменения могут быть внесены в рабочую документацию от руки. Но все изменения должны быть визированы правомочным сотрудником. Если документация ведется с использованием компьютеров, только правомочные сотрудники могут вводить изменения и дополнения в базу данных или вносить изменения в документы. Изменения в записях или их уничтожение должны быть запротоколированы. Доступ к информации должен быть защищен паролем или иным способом, а ввод основных данных должен подвергаться независимому контролю. Записи, хранящиеся в электронной памяти, должны быть защищены переносом на магнитную ленту, микрофильм, бумагу или другим способом.

6.10.7. Ведутся ли на предприятии записи, отражающие все стадии
производственного процесса и проведения контрольных испытаний,
одновременно проведением производства и контроля? **ДА НЕТ**

6.10.7. Соблюдаются ли на предприятии правила оформления и хранения регистрационных записей? **ДА НЕТ**

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

6.10.8. Имеются ли на предприятии документы регламентирующие производственный процесс:

- технологические регламенты? **ДА НЕТ**

- инструкции? **ДА НЕТ**

- производственные регистрационные записи? **ДА НЕТ**

- аналитические методики, спецификации качества и другие стандарты предприятия? **ДА НЕТ**

В соответствии с утвержденными технологическими регламентами процесс производства каждого лекарственного средства должен быть детально описан специальными инструкциями.

6.10.9. Содержат ли инструкции по производству каждого лекарственного средства:

- название, вид лекарственной формы и дозировку лекарственного средства? **ДА НЕТ**

- подлинность, количество и качество каждого вида исходного сырья, используемого в производстве на всех стадиях? **ДА НЕТ**

- описание операций по производству и хранению продуктов и готовых лекарственных средств? **ДА НЕТ**

- теоретический выход готового продукта на различных стадиях производства и допустимые пределы фактического выхода? **ДА НЕТ**

- описание способов упаковки и маркировки лекарственного средства? **ДА НЕТ**

- описание необходимых контрольных анализов, которые следует проводить на каждой стадии производства, и название подразделений, осуществляющих контроль? **ДА НЕТ**

6.10.10. Содержат ли производственные регистрационные записи (отчет о серии, маршрутные карты и др) информацию обо всех этапах производства и контроля каждой серии лекарственных средств.

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

Проверяющий (Ф.И.О., подпись, дата) _____

Представитель производства (Ф.И.О., подпись, дата) _____

•ПРАВИЛА• РАЗДЕЛ 7 - «ВАЛИДАЦИЯ»

Валидация заключается в документальном подтверждении соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации.

- 7.1. Имеется ли на предприятии документальное подтверждение соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации:
- оценка монтажа и работоспособности основного технологического и вспомогательного оборудования, в том числе компьютерных систем? **ДА НЕТ**
 - оценка условий и параметров технологического процесса? **ДА НЕТ**
 - оценка предела возможного отклонения в ведении процесса? **ДА НЕТ**
 - оценка методов анализа? **ДА НЕТ**
 - составление протоколов и отчета, аттестующих технологический процесс? **ДА НЕТ**
- 7.3. Проводится ли на предприятии валидация:
- каждого нового технологического процесса перед его внедрением в производство? **ДА НЕТ**
 - существующих процессов производства лекарственных средств (валидация технологического процесса и оборудования)? **ДА НЕТ**
- 7.4. Проводится ли повторная валидация в случаях:
- изменения нормативной документации на готовое лекарственное средство, сырье, вспомогательные, упаковочные или маркировочные материалы? **ДА НЕТ**
 - изменения технологической документации? **ДА НЕТ**
 - замены или ремонта оборудования? **ДА НЕТ**
 - переоборудования производственных помещений и/или вспомогательных систем (отопительной, вентиляционной, кондиционирования и др.)? **ДА НЕТ**
 - выявления нерегламентированных отклонений при проведении технологического процесса? **ДА НЕТ**

«ПРАВИЛА» РАЗДЕЛ 7 - «ВАЛИДАЦИЯ»

Валидация заключается в документальном подтверждении соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации.

- 7.1. Имеется ли на предприятии документальное подтверждение соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации:
- оценка монтажа и работоспособности основного технологического и вспомогательного оборудования, в том числе компьютерных систем? **ДА НЕТ**
 - оценка условий и параметров технологического процесса? **ДА НЕТ**
 - оценка предела возможного отклонения в ведении процесса? **ДА НЕТ**
 - оценка методов анализа? **ДА НЕТ**
 - составление протоколов и отчета, аттестующих технологический процесс? **ДА НЕТ**
- 7.3. Проводится ли на предприятии валидация:
- каждого нового технологического процесса перед его внедрением в производство? **ДА НЕТ**
 - существующих процессов производства лекарственных средств (валидация технологического процесса и оборудования)? **ДА НЕТ**
- 7.4. Проводится ли повторная валидация в случаях:
- изменения нормативной документации на готовое лекарственное средство, сырье, вспомогательные, упаковочные или маркировочные материалы? **ДА НЕТ**
 - изменения технологической документации? **ДА НЕТ**
 - замены или ремонта оборудования? **ДА НЕТ**
 - переоборудования производственных помещений и/или вспомогательных систем (отопительной, вентиляционной, кондиционирования и др.)? **ДА НЕТ**
 - выявления нерегламентированных отклонений при проведении технологического процесса? **ДА НЕТ**

- плановой валидации с учетом графика производства? **ДА НЕТ**

- 7.5.7.7 Определен ли на предприятии сотрудник, ответственный за проведение валидации, который формирует рабочую группу и назначает ее руководителя, составляет план проведения валидации, согласовывает его с заинтересованными подразделениями и руководством? **ДА НЕТ**

План проведения валидации составляется с максимальным учетом накопленной ранее информации. Он должен быть согласован со всеми заинтересованными подразделениями (проектные, конструкторские, научно-исследовательские, производственные, по контролю за качеством) и утвержден сотрудником, ответственным за проведение валидации. Рабочая группа и представители заинтересованных подразделений, выполняющие работу по валидации, несут ответственность за ее проведение в соответствии с планом. Персонал, привлекаемый к работе по проведению валидации, должен пройти соответствующее обучение (инструктаж).

7.8. Содержит ли отчет о проведении валидации:

- цель проведения валидации? **ДА НЕТ**
- исходную информацию? **ДА НЕТ**
- сведения о калибровке измерительных средств? **ДА НЕТ**
- протоколы полученных результатов по проверке соответствия монтажа, работоспособности оборудования, условий и параметров технологического процесса сертификации и нормативной документации? **ДА НЕТ**
- анализ полученных результатов, предложения и выводы? **ДА НЕТ**
- требования по проведению повторной проверки производства? **ДА НЕТ**

Отчет утверждает сотрудник, ответственный за проведение валидации на основании результатов проверки. Он же выдает заключение о соответствии объекта (оборудование, технологический процесс и т. д.) требованиям нормативной и/или технологической документации.

Проверяющий (Ф.И.О., подпись, дата) _____

Представитель предприятия (Ф.И.О., подпись, дата) _____

•ПРАВИЛА• РАЗДЕЛ 8 - «РАБОТА ПО КОНТРАКТУ»

8.1. Общие положения.

- 8.1.1. Оговариваются ли в письменном виде при заключении контракта цели работы и обязанности каждой из Сторон? **ДА НЕТ**
- 8.1.2. Обеспечивает ли контракт для Заказчика возможность ознакомиться с условиями производства, методами анализа, используемом оборудовании, приборами и контролем за ними? **ДА НЕТ**
- 8.1.3. Предусматривается ли право Заказчика на принятие окончательного решения на выпуск продукции в случае проведения анализа по контракту? **ДА НЕТ**
- 8.1.4. Указывается ли в контракте каким образом уполномоченный персонал, выдающий разрешение на выпуск каждой серии продукта для реализации (паспорт), несет ответственность за свою деятельность? **ДА НЕТ**

8.2. Заказчик.

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

- 8.2.2. Оговаривается ли в контракте обязанность Сторон по взаимному предоставлению информации необходимой для выполнения работ и обеспечения их безопасности? **ДА НЕТ**

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

8.3. Исполнитель заказа.

- 8.3.1. Соблюдается ли на предприятии порядок, согласно которому контракт на производство может быть заключен только с изготовителем, имеющим лицензию? **ДА НЕТ**
- 8.3.2. Оговаривается ли в контракте порядок привлечения к работе третьих лиц со стороны Исполнителя? **ДА НЕТ**

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

- 8.3.3. Оговариваются ли в контракте гарантии Исполнителя относительно качества и соответствия сырья, вспомогательных материалов, продуктов, полупродуктов и пригодности их для предусмотренных целей? **ДА НЕТ**

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

8.4. Контракт.

- 8.4.1. Выполняется ли на предприятии требование обязательного заключения контракта между Заказчиком и Исполнителем? **ДА НЕТ**

Между Заказчиком и Исполнителем должен быть заключен контракт, в котором конкретно устанавливаются их обязанности в отношении производства и контроля. Технические стороны контракта должны быть сформулированы компетентными сотрудниками, хорошо разбирающимися в технологии, аналитике и «Правилах».

- 8.4.2. Оговариваются ли в контракте гарантии соответствия продукта требованиям технологической и нормативной документации? **ДА НЕТ**

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

- 8.4.3. Указывается ли в контракте, кто является ответственным за его исполнение по всем позициям технологического процесса? **ДА НЕТ**

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

- 8.4.4. Оговаривается ли в контракте то, что все записи, относящиеся к оценке качества продукта, в случае рекламации или наличия предполагаемого дефекта, должны быть доступными Заказчику и включены в производственные регистрационные записи Заказчика и в досье на препарат? **ДА НЕТ**

- 8.4.5. Предусматривается ли в контракте порядок переработки или любого другого использования забракованной продукции? **ДА НЕТ**

Проверяющий (Ф.И.О., подпись, дата) _____

Представитель производства (Ф.И.О., подпись, дата) _____

«ПРАВИЛА» РАЗДЕЛ 9 - «РЕКЛАМАЦИЯ И ОТЗЫВ ПРОДУКТОВ С РЫНКА»

9.1. Общие положения.

9.1.1. Проводится ли на предприятии тщательное рассмотрение рекламаций и другой информации относительно некачественных лекарственных средств в соответствии с письменными инструкциями? **ДА НЕТ**

9.1.2. Разработана ли на предприятии система быстрого и эффективного отзыва с рынка лекарственных веществ и готовых лекарственных средств с предполагаемыми или доказанными дефектами качества? **ДА НЕТ**

9.2. Рекламации.

9.2.1. Определен ли на предприятии сотрудник, отвечающий за рассмотрение рекламаций и принимающий решение о подлежащих осуществлению мероприятий? **ДА НЕТ**

Сотрудник, отвечающий за рассмотрение рекламаций, должен иметь возможность привлекать к работе необходимое количество сотрудников для безотлагательного рассмотрения всех аспектов отзыва продуктов с рынка. Этот сотрудник, как правило, должен быть независим от руководителя по реализации продукции. Если он не является руководящим сотрудником или ответственным специалистом, то он должен довести до сведения последних каждую рекламацию, ход ее расследования или отзыв с рынка лекарственных веществ или готовых лекарственных средств.

9.2.2. Имеются ли на предприятии письменные инструкции с указанием мер, которые следует предпринять в случае получения рекламаций, включая, при необходимости, отзыв продукта с рынка? **ДА НЕТ**

9.2.3. Фиксируется ли каждая рекламация и проводится ли их рассмотрение с участием руководителя отдела контроля качества? **ДА НЕТ**

9.2.4. При обнаружении серии некачественных лекарственных веществ или готовых лекарственных средств рассматривается ли вопрос о проведении контроля качества других серий этого же продукта? **ДА НЕТ**

9.2.5. Фиксируются ли и отражаются ли в производственных регистрационных записях и досье на препарат все решения и меры, принятые в связи с рекламацией? **ДА НЕТ**

9.2.6. Проводится ли анализ рекламаций для предупреждения брака на производстве? **ДА НЕТ**

9.3. Отзыв продукта с рынка.

9.3.1. Определен ли на предприятии независимый сотрудник, ответственный за сбор и учет отзывов с рынка? **ДА НЕТ**

- 9.3.2. Обеспечены ли на предприятии условия для быстрого отзыва лекарственных
9.3.3. веществ и готовых лекарственных средств с рынка? **ДА НЕТ**

На предприятии должны иметься письменные регулярно проверяемые и пересматриваемые инструкции для того, чтобы быть готовыми к возможному отзыву продукта с рынка. Отзыв лекарственных веществ и готовых лекарственных средств должен осуществляться как можно быстрее, по крайней мере на уровне больниц и аптек.

- 9.3.4. Хранятся ли протоколы реализации продукции у сотрудника,
ответственного за отзыв продукта с рынка? **ДА НЕТ**

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

- 9.3.5. Организовано ли надлежащее хранение продуктов, отозванных с рынка? **ДА НЕТ**

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

- 9.3.6. Фиксируется ли и регистрируется ли надлежащим отзыв продукта
с рынка? **ДА НЕТ**

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

Проверяющий (Ф.И.О., подпись, дата) _____

Представитель производства (Ф.И.О. подпись дата) _____

«ПРАВИЛА» РАЗДЕЛ 10 - «САМОИНСПЕКЦИЯ»

10.1. Общие положения.

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

10.2. Проведение самоинспекции.

10.2.1 Сформирована ли на предприятии группа по проведению самоинспекции? **ДА НЕТ**

10.2.1. Привлекаются ли для самоинспекции независимые эксперты? **ДА НЕТ**

10.2.2. Есть ли на предприятии инструкции по проведению самоинспекции? **ДА НЕТ**

На предприятии должны иметься письменные инструкции по проведению самоинспекции. Они должны включать основные направления деятельности предприятия и факторы, обеспечивающие надлежащее качество продукции:

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

10.2.3. Выработаны ли на предприятии критерии определения периодичности проведения самоинспекции? **ДА НЕТ**

10.2.4. Составляется ли отчет по результатам проведения самоинспекции с выработкой рекомендаций по совершенствованию производства на всех этапах? **ДА НЕТ**

10 2 4 Включается ли в досье на препарат и производственные регистрационные
записи отчет о проведении самоинспекции? **ДА НЕТ**

Проверяющий (Ф.И.О., подпись, дата)

Представитель производства (Ф.И.О., подпись, дата)

Стандартная форма отчета о проведенной контрольной проверке в рамках системы самоинспекции

1. Основания для проведения проверки (плановая, внеплановая, с целью контроля по реализации мер, намеченных по результатам предшествующей проверки, и т.д.).
2. Лицо, назначившее проверку, номер приказа (указания, распоряжения), дата издания.
3. Объект проверки.
4. Цель проверки и ее глубина.
5. Даты начала и окончания проверки.
6. Состав комиссии, ее председатель и распределение обязанностей.
7. Краткая характеристика проверяемого подразделения и его место в структуре предприятия.
8. Результаты проверки (указываются все позиции по которым получен отрицательный ответ "НЕТ" на вопрос проверяющего в соответствии со стандартным вопросником).
9. Анализ причин выявленных дефектов (особо отмечаются дефекты установленные во время предыдущих проверок, но не устраненные к моменту текущей проверки).
10. Предложения комиссии по устранению выявленных дефектов, в том числе с указанием срока исполнения; по персоналу проверяемого подразделения; по дате очередной проверки и др.

Отчет подписывается председателем комиссии и ее членами, участвовавшими в проверке, визируется руководителем проверяемого подразделения и представляется ответственному сотруднику, назначившему проверку, в установленные сроки. Одновременно с этим руководитель проверяемого подразделения представляет в тот же адрес объяснение по результатам проверки.

Порядок рассмотрения отчета о проведении проверки в рамках системы самоинспекции

1. Ответственный сотрудник, назначивший проверку:

- лично рассматривает отчет и при необходимости привлекает экспертов;
- запрашивает и рассматривает письменное объяснение руководителя проверяемого подразделения;
- рассматривает предложения руководителя комиссии и руководителя проверяемого подразделения по устранению выявленных дефектов;
- согласовывает календарный план устранения выявленных дефектов;
- информирует руководителя предприятия о результатах проверки.

2. Руководитель предприятия:

- заслушивает информацию о проведенной проверке (как правило в присутствии председателя комиссии и руководителя проверяемого подразделения);
- утверждает календарный план работ по устранению дефектов выявленных в процессе проверки и последующего обсуждения ее результатов;
- принимает решение и издает соответствующее распоряжение по обеспечению (финансы, оборудование, материалы и др.) реализации плана устранения выявленных дефектов;
- принимает решение по персоналу проверяемого подразделения и, возможно, по ответственным работникам предприятия;
- дает указание о внесении отчета в регистрационные документы предприятия и в досье на препарат, который находится в производственном цикле проверяемого подразделения.

Классификация чистых зон по максимально допустимому числу частиц и микробиологической чистоты

Классификация чистых зон по максимально допустимому числу частиц
в воздухе по максимально допустимому числу частиц в воздухе

Класс	«Оснащенное» состояние* («Функционирующее» состояние)**			
	Максимально допустимое число частиц в 1 м³ воздуха при размера частиц равном или большем			
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3500	0	3500	0
B*	3500	0	350 000	2000
C*	350 000	2000	3 500 000	20000
D*	3 500 000	20000	не нормируется***	

* Для достижения классов чистоты B, C и D требуется кратность воздухообмена, учитывающая размер комнаты, находящееся в ней оборудование и персонал. Для зон, имеющих классы чистоты A, B и C, система снабжения воздухом должна иметь соответствующие фильтры, такие как фильтры HEPA.

** Значения максимально допустимого числа частиц в оснащенном состоянии примерно совпадают с нормами Федерального стандарта США 209 E и классификацией ISO следующим образом: классы A и B соответствуют классу 100, M 3.5, ISO 5; класс C соответствует классу 10 000, M 5.5, ISO 7; класс D соответствует классу 100 000, M 6.5, ISO 8.

*** Требования и пределы для этой зоны будут зависеть от характера выполняемых операций

Рекомендуемые пределы при микробиологическом контроле
чистых зон в «функционирующем» состоянии

Рекомендуемые пределы микробиологической контаминации*				
Класс	Проба воздуха, КОЕ/м³	Седиментация на пластину (d = 90 мм) КОЕ/4ч	Контактные пластины (d = 55 мм) КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

* Указаны средние значения

** Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов

**Примеры операций, которые следует выполнять
в зонах с различными классами чистоты**

Класс	Примеры технологических операций для продукции, стерилизуемой в первичной упаковке
A	Наполнение продукцией, когда риск почти исключается
C	Приготовление растворов, когда риск почти исключается. Наполнение продукцией
D	Приготовление растворов и компонентов (первичной упаковки) для последующего наполнения

Класс	Примеры технологических операций для приготовления в асептических условиях
A	Приготовление и наполнение в асептических условиях
C	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
D	Работа с компонентами (первичной упаковкой) после мойки

Примеры стандартных операционных инструкций

Стандартная операционная инструкция /СОИ/ № 1

Заглавие: Процедура уборки технологического участка

Утверждено: _____

Страница 1 /всего 1/

Ежедневно, или чаще, если это требуется, выполняется следующее:

1. Влажная уборка полов утром и в конце дня, или чаще, если это необходимо, с применением разрешенного моющего средства. Моющий раствор подлежит замене, если он загрязнится. Когда отделение закрывают в конце рабочего дня, полы должны быть чистыми.
2. Не реже раза в день проводится санитарная обработка полов разрешенным дезинфицирующим средством. Швабра для санитарной обработки должна находиться в ведре с водой, и предварительно, через воду следует пропускать пар в течение 15 минут.
3. Емкости для отходов должны быть опорожнены.
4. Верхние части счетчиков должны быть протерты растворителем, например, изопропиловым спиртом.
5. Проверить барабаны и емкости - их верхнюю поверхность и наружные стенки - и протереть их растворителем.
6. Все проливы и протечки должны быть немедленно вытерты.
7. Все отбросы должны складываться в соответствующие приемники, специально предназначенные для этой цели.

Еженедельно

1. Моют пластиковые шторы на входе специальным моющим средством.
2. Проводится санитарная обработка раковин для стоков соответствующим дезинфицирующим средством.

Контрольные записи в прилагаемом журнале.

Инструкция составлена: подпись

Утверждена: подпись

Стандартная операционная инструкция № 2

Заглавие: Инструкция по контролю окружающей среды. По борьбе с паразитами-вредителями

Дата утверждения _____

Стр. 1 (всего стр.1)

Проводится осуществление программы по борьбе с такими вредителями как насекомые и грызуны. Два раза в месяц на предприятии проводится инспекция. Трещины и расщелины опрыскиваются жидким химикатом, уничтожающим насекомых (этот химикат должен быть разрешен к применению). Если имеется отверстие в котором можно подозревать гнездо насекомых, применяют пенистый аэрозоль, который должен быть нетоксичен и разрешен к применению в учреждениях, где работают с лекарствами. Для борьбы с грызунами используют приманку, которую помещают в местах, недоступных для человека.

Только следующие материалы разрешается применять для борьбы с вредителями:
трещины и расщелины (от насекомых) - химикат А
отверстия, дыры (от тараканов) - химикат В
приманка для грызунов - химикат С

Прилагаемый журнал и данная инструкция должны быть вывешены, и после каждой полумесячной проверки делается запись о проведенных мероприятиях.

Каждая инспекция должна предусматривать следующее:

1. Коробки с приманкой должны находиться на своих местах и проверяться на наличие трупов грызунов.
2. Руководство должно быть поставлено в известность о каждом найденном теле грызуна. В это уведомление следует также внести местонахождение коробочки, в которой обнаружен труп грызуна.
3. Должна иметься карта с нанесенными на ней местами размещения коробочек с приманкой. Если коробка раздавлена, ее следует починить и внести в перечень. Сотрудники предприятия должны принимать меры к тому, чтобы пестицид не попал в изготавливаемый ими продукт.
4. Нижеследующие участки должны проверяться и обрабатываться в соответствии с указаниями, приведенными выше.

- А. Все кабинеты и комнаты конторского назначения
- Б. Кафетерии
- В. Лаборатория контроля качества
- Г. Экспедиционно-погрузочное помещение, и помещение по приемке материалов
- Д. Складские помещения
- Е. Комнаты отдыха персонала

Все производственные участки должны быть осмотрены, и о любом признаке наличия насекомых или грызунов следует доложить руководству немедленно.

Инструкция разработана: подпись _____

Утверждено: подпись _____

Стандартная операционная инструкция № 3

Заглавие: Инструкция по уходу за линиями водопровода, их продувке

Утверждено _____

Стр. 1 (всего 1 стр.)

Ежедневно должно проводиться нижеследующее:

1. Продувка шаровых клапанов тенков Т1 и Т2 в компрессорной.
2. В деионизационной установке следует прочищать экран, соединенный тройником с водопроводной водой и менять его.
3. Продувка тенка с водой в бойлерной, с помощью шаровой заслонки.
4. Вся проделанная работа должна быть записана в прилагаемом журнале, и здесь же отмечаются другие мероприятия по уходу и ремонту.
5. О любых неполадках следует доложить бригадиру по уходу за оборудованием.

Инструкцию разработали: подпись

Утверждено: подпись

Понятийный словарь специальных терминов

В сфере обращения лекарственных средств в государствах ЕС обычно используются следующие термины с соответствующими определениями.

Активный фармацевтический ингредиент (active pharmaceutical ingredient) - вещество (или соединение), которое предназначено для использования в производстве фармацевтического препарата в качестве фармакологически активного ингредиента (соединения).

Аккредитация (accreditation) - процедура, посредством которой авторитетный орган официально признает правомочность лица или органа выполнять конкретные работы.

Анализ контракта (contract review) - систематическая деятельность, предпринимаемая поставщиком до подписания контракта, чтобы убедиться в том, что требования к качеству точно определены, избавлены от неоднозначности, документально оформлены и могут быть выполнены поставщиком.

Примечание 1. Анализ контракта является обязанностью поставщика, но может быть выполнен совместно с потребителем.

Примечание 2. Анализ контракта может быть повторен на различных стадиях, если это необходимо.

Анализ проекта (design review) - документированная, всесторонняя и систематическая проверка проекта в целях оценки предусмотренных в нем возможностей обеспечения выполнения требований к качеству, выявления проблем и определения способов их решения.

Примечание. Анализ проекта может проводиться на любом этапе процесса проектирования, но в любом случае он должен быть осуществлен по завершению процесса.

Анализ со стороны руководства (management review) - официальная оценка высшим руководством состояния системы качества и ее соответствия политике в области качества и целям.

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

Аттестация лаборатории (laboratory assessment) - проверка испытательной лаборатории с целью определения ее соответствия установленным критериям аккредитации лабораторий.

Аудит качества (проверка качества, quality audit) - систематический и независимый анализ, позволяющий определить соответствие деятельности и результатов в области качества запланированным мероприятиям, а также эффективность внедрения мероприятий и их пригодность для достижения поставленных целей.

Баланс (reconciliation) - соотношение между количеством продукции или сырья и мате-

риалов, которое должно быть теоретически произведено или использовано, и количеством фактически произведенным или использованным, обязательно принимая во внимание обычное отклонение.

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

Валидация (validation) - документированное подтверждение соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации доказывающее, что какая-либо методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводит к ожидаемым результатам.

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

Возвращенная продукция (returned product) - готовая продукция, отправленная назад производителю.

Воздушный шлюз (airlock) - ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями между двумя или несколькими помещениями, например, разных классов чистоты, служащее для контроля потока воздуха между этими помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушные шлюзы предназначены и используются для перемещения как людей, так и вещей.

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

Готовая продукция (finished product) - продукция, которая прошла все стадии технологического процесса, включая вкладывание в окончательную упаковку и маркировку.

Готовое лекарственное средство - лекарственное средство, предназначенное для отпуска индивидуальному потребителю в удобной для применения (дозированной) форме

Градация (класс; сорт; grade) - категория или разряд, присвоенные объектам, имеющим то же самое функциональное применение, но различные требования по качеству.

Дефект (defect) - невыполнение заданного или ожидаемого требования, касающегося объекта, а также требования, относящегося к безопасности.

Затраты, связанные с качеством (quality-related costs) - затраты, возникающие при обеспечении и гарантировании удовлетворительного качества, а также затраты, связанные с потерями в том случае, когда не достигнуто удовлетворительное качество.

Примечание 1 Затраты, связанные с качеством, классифицируются внутри организации согласно ее собственным критериям.

Примечание 2. Некоторые потери трудно определить количественно, но они могут быть очень существенными, например такие, как потеря престижа фирмы.

Заявление поставщика о соответствии (supplier's declaration) – процедура, посредством которой поставщик дает письменную гарантию, что продукция, процесс или услуга соответствуют заданным требованиям.

Примечание. Во избежание путаницы не следует пользоваться термином «самосертификация».

Испытание (test) – техническая операция, заключающаяся в установлении одной или нескольких характеристик данной продукции, процесса или услуги в соответствии с указанной процедурой.

Изготовление или технологический процесс (production) – все операции, связанные с изготовлением фармацевтического препарата, начиная с получения сырья, затем обработки и упаковки и завершая получением готовой продукции.

Испытательная лаборатория (testing laboratory) – лаборатория, которая проводит испытания.

Исходное сырье (starting material) – любое вещество определенного качества, используемое при изготовлении фармацевтического препарата, за исключением упаковочных материалов.

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

Качество (quality) – совокупность характеристик объекта, относящихся к его способности удовлетворять установленные и предполагаемые потребности.

Калибровка (calibration) – ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между показаниями прибора или системы измерения (особенно для взвешивания), регистрации и контроля или значениями, полученными при физическом измерении, и соответствующими известными величинами эталонов. Должны быть установлены пределы приемлемости результатов измерения.

Карантин (quarantine) – статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированных физически или другими эффективными способами, пока ожидается решение об их реализации, отбраковке или переработке.

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

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

Кодирование - система записи, обеспечивающая автоматизированную идентификацию готового продукта.

Консигнационная отправка (поставка) - consignment (or delivery) - количество исходного сырья или лекарственного препарата, изготовленного одним производителем и поставленное за один раз по требованию или заказу. Консигнационная отправка может включать одну или более единиц групповой тары или контейнеров и содержать продукцию одного наименования, относящуюся к разным сериям.

Контроль в процессе производства (производственный контроль) (in-process control) - проверки, осуществляемые во время технологического процесса в целях контроля и при необходимости регулирования процесса, чтобы обеспечить соответствие продукции спецификациям. Контроль окружающей среды или оборудования может также рассматриваться как часть контроля в процессе производства.

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

Корректирующее действие (corrective action) - действие, предпринятое для устранения причин существующего несоответствия, дефекта или другой нежелательной ситуации с тем, чтобы предотвратить их повторное возникновение.

Критический процесс (critical process) - процесс, который может быть причиной изменения качества фармацевтического препарата.

Лекарственное вещество - вещество, обладающее лечебными или профилактическими свойствами и предназначенное для изготовления лекарственных средств.

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

Метод испытания (test method) - установленные технические правила проведения испытаний.

Несоответствия (nonconformity) - невыполнение установленных требований

Нерасфасованная продукция (bulk product) - любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса за исключением окончательной упаковки.

Номер серии (batch number) (or lot number) - характерная комбинация цифр и/или букв, при помощи которой можно идентифицировать серию на этикетках, в протоколах серии, сертификатах анализа и т. д.

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

Обеспечение качества (quality assurance) - все планируемые и систематически осуществляемые в рамках системы качества виды деятельности (которые могут быть подтверждены, если это требуется), необходимые для создания достаточной уверенности в том, что объект будет обеспечивать требования к качеству.

Объект (entity, item) - то, что может быть индивидуально описано и рассмотрено.

Примечание. Объектом может быть: деятельность или процесс, продукция, организация, система или отдельное лицо, или любая их комбинация.

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

Оперативное управление качеством (quality control) - методы и виды деятельности оперативного характера, используемые для выполнения установленных требований по качеству.

Организационная структура (organizational structure) - обязанности, полномочия и взаимоотношения, представленные в виде схемы, согласно которой организация выполняет свои функции.

Организация (organization) - компания, корпорация, фирма, предприятие, учреждение и т.п. или их подразделения, объединенные или нет, государственные или частные, выполняющие самостоятельные функции и имеющие администрацию.

Основной протокол (master record) - документ или ряд документов, служащих основой для документирования серии (бланк протокола серии).

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

Оценка соответствия (evaluation for conformity) - систематическая проверка степени соответствия продукции, процесса или услуги заданным требованиям.

Парентеральные препараты большого объема (large-volume parenterals) - стерильные растворы, предназначенные для парентерального введения, объем готовой лекарственной формы которых в одной первичной упаковке составляет 100 мл и более.

Переделка (rework) - см. переработка.

Перекрестная контаминация (cross contamination) - загрязнение исходного сырья, промежуточной или готовой продукции другим исходным сырьем или продукцией во время технологического процесса.

Перекрестная контаминация (cross contamination) - возможное загрязнение исходно-

го сырья, материалов, полупродукта или готового продукта во время производства другим видом сырья, полупродукта или готового продукта.

Переработка (reprocessing) - переделка всей или части серии продукции неприемлемого качества на определенной стадии технологического процесса таким образом, чтобы достичь приемлемого качества посредством одной или нескольких дополнительных операций.

Планирование качества (quality planning) – деятельность, которая устанавливает цели и требования к качеству, применению элементов системы качества.

Подрядчик (contractor) – поставщик в контрактной ситуации.

Покупатель (purchaser) – потребитель в контрактной ситуации.

Политика в области качества (quality policy) – основные направления и цели организации в области качества, официально сформулированные высшим руководством

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

Поставщик (supplier) – организация, предоставляющая продукцию потребителю.

Потребитель (customer) – получатель продукции, предоставляемой поставщиком.

Производитель (manufacturer) - компания, осуществляющая хотя бы одну из стадий производства.

Предупреждающее действие (preventive action) – действие, предпринятое для устранения причин потенциального несоответствия, дефекта или другой нежелательной ситуации с тем, чтобы предотвратить их возникновение.

Проверка (verification) – подтверждение путем экспертизы и представление объективного доказательства того, что установленные требования были выполнены.

Примечание 1. При проектировании и разработке проверка означает процесс проведения экспертизы результатов данной деятельности в целях определения ее соответствия входным требованиям.

Примечание 2. Термин «проверено» используется для обозначения соответствующего статуса.

Проверка соответствия (verification of conformity) - подтверждение соответствия продукции, процесса или услуги заданным требованиям, получаемое путем изучения доказательств.

Программа качества (quality plan) - документ, регламентирующий конкретные меры в области качества, ресурсов и последовательность деятельности, относящийся к специфической продукции, проекту или контракту.

Продукция (product) - результат деятельности или процессов.

Примечание. Продукция может включать услуги, оборудование, перерабатываемые материалы, программное обеспечение или их комбинации.

Производство (производственный процесс; manufacture) - все операции по производству готовых лекарственных средств, начиная от приобретения сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и полупродуктов, до изготовления и упаковки, включая выдачу разрешения на реализацию, хранение, реализацию и транспортирование готовых лекарственных средств и относящиеся к этому виды контроля, включая контроль качества готового продукта.

Производственная рецептура (master formula) - документ или ряд документов, в которых установлены все виды исходного сырья с указанием их количества и упаковочные материалы вместе с описанием методов и требуемых мер предосторожности для производства определенного количества готовой продукции, а также технологические инструкции, включая контроль в процессе производства.

Производство (manufacture) - все операции по закупке сырья и продукции, изготовлению, контролю качества, выдаче разрешения на реализацию, по хранению, отгрузке готовой продукции и по связанному с этим контролю.

Промежуточная продукция (intermediate product) - частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие стадии производственного процесса прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией.

Прослеживаемость (traceability) - способность проследить предысторию, использование или местонахождение объекта с помощью идентификации, которая регистрируется.

Примечание 1. Термин «Прослеживаемость» может быть использован в одном из трех основных значений:

- а) по отношению к продукции он может определять:
 - происхождение материалов и комплектующих;
 - предысторию производства продукции;
 - распределение и местонахождение продукции после поставки;
- б) при калибровке - как установление связей между методами и характеристиками измерительного оборудования и требованиями национальных или международных стандартов, стандартов на основные физические константы, свойства или эталонные материалы;
- в) при сборе данных - как установление связей между данными по всей петле качества, а иногда и между первоначальными требованиями к качеству объекта.

Примечание 2. Все аспекты требований к прослеживаемости должны быть четко установлены, например, по периодам времени, месту происхождения или идентификации.

Протокол (record) - документ, представляющий объективное доказательство о проделанной работе или достигнутых результатах.

Примечание 1. Протокол качества предоставляет объективное доказательство степени выполнения требований к качеству (например, протокол качества продукции) или свидетельство эффективности работы определенного элемента системы качества (например, протокол системы качества).

Примечание 2. Целями протоколов качества, в частности, являются подтверждение, прослеживаемость, предупреждающие и корректирующие действия.

Примечание 3. Протокол может быть представлен в письменном виде или в виде информации, хранящейся в банке данных.

Протоколы серии (batch records) - все документы, связанные с производством серии нерасфасованной или готовой продукции. В них содержится история каждой серии продукции и все обстоятельства, имеющие отношение к качеству готовой продукции.

Процесс (process) - совокупность взаимосвязанных ресурсов и деятельности, которая преобразует входящие элементы в выходящие.

Примечание. К ресурсам могут относиться: персонал, средства обслуживания, оборудование, технология и методология.

Процесс квалификации (qualification process) - процесс демонстрации возможностей объекта выполнять установленные требования.

Разрешение на отклонение (waiver) - письменное разрешение на использование продукции, которая не соответствует установленным требованиям.

Примечание. Разрешение на отклонение распространяется на партию продукции, которая имеет конкретные несоответствующие характеристики в пределах определенных отклонений, на ограниченный отрезок времени или на ограниченное количество.

Разрешение на производство с отступлениями (разрешение на отступление; production permit; deviation permit) - письменное разрешение на несоблюдение исходных установленных требований для продукции до ее изготовления.

Примечание. Разрешение на производство с отступлениями применяется для ограниченного количества продукции или отрезка времени, а также ограничивается сферой использования.

Регенерация (или смешивание) (recovery or blending) - введение всех или части предыдущих серий (или перегнанных растворителей и аналогичной продукции) требуемого качества в другую серию на определенной стадии производства.

Регистрация (registration) - процедура, посредством которой какой-либо орган фиксирует соответствующие характеристики продукции, процесса или услуги, или особенности органа, лица в соответствующем общедоступном перечне.

Руководство по качеству (quality manual) - документ, излагающий политику в области качества и описывающий систему качества организации.

Самоконтроль (самоинспекция; self-inspection) - контроль выполненной работы ее исполнителем в соответствии с установленными правилами.

Серия (batch or lot) - определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов таким образом, что можно рассчитывать на их однородность. В случае непрерывного производства серия должна соответствовать определенной части продукции, которая

характеризуется предполагаемой однородностью. Для завершения определенных этапов производства иногда может быть необходимо разделить серии на определенное количество подсерий, которые позже объединяют для получения окончательной однородной серии.

Сертификат соответствия (certificat of conformity) - документ, выданный в соответствии с правилами системы сертификации, указывающий, что обеспечивается необходимая уверенность в том, что должным образом идентифицированная продукция, процесс или услуга соответствуют конкретному стандарту или другому нормативному документу.

Сертификация (certification) - процедура, посредством которой третья сторона дает письменную гарантию, что продукция, процесс или услуга соответствуют заданным требованиям.

Система (system) - регулируемая модель взаимосвязанных действий и технических средств, объединенных для создания организованного целого.

Система качества (quality system) - совокупность организационной структуры, методик, процессов и ресурсов, необходимых для осуществления управления качеством.

Система нумерации серии (batch numbering system) - стандартная рабочая методика, подробно описывающая нумерацию серии.

Система сертификации (certification system) - система, располагающая собственными правилами процедуры и управления для проведения сертификации соответствия.

Система сертификации однородной продукции (certification scheme) - система сертификации, относящаяся к определенной продукции, процессам или услугам, для которых применяются одни и те же конкретные стандарты и правила, и та же самая процедура.

Соответствие (conformity) - соблюдение всех установленных требований к продукции, процессу или услуге.

Спецификация (specification) - документ, подробно описывающий требования, которым должны соответствовать продукция или сырье и материалы, используемые или получаемые в процессе производства. Спецификации служат основой для оценки качества.

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

Стандартная рабочая методика (standard operating procedure - SOP) - санкционированная письменная методика, излагающая инструкции по осуществлению работ, не обязательно специфичных для данного препарата или вещества, а имеющих более общий характер (например, эксплуатация, техническое обслуживание и очистка оборудования; валидация; уборка помещений и контроль окружающей среды; отбор проб и инспектирование). Определенные стандартные рабочие методики могут использоваться в качестве дополнения к основной документации на определенный препарат и к документации производства серии.

Субподрядчик (sub-contractor) - организация, предоставляющая продукцию поставщику.

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

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

Торговая лицензия (лицензия на препарат, регистрационный сертификат) - marketing authorization (product licence, registration certificate) — юридический документ, выдаваемый компетентным уполномоченным органом по контролю лекарств, в котором установлены подробный состав и способ приготовления препарата, а также фармакопейные или другие утвержденные спецификации, как на его ингредиенты, так и на сам готовый препарат, и который включает подробные данные об упаковке, маркировке и сроке годности.

Требования к качеству (requirements of quality) - выражение определенных потребностей или их перевод в перечень количественно и качественно установленных требований к характеристикам объекта, позволяющий определить их выполнение и провести проверку.

Требования общества (requirements of society) - обязательства, вытекающие из законов, инструкций, правил, кодексов, уставов, а также принятые исходя из других соображений в отношении обеспечения качества.

Примечание 1. Понятие «другие соображения» включает защиту окружающей природной среды, здоровье, безопасность, надежность, сохранение энергии и естественных ресурсов.

Примечание 2. При определении требований к качеству должны учитываться все требования общества.

Третья сторона (third party) - лицо или орган, признаваемые независимыми от участвующих сторон в рассматриваемом вопросе.

Примечание. Участвующие стороны представляют, как правило, интересы поставщиков (первая сторона) и покупателей (вторая сторона).

Улучшение качества (quality improvement) - мероприятия, выполняемые организацией в целях повышения эффективности и результативности деятельности и процессов, для получения выгоды, как для организации, так и для потребителей.

Упаковка (packaging) - все технические стадии и операции, включая наполнение и маркировку, которым подвергают нерасфасованную продукцию, чтобы она стала готовой продукцией. Стерильное наполнение, как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковки, поскольку первичные упаковки наполняются нерасфасованной продукцией, но окончательно не упаковываются.

Упаковочный материал (packaging material) - любой материал, включая печатный, который используется при упаковке фармацевтического препарата, за исключением любой внеш-

ней упаковки для транспортирования или отгрузки. Упаковочные материалы разделяют на первичные или вторичные соответственно тому, предназначены они для непосредственного контакта с препаратом или нет.

Упаковочные материалы подразделяются на:

- материалы первичной упаковки, непосредственно соприкасающиеся с лекарственными формами (ампулы, флаконы, пробки, крышки, банки, тубы, прокладки и др.);
- материалы вторичной упаковки, используемые для упаковывания готовых лекарственных форм (коробки, картон, пленка, фольга и др.).

Уполномоченное Лицо (Authorised Person) - лицо, ответственное за выдачу разрешения на продажу серий готовой продукции. Чтобы серия была разрешена для реализации, в некоторых странах документация серии готовой продукции должна быть подписана Уполномоченным Лицом из отдела производства, а результаты испытания этой серии - Уполномоченным Лицом из отдела контроля качества.

Управление качеством (quality management) - аспекты выполнения функции управления, которые определяют политику, цели и ответственность в области качества, а также осуществляют их с помощью таких средств, как планирование качества, оперативное управление качеством, обеспечение качества и улучшение качества в рамках системы качества.

Примечание 1. Обязанности по управлению качеством лежат на руководстве всех уровней, но возглавлять его должна высшая администрация. В управление качеством вовлекаются все члены организации.

Примечание 2. При управлении качеством акцент делается на экономические аспекты.

Устранение несоответствия (disposition of nonconformity) - действие, предпринимаемое в отношении несоответствующего объекта в целях устранения несоответствия.

Фармацевтическое предприятие - промышленное предприятие по производству лекарственных веществ, лекарственных средств и/или лекарственных форм.

Фармацевтический препарат (pharmaceutical product) - любое лекарство, предназначенное для человека, или препарат для ветеринарии, назначаемый животным, которые служат для получения продуктов, употребляемых в пищу, представленные в их готовой лекарственной форме или как исходное сырье для использования в такой лекарственной форме, которая подлежит контролю в соответствии с законодательством в области фармации, как в стране-экспортере, так и в стране-импортере.

Чистая зона (clean area) - зона, в которой контролируется окружающая среда на contamination частицами и микроорганизмами, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы уменьшить проникновение, образование и сохранение загрязнителей внутри зоны

«Чистая» камера - установка, создающая односторонний поток воздуха с нормируемым содержанием механических частиц определенного размера.

«Чистые» помещения (clean area) - производственные помещения и/или зоны для изготовления стерильных готовых лекарственных средств с чистотой воздуха, нормируемой по содержанию механических частиц определенного размера и жизнеспособных микроорганизмов, сконструированные и используемые таким образом, чтобы свести к минимуму проник-

новение, распространение, образование и сохранение механических частиц и микроорганизмов внутри этих помещений.

Примечание. «Оснащенное» состояние – это условие, при котором система чистого помещения полностью подготовлена, производственное оборудование полностью установлено и готово к работе, но персонал отсутствует. Допустимое число частиц для «оснащенного» состояния должно достигаться после короткого периода уборки в течение 15-20 минут (руководящий норматив) после завершения операций при отсутствии персонала.

«Функционирующее» состояние – это условие, при котором система чистого помещения и оборудования функционирует в установленном режиме с определенным числом работающего персонала.

Аббревиатуры, используемые в нормативных документах и публикации в сфере обращения лекарственных средств

ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВФС	- временная фармакопейная статья
ЕС	- Европейское Сообщество или Европейский Союз
ЕЭС	- Европейское Экономическое Сообщество
ИСО	- Международная организация по стандартизации
МНН	- международное непатентованное название
СЕН	- Европейский комитет по стандартизации
ТУ	- технические условия
ФС	- фармакопейная статья
ADR	- adverse drug reaction (побочная реакция).
AESGP	- фр. Association Europeennes des Spécialites Pharmaceutiques Grands Publique (англ. European Proprietary Medicines Manufacturers Association) (Европейская ассоциация производителей безрецептурных лекарственных средств).
API (APIs)	- active pharmaceutical ingredient(s) (активный(ые) фармацевтический(ие) ингредиент(ы))
BS	- British Standard (Британский стандарт)
CEN	- Comité Européen de Normalisation (European Standardisation Committee) (Европейский комитет по стандартизации)
CPMP	- Committee for Proprietary Medicinal Products (Комитет по патентованным лекарственным препаратам)
DMF	- Drug master file (досье производителя на активную субстанцию для лекарственного препарата)
EC/EU	- European Community (Европейское Сообщество)/ European Union (Европейский Союз)
EDMF	- European Drug master file (Европейский файл владельца ноу-хау на производство лекарственных средств)
EEA	- European Economic Area (Европейская экономическая зона).
EEC	- European Economic Community (Европейское Экономическое Сообщество).
EFPIA	- European Federation of Pharmaceutical Industries Associations (Европейская федерация ассоциаций фармацевтической промышленности).
EFTA	- European Free Trade Association (Европейская ассоциация свободной торговли).
EMA	- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов).
EN	- European Norm (European Standard) (Европейский стандарт).
EPAR	- European Public Assessment Report (Европейский отчет по оценке (лекарственного препарата)).
EP или Ph. Eur.	- European Pharmacopoeia (Европейская фармакопея).

EPI	- European Product Index (Индекс европейских товаров).
FDA	- Food and Drug Administration (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, Соединенные Штаты Америки).
GCP	- good clinical practice (надлежащая клиническая практика).
GLP	- good laboratory practice (надлежащая лабораторная практика).
GMP	- good manufacturing practice (надлежащая производственная практика).
ICH	- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека).
IFPMA	- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associations (Международная федерация ассоциаций производителей фармацевтической продукции).
INN	- International Non-Proprietary Name (международное непатентованное название).
ISO	- International Standardization Organization (Международная организация по стандартизации).
MA	- marketing authorization (торговая лицензия, в данном случае, на лекарственный препарат).
OJ	- Official Journal of the European Communities (Официальный бюллетень ЕС).
OMCL	- Official Medicines Control Laboratory (официальная лаборатория по контролю лекарств).
OTC drugs	- over-the-counter drugs (лекарственные препараты, которые отпускаются без рецепта врача и предназначены для самостоятельного лечения).
PIC	- Pharmaceutical Inspection Convention (Конвенция по фармацевтическим инспекциям).
PIC/S	- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (Система сотрудничества по фармацевтическим инспекциям).
PMS	- postmarketing surveillance (послелицензионный контроль за лекарственными препаратами).
POM	- prescription-only medicine (лекарственный препарат, отпускаемый только по рецепту врача).
SOP	- Standard Operating Procedure (стандартная рабочая методика).
SPC	- Summary of Product Characteristics (краткая характеристика лекарственного препарата).
TQM	- Total quality Management (Всеобщее управление качеством).
WHA	- World Health Assembly (Всемирная ассамблея здравоохранения).
WHO	- World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения).