МЕДИЦИНСКИЙ БИЗНЕС

Часть I

Обучение GMP

■

Проектирование фармпроизводств

■

Валидация процессов производства лекарственных

В феврале 1998 г. министром здравоохранения РФ была утверждена в виде ОСТа 42-510-98 новая редакция "Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)". Разработка правил проводилась в Государственном научном центре по антибиотикам. Новый документ получил распространение среди специалистов отрасли. Однако он до сих пор не вступил в силу. На страницах некоторых специализированных изданий в последнее время появились комментарии и критические замечания по отдельным статьям нового документа. Активно высказываются они и в кулуарных беседах во время отраслевых совещаний, проводимых в Минэкономики РФ, Минздраве РФ и "Росмедпроме". Редакция "МБ" решила узнать истину, что называется, из "первых рук". По нашей просьбе, о том, как создавался российский ОСТ 42-510-98, рассказывают его разработчики.

■ **Л.К. Граковская,**
профессор, руководитель лаборатории технологии готовых лекарственных препаратов ГНЦА

■ **С.В.Шилова,**
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник ГНЦА

Правила GMP в России: как создавался ОСТ 42-510-98

В конце 70-х годов при изучении стерильности инъекционных препаратов антибиотиков методом мембранной фильтрации, которое проводила группа сотрудников института при нашем непосредственном участии, был получен неожиданный результат: препараты, соответствующие требованиям принятых в те годы нормативных документов, при проведении испытания новым современным методом в ряде случаев оказались нестерильными. В то время в нашей стране отсутствовали государственные правила организации фармацевтического производства. Изготовление готовых лекарственных средств на отечественных фармацевтических предприятиях осуществлялось по технологическим регламентам и производственным инструкциям, которые разрабатывались на каждом предприятии самостоятельно. Организация производства на разных предприятиях также значительно отличалась. Необходимо было установить причины, по которым готовая продукция, выпускаемая отечественными предприятиями, была нестерильной. Сотрудники пяти лаборатории ГНЦА (в то время - Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков) под нашим руководством занялись решением данной проблемы. В работе на различных этапах принимали участие также сотрудники ЦХЛС-ВНИХФИ, ГНЦХЛС (г. Харьков), Гипро-НИИмедпрома и других фармацевтических предприятий.

В результате проведенных исследований была установлена связь между качеством лекарственных средств и условиями их производства. Были выявлены основные источники контаминации микроорганизмами и механическими частицами - воздух производственных помещений, персонал, технологическая одежда, материалы первичной упаковки, вода и др. - и предложены пути устранения их отрицательного воздействия. С учетом полученных результатов были созданы типовые документы, регулирующие правильность организации производства: "Типовой регламент получения лиофилизированных инъекционных препаратов антибиотиков" (утвержден в 1977 г.), "Типовая технологическая схема получения инъекционных препаратов антибиотиков методом распылительной сушки и фасовки стерильных порошков" (утверждена в 1980 г.) и РДП 64-3-80 "Требования к помещениям для производства лекарственных средств в асептических условиях" (утверждены в 1980 г.). Все эти документы разрабатывались для предприятий, выпускающих инъекционные препараты антибиотиков, однако в решениях коллегии и научно-технического совета Минмедпрома и отраслевых совещаний было рекомендовано внедрять документы на всех предприятиях, выпускающих инъекционные препараты, в том числе растворы в ампулах.

Для обеспечения внедрения этих документов был разработан сборник методических указаний, предлагавший решения 27 различных вопросов организации производства и проведения постадийного контроля процесса производства (МУ 64-3-74-83 - МУ 64-3-100-83), утвержденный в 1983г. Кроме того, в институте были созданы документы по организации производства нестерильных лекарственных средств (РДИ 64-28-84 - РДИ 64-31-84, утвержденные в 1984 г, и действующий до настоящего времени РДИ 64-029-87 "Классификация помещений для производства нестерильных лекарственных средств по содержанию микроорганизмов в воздухе", утвержденный в1987г.).

В 1990 г.коллективом авторов ГНЦА и ЦХЛС-ВНИХФИ при участии ГНЦЛС были созданы первые отечественные "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)" (РД 64-125-91). При разработке документа авторами были обобщены результаты собственных исследований, проводившихся в течение 15 лет, и анализа действовавшей нормативной и технологической зарубежной документации, а также опыт работы зарубежных предприятий по внедрению правил GMP и данные научной литературы. Документ соответствовал требованиям, принятых в те годы аналогичных зарубежных норм и проектам правил GMP Европейского Союза и Всемирной Организации здравоохранения. Документ действовал до последнего времени, и благодаря ему на многих фармацевтических предприятиях значительно повысились качество лекарственных средств, а также культура и организация производства. В последние годы были введены в действие новые национальные и международные правила GMP, в том числе новая редакция правил GMP ВОЗ и США, правила GMP ЕС. В 1996 г. по заданию Департамента государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, руководимого Р.У.Хабриевым, в тесном контакте с сотрудниками Департамента была проведена работа по пересмотру действовавшего документа. В условиях отсутствия финансирования за два года был создан новый отраслевой документ, который не лег бременем на плечи налогоплательщиков, потому что создавался на голом энтузиазме авторов. В нем были учтены результаты детальной проработки многих зарубежных правил GMP и реальное состояние производства на многих фармацевтических предприятиях России. Проект документа прошел рецензирование на различных предприятиях, проектных и научно-исследовательских организациях. Кроме того, он был направлен на отзыв в Управление по контролю качества пищевых и лекарственных средств США (FDA) и эксперту ВОЗ в России. **Учитывая общую положительную оценку, проект документа был утвержден Министром здравоохранения РФ в виде ОСТа 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)".**

Отличительной особенностью документа является его ориентирование на существующую в России законодательную базу. Основными отличиями документа от ряда других действующих в настоящее время правил GMP являются: наличие дополнительных требований по организации производства стерильных лекарственных средств в конце ряда разделов, в связи с особой важностью данной группы лекарственных средств; введение классификации помещений производства нестерильных лекарственных средств по содержанию в воздухе микроорганизмов, что является весьма актуальным для многих предприятий; требование содержания в готовом продукте не менее 100 % указанного на этикетке количества действующего вещества, что обеспечивает необходимую дозировку лекарственного средства при приеме его больным в течение всего срока годности, а также наличие раздела "Валидация".

Мы считаем, что его внедрение должно осуществляться поэтапно, по графикам, индивидуальным для каждого предприятия, а при необходимости - для каждого производственного участка. При этом основное внимание должно быть обращено на разработку и внедрение систем обеспечения качества, обучения персонала, надлежащее ведение производственной документации, проведение самоинспекции и валидации силами сотрудников предприятий с последующей, при необходимости, поэтапной реконструкцией помещений и заменой оборудования.

P.S. Редакция "МБ" приглашает заинтересованные организации продолжить разговор на наших страницах о внедрении правил GMP на российских фармацевтических заводах. Ваши мнения будут опубликованы в ближайших выпусках.

Министерство здравоохранения РФ
Министерство экономики Российской Федерации

ПРИКАЗ № 432/512

" 03" Декабря 1999 г.

О введении в действие Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)"

В соответствии с Федеральным законом "О лекарственных средствах", постановлением правительства Российской Федерации от 24 июня 1998 г. № 650 "О федеральной целевой программе "Развитие медицинской промышленности в 1998-2000 годах и на период до 2005 года" и в целях реализации государственной политики в области развития медицинской промышленности и повышения качества медицинской продукции, выпускаемой организациями Российской Федерации,

ПРИКАЗЫВАЕМ:

1. Руководителям организаций, осуществляющих производство лекарственных средств и фармацевтических субстанций (далее предприятия-производители), независимо от форм собственности: обеспечить, начиная с 1 июля 2000 г. поэтапное введение в действие Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)", утвержденного Министерством здравоохранения Российской Федерации 25 февраля 1998 г.; разработать планы мероприятий по поэтапному внедрению Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)", предусматривающие внедрение указанного стандарта в полном объеме до 31 марта 2005 г. (для предприятий, производящих фармацевтические субстанции, до 31 декабря 2008 г.) и до 1 марта 2000 г. представить их на согласование в Министерство экономики Российской Федерации.

2. Департаменту медицинской промышленности Министерства экономики Российской Федерации (Терещенко А.Г.) и Департаменту государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения Российской Федерации (Р.У. Хабриеву): до 1 мая 2000 г. разработать и представить руководству Министерства экономики Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации на утверждение план мероприятий по внедрению Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)", предусматривающий разработку необходимых методик и правил валидации, инспектирования и самоинспектирования производств и других необходимых документов, обеспечивающих гармонизацию требований ОСТа со строительными нормами и правилами (СНиП) и другими действующими стандартами Российской Федерации. Обеспечить проведение инспекционных проверок по выполнению Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)" и планов мероприятий по его поэтапному внедрению на предприятиях-производителях.

3. Установить, что с 1 июля 2000 г. приемка в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий-производителей, выдача лицензий этим предприятиям на производство, хранение и распространение лекарственных средств и фармацевтических субстанций осуществляется в соответствии с требованиями ОСТ 42-510-98.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения Российской Федерации А.И. Вялкова и заместителя Министра экономики Российской Федерации В.С. Евсюкова

Министр здравоохранения Российской Федерации
Ю. Шевченко

Министр экономики Российской Федерации
А. Шаповальянц

СЕМИНАР в НИИ ФАРМАЦИИ

Специалисты по проблемам валидации, доктора наук А.Д. Смит и Д.Д. Ланиз, США во время работы семинара, 10 февраля 2000г.

Важнейшим вопросом при организации фармацевтического производства, отвечающего требованиям GMP, является квалификация производственного персоонала. Без правильно подготовленного персонала эта задача невыполнима.

Фирма "ЛУКИ", осуществляющая проектирование, строительство, инжиниринг, комплектные поставки оборудования и валидацию фармацевтических производств, организовала и провела в феврале с.г. совместно с НИИ фармации, Государственным институтом кровезаменителей и медицинских препаратов, фирмой "Pharmaceutical Quality &Technology Consulting" цикл обучения по теме "Современные аспекты производства инфузионных растворов".

35 специалистов от фармацевтических предприятий, построенных или оснащенных фирмой "ЛУКИ" в России и странах СНГ - городских больниц 15 и 81 г. Москвы, Онкологического научного центра РАМН, Главного военного клинического госпиталя, Армавирской биофабрики, Борщаговского химфармзавода, Межрегионального клинико-диагностического центра в Казани, конверсионного предприятия "Рестер" из Удмуртии , изучили все аспекты производства и обеспечения качества стерильных инфузионных растворов. Тщательно составленная организаторами цикла программа обучения и участие в ней ведущих специалистов России и США по производству фармацевтических препаратов предопределили успех мероприятия. Слушатели, успешно выдержавшие экзамен, получили соответствующий сертификат.

А.В. Редькин

Концепция организации фармацевтического производства как основа обеспечения качества лекарственных средств

■ **С.В. Шилова,** доктор фармацевтических наук,
старший научный сотрудник ГНЦА

В марте с.г. в № 3 нашей газеты была опубликована статья Л.К. Граковской, руководителя лаборатории технологии готовых лекарственных препаратов ГНЦ по антибиотикам, и С.В. Шиловой, старшего научного сотрудника этой лаборатории, "ПРАВИЛА GMP В РОССИИ: КАК СОЗДАВАЛСЯ ОСТ 42-510-98". 19 апреля с.г. на заседании диссертационного совета при Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова состоялась защита диссертации С.В. Шиловой на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по теме "Концепция организации фармацевтического производства как основа обеспечения качества лекарственных средств". Учитывая большой интерес наших читателей к проблеме, в сегодняшнем выпуске "МБ" мы публикуем фрагменты ее диссертационной работы, как одного из разработчиков российского ОСТа 42-510-98.

Зарубежная история GMP

Впервые правила GMP были разработаны в 1963 г. в США. Конец 60-х и начало 70-х годов стали временем широкого распространения концепции GMP. Так, правила GMP были созданы в 1968 г. в Италии и Канаде, в 1969 г. - в Сингапуре и Швеции, в 1971 г. в Австралии, Великобритании, Норвегии, Польше. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время более 40 государств (в 1987 г. - около 30) имеют и используют *национальные* правила GMP. Наличие такого большого количества национальных документов может быть объяснено как традициями, так и необходимостью адаптации международных или региональных документов к особенностям национального фармацевтического производства с учетом существующих законодательств, используемой терминологии, уровня организации производства на фармацевтических предприятиях страны и т.п.

Распространению концепции GMP в немалой степени содействовала ВОЗ, которая уже в 1967 г. сформулировала, а в 1969 г. рекомендовала всем странам принять и использовать аналогичные правила GMP, которые являются одним из основных элементов "Системы удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле". Правилами GMP ВОЗ в настоящее время руководствуются почти в 140 странах, поэтому их принято считать *международными*.

Кроме национальных и международных существуют *региональные* правила GMP: стран-членов Европейского Союза (ЕС, разработаны в 1989 г., введены в действие с 1.01.92 г., дополнены в 1997 г.); стран-участниц "Конвенции по взаимному признанию инспектирования в отношении производства фармацевтических препаратов" (PIC, разрабатывались в виде отдельных документов, посвященных конкретным вопросам организации производства и контроля качества, начиная с 1973 г., введены в действие с 1.01.92 г., дополнены в 1993 - 1997 г. г.); стран-членов Ассоциации стран Юго-Восточной Азии (ASEAN, разработаны в 1984 г., пересмотрены в 1988 и 1996 г. г.); стран-членов Арабского Союза фармацевтических производителей (AUPAM, разработаны в 1988 г.).Как создавались GMP в России

Как создавались GMP в России

Начиная с середины 70-х годов в ГНЦА и на базе семи предприятий по производству антибиотиков, с учетом существовавших международных требований, был проведен комплекс экспериментально-теоретических исследований и организационно-методических работ по типизации организации и ведения процесса производства, а также по оценке качества инъекционных препаратов антибиотиков по показателям "Стерильность " и "Содержание механических включений".

В качестве объекта исследования были выбраны инъекционные препараты антибиотиков, являющиеся одной из самых широко используемых фармакотерапевтических групп ЛС. Особенностью производства инъекционных препаратов антибиотиков является организация его в асептических условиях. Инъекционные препараты антибиотиков выпускаются в основном в виде сухих порошков (более 90 %) в связи с нестабильностью водных растворов. Сухие препараты антибиотиков могут быть получены как лиофилизацией стерильных водных растворов, так и фасовкой стерильных порошков.

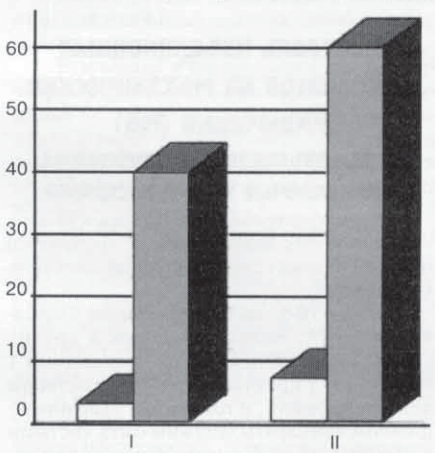
Испытание на стерильность инъекционных препаратов антибиотиков

Наиболее надежным методом испытания стерильности является ***метод фильтрования растворов испытуемого образца через мембранные фильтры***.

Впервые метод мембранной фильтрации был включен в 1963 г. в Британскую фармакопею для определения стерильности всех антибиотиков, кроме пенициллина. Фармакопея США XVIII изд. (1970 г.) рекомендовала использовать этот метод для препаратов, обладающих бактериостатическим или фунгистатическим действием, а Фармакопея США XXI изд. (1985 г.), кроме того, для растворов больших объемов (более 100 мл), мягких лекарственных форм и некоторых других ЛС. В Британской и Европейской фармакопеях 1980 г. метод мембранной фильтрации был принят как основной для определения стерильности всех ЛС.

В нашей стране на предприятиях по производству антибиотиков началось освоение метода мембранной фильтрации и выборочное определение стерильности инъекционных препаратов антибиотиков по разработанной нами методике, при этом испытанию подвергалась 1 серия из 10-20 выпускаемых серий препарата каждого наименования. При методе прямого высева нестерильные серии составляли по данным различных заводов до 7% от изготовленных, а с помощью мембранной фильтрации нестерильными оказывались уже 60% проанализированных серий.

Количество нестерильных серий, %



Количество нестерильных серий сухих инъекционных препаратов антибиотиков, выявленных при проведении испытания автором (I) и на предприятиях (II) методами прямого высева □ и мембранной фильтрации ■.

Установление основных причин контаминации ГЛС микроорганизмами

Для установления причин контаминации ГЛС антибиотиков микроорганизмами были проанализированы результаты предприятий по проведению контроля качества готовых продуктов по показателю "Стерильность" на

базе семи предприятий по производству инъекционных препаратов антибиотиков - Красноярский завод медпрепаратов - в настоящее время **ОАО "Красфарма"**, Курганский комбинат "Синтез"- **Курганское АО "Синтез"**, Саранский комбинат "Биохимик"- **Саранское ОАО "Биохимик"**, Пензенский комбинат "Биосинтез" - **Пензенское ОАО "Биосинтез"**, ПО "Мосмедпрепараты", 1 и 2 территории, в последующем - ФАО "Ферейн" - в настоящее время - **ИЧП "Брынцалов А"**, Киевский завод медпрепаратов - **ПО "Укрбиохимпрепарат"** и ЭЗ ВНИИА - **Нагатинский химико-фармацевтический завод**.

Что же показали исследования?

На предприятиях отсутствовал технологический поток, чаще всего из-за нерационального размещения производственного оборудования, вследствие чего отдельные технологические операции (выгрузка стерильных материалов первичной упаковки, стерилизующая фильтрация, розлив стерильных растворов во флаконы, загрузка и выгрузка флаконов в камеры лиофильных сушилок, укупорка флаконов пробками, фасовка стерильных порошков во флаконы) были удалены друг от друга на большие расстояния. На этих операциях использовалось физически изношенное и морально устаревшее оборудование, в частности, при подготовке флаконов и пробок, проведении стерилизующей фильтрации. Отсутствали локальные зоны ламинарного потока стерильного воздуха для защиты наиболее ответственных технологических операций, вследствие чего имелось большое число "открытых" операций. Низкая эффективность работы систем приточно-вытяжной вентиляции способствовала высокому содержанию микроорганизмов и механических частиц в воздухе производственных помещений.

Контроль инъекционных препаратов на механические включения (МВ)

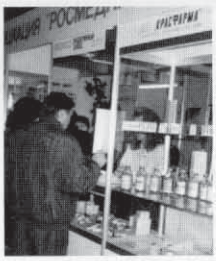
Сухие инъекционные препараты, применяемые в виде растворов

К специфическим показателям качества инъекционных лекарственных препаратов относятся также содержание в них посторонних МВ.

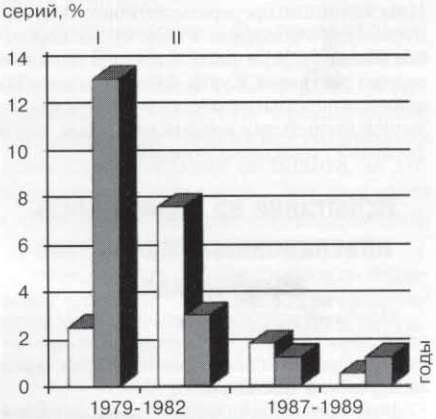
В **конце 70-х - начале 80-х годов** Фармакопеи США, Великобритании и других стран, а также Европейская Фармакопея 1 изд. (1975г.) предписывали , что растворы для в/в введения , в том числе сухие инъекционные препараты, должны быть чистыми и практически свободными от частиц при визуальном просмотре (без указания норм и предельно допустимого размера частиц). Только Фармакопея ГДР 2 изд. (1975 г.) регламентировала норму допустимого содержания частиц.

В **Фармакопее США 21 изд.** (1985 г.) впервые были введены нормы содержания МВ в одном сосуде для всех инъекционных препаратов малого объема независимо от их вида (раствор или сухое ЛС для инъекций, применяемое в виде раствора), способа введения (внутривенно или внутримышечно), объема (100 мл или менее), дозы в сосуде (одно и то же количество частиц допускалось для разных доз препаратов, например, для антибиотиков - от 1 г и менее - до 10 г более), количества доз (одно- или многодозовые). Кроме того, был описан метод определения содержания МВ с помощью электронного счетчика частиц фирмы **HIAC/ Royco Instruments Division** (США). Принцип действия прибора заключается в регистрации электрических сигналов, возникающих в фотодетекторе при блокировке светового пучка частицами, содержащимися в растворе препарата, при прохождении его через освещенную зону.

Препараты соответствовали требованиям Фармакопеи США 21 изд., если они содержали в одном сосуде не больше 10000 частиц размером 10 мкм и более и/или не больше 1000 частиц размером 25 мкм и более. В то же время из вышеуказанных требований следует, что девять десятых всего допустимого количества частиц приходится на частицы довидимой области размером 10-25 мкм и одна десятая - на все остальные, т.е. не исключена возможность присутствия единичных видимых невооруженным глазом частиц.



На Курганском АО "Синтез" количество забракованных серий в 1979-82 годах составляло для препаратов различных наименований от 1,1 до 10,0%, а в 1984-87 годах оно снизилось до 1,6-1,9%. На ИЧП "Брынцалов А", ПО "Укрбиохимпрепарат"и ОАО "Биосинтез" с конца 70-х годов случаи выявления готового продукта, не соответствующего требованиям И 42-1-79, были крайне редки. В 1995 - 1998 годах брак по превышению допустимого содержания МВ на всех предприятиях составлял менее 1 %.



Количество серий бензилпенициллина натриевой соли (I) и стрептомицина сульфата (II), забракованных по содержанию МВ на АО "Красфарма" □ и на ОАО "Биохимик" ■.

На основании анализа результатов проведенных комплексных исследований качества сухих инъекционных препаратов антибиотиков отечественного и зарубежного производства по показателю "Содержание МВ", архивных результатов предприятий, а также действовавших в 80-е годы зарубежных требований к чистоте инъекционных препаратов, была разработана *"Инструкция по контролю на МВ сухих ЛС для инъекций, применяемых в виде растворов" (РДИ 42-1-89)*,

Правила организации производства и контроля качества ЛС (GMP), РД 64-125-91

Результаты проводившихся в течение 15 лет экспериментально-теоретических исследований, обобщенные в разработанных нами типовых технологических и руководящих документах, а также изучение и анализ действовавшей зарубежной технологической и нормативной документации и данных научной литературы явились предпосылкой для создания *современной концепции организации фармацевтического производства*, сформулированной в виде первых отечественных правил GMP.

В этом документе впервые нашли отражение все основные производственные факторы, оказывающие влияние на качество различных групп ЛС. Документ включает понятие *"Обеспечение качества"* и дает его определение, соответствующее международно признанным. Более глубоко развивает вопросы подготовки персонала к работе, соблюдения им правил личной гигиены, использования технологической одежды. Приводятся *научно обоснованные рекомендации по решению вопросов планировки, компановки, отделки и использования* производственных, складских и санитарно- бытовых *помещений*, в том числе организации систем вентиляции, кондиционирования, водопровода, канализации, удаления отходов. В документе *содержится классификация помещений производства стерильных ЛС по содержанию в воздухе помещений М и МЧ, соответствующую современным международным требованиям, и помещений производства нестерильных ЛС по содержанию в воздухе М.* Впервые *вводится понятие "Валидация"* и устанавливаются общие требования к порядку ее проведения на фармацевтическом предприятии.

В большинстве национальных правил GMP в каждом разделе сначала описываются требования к производству ЛС, а затем дополнительные требования, предъявляемые к производству инъекционных ЛС. В ряде стран и организаций требования к производству инъекционных ЛС были разработаны в виде отдельного документа (стандарт PIC 1/81, "Руководство по производству стерильных ЛС, изготавливаемых в асептических условиях", США, 1987 г.) или выделены в виде отдельных частей или приложений (GMP Австралии, Великобритании, Новой Зеландии, Франции, ЮАР, проект ЕС, ВОЗ). Кроме требований к производству и контролю качества ЛС в стандарте PIC 2/87, а также в виде отдельных разделов в национальных правилах GMP Италии, Швейцарии, Японии и других стран содержались указания о требованиях к производству стерильных порошков (ангро).

Учитывая вышесказанное, а также необходимость учета особенностей производства стерильных ЛС, изученных в том числе и нами, в РД 64-125-91 были внесены дополнительные подразделы, касающиеся производства стерильных ЛС, а его действие рас-

пространено на производство стерильных порошков (ангро).

В 1993 г. 7 государств-членов совета по сотрудничеству в области здравоохранения Содружества независимых государств (Армения, Белоруссия, Киргизия, Молдавия, Россия, Таджикистан, Украина) решили признать юридическую силу РД 64-125-91.

Нами также был разработан *сборник методических указаний "Организация и контроль производства ЛС. Стерильные ЛС" (МУ 42-51-1-93 -МУ 42- 51-2б-93)*, содержащий 26 методических указаний по различным вопросам подготовки, проведения и контроля процесса производства стерильных ЛС. При этом некоторые вопросы, в частности, *требования к персоналу и подготовка ампул, флаконов, бутылок и алюминиевых колпачков были разработаны впервые.* В настоящее время методические указания используются почти на 200 предприятиях Армении, Белоруссии, Литвы, Молдавии, России, Украины.

В 1992 г. были введены в действие новая редакция правил GMP ВОЗ и правила GMP ЕС. В дополнение к последним за период с 1992 по 1997 год было разработано 14 приложений, а приложение "Производство стерильных ЛС" в 1997 г. было пересмотрено. Кроме того, в 1996 г. было разработано 3-е издание правил GMP ASEAN, а в 1996 - 97 годах - четыре стандарта PIC. В течение 1989-97 годов 18 стран, в том числе Россия и Украина, впервые разработали национальные правила GMP, а документы 8 стран, включая США, были пересмотрены. В 1987 г. появились первые стандарты Международной организации по стандартизации в отношении систем качества и управления качеством (ИСО 9000-9004).

Отечественные правила GMP (ОСТ 42-510-98)

В 1996-97 г. г. по заданию Департамента государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ отечественные правила GMP были переработаны с учетом результатов проводившихся нами в 90-е годы исследований по совершенствованию организации производства и контроля качества ЛС, опыта работы отдельных отечественных и зарубежных предприятий Болгарии, Великобритании, Венгрии, Германии, Словакии, Чехии по внедрению правил GMP, а также результатов изучения и анализа зарубежных технологических и нормативных документов и данных научной литературы. Проект документа был обсужден и согласован с сотрудниками ряда организаций и предприятий, активно занимающихся вопросами проектирования, внедрения правил GMP или инспектирования фармацевтических предприятий. На проект документа поступил положительный отзыв сотрудников Управления по контролю качества пищевых и лекарственных средств США (FDA). Были учтены также предложения российского эксперта ВОЗ. В феврале 1998 г. *правила GMP России "Правила организации производства и контроля качества ЛС (GMP)" в виде ОСТа* 42-510-98 были утверждены Министром здравоохранения РФ.

Отечественные правила GMP (ОСТ 42-510-98):

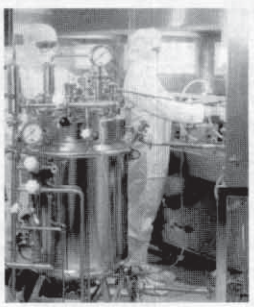
- содержат раздел "Терминология", в котором *введен ряд новых терминов и даны их определения*, соответствующие международно признанным;

- *вводят понятия "Управление качеством" и "Система обеспечения качества"*, дают их определения, соответствующие международно признанным. Устанавливают, что правила СМР являются неотъемлемой частью системы обеспечения качества, гарантирующей соответствие качества ГЛС требованиям как нормативных документов, так и положениям, содержащимся в регистрационных материалах;

- *включают подробные требования, предъявляемые к руководящему персоналу различных уровней,*

- *содержат классификацию помещений производства ЛС* (приложение А), *соответствующую классификации GMP ЕС* по количеству и наименованию классов чистоты, а также по допустимому содержанию в воздухе помещений МЧ и М в функционирующем и по допустимому содержанию МЧ в оснащенном состояниях производственных помещений. Кроме того, содержат *классификацию помещений производства нестерильных ЛС* по содержанию в воздухе М;

- включают существенно переработанный и дополненный раздел "Процесс производства", особенно подраздел "Документация" (включены требования наличия стандарта предприятия на исходное сырье и к хранению отходов; ужесточены требования к маркировочным и упаковочным материалам, готовому продукту и другие);



- включают требование о необходимости *содержания в готовом продукте не менее 100 % указанного на этикетке количества действующего вещества*, что обеспечивает необходимую дозировку ЛС при приеме его больным в течение всего срока годности;

- *вводят впервые разделы "Работа по контракту", "Рекламации и отзыв продукта " и "Самоинспекция";*

- содержат дополненный раздел "Валидация" Впервые ссылка на правила GMP России содержится в документах ВОЗ именно в связи с данным разделом;

- в виде приложения содержат библиографический указатель литературы.

В целом ОСТ 42-510-98 соответствует требованиям, предъявляемым к организации и ведению процесса производства ЛС, содержащихся в аналогичных зарубежных документах.

Отличительной особенностью ОСТа 42-510-98 является его ориентирование на существующую в России законодательную базу. Основными отличиями документа от ряда других действующих в настоящее время правил GMP (ВОЗ, ЕС,США) являются:

- наличие дополнительных требований по организации производства стерильных ЛС в конце ряда разделов в связи с особой важностью данной группы ЛС и отсутствием в настоящее время специального приложения, имеющегося в ряде аналогичных региональных и международном документах;

- введение классификации помещений производства нестерильных ЛС по содержанию в воздухе микроорганизмов, что является весьма актуальным для отечественных фармацевтических предприятий, т.к. в настоящее время в стране имеется большое количество предприятий по производству таблеток, капсул, мазей и других нестерильных лекарственных форм;

- наличие раздела "Валидация", в котором указаны ее виды и основные элементы и установлены общие требования к порядку проведения валидации на фармацевтических предприятиях.

Опыт работы зарубежных фирм и отдельных предприятий России подтверждает, что создание новых и реконструкция старых производств, внедрение новых и усовершенствование существующих технологий, выпуск высококачественной конкурентоспособной продукции и, в конечном итоге, выход на мировой рынок невозможны без производства ЛС в строгом соответствии с требованиями правил GMP.

В федеральной целевой программе "Развитие медицинской промышленности в 1998-2000 годах и на период до 2005 года" одним из приоритетных направлений научных исследований и развития отечественной фармацевтической промышленности названо " внедрение отраслевого национального стандарта GMP".

Внедрение ОСТа 42-510-98 на отечественных фармацевтических предприятиях должно осуществляться поэтапно по графикам, индивидуальным для каждого предприятия, а в ряде случаев для каждого производственного участка в рамках одного предприятия несколькими возможными путями:

- создание нового производства;

- реконструкция имеющихся помещений с полной или частичной заменой оборудования;

- разработка и внедрение систем обеспечения качества, обучения персонала, надлежащее ведение производственной документации, а также проведение самоинспекции и валидации с последующей, при необходимости, поэтапной реконструкцией помещений и заменой оборудования.

Сформулированные в отечественных правилах GMP принципы современной концепции организации отечественного фармацевтического производства должны стать ориентиром для развития промышленности. Документ необходим для создания в стране надлежащей системы обеспечения качества ЛС, а также государственных систем регистрации ЛС и лицензирования фармацевтических предприятий, отвечающих современным международным требованиям. Внедрение правил GMP на отечественных предприятиях, кроме того, будет способствовать вступлению России в "Систему удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле" и присоединению к Конвенции (PIC), что будет способствовать устранению препятствий в международной торговле ЛС, связанному с отличиями в подходах инспектирующих организаций различных стран к проверке соблюдения фармацевтическими предприятиями правил GMP. Участие России в работе указанных организаций предусмотрено постановлением Правительства РФ от 24 июня 1998 г. № 650.

ОАО «Бином» - ваш партнер в проектировании и строительстве объектов по GMP

■ **Г.С. Овсянников,** генеральный директор ОАО "Бином"

Открытое акционерное общество "Комплексная инженерно-проектная фирма "Бином" в процессе приватизации, проводимой и нашей стране, в 1992 г. было преобразовано из Государственного проектно-изыскательского института предприятий биологической промышленности (Гипробиопром).

В то же время коллектив проектно-изыскательской фирмы сформировался в 1969 г. на базе института "Мосгипробиосинтез", имеет большой опыт в комплексном проектировании и вводе в эксплуатацию объектов медицинской и микробиологической промышленности и сохранил в своем составе высококвалифицированных специалистов.

Свою деятельность фирма "Бином" осуществляет на основании лицензии Федерального лицензионного центра Госстроя России с правом комплексного проектирования производств медицинской и микробиологической промышленности на территории России, СНГ и за рубежом.

При фирме аккредитован Специализированный экспертный базовый центр по производствам препаратов медицинского и ветеринарного назначения на территории Российской Федерации.

АО "Бином" специализируется по разработке предпроектной документации, в том числе по составлению технико-экономических обоснований инвестиций и бизнес-планов, представляемых на инвестиционные конкурсы для реализации коммерческих и некоммерческих проектов, а также" проектной документации на новое строительство, расширение, реконструкцию и технического перевооружение действующих предприятий, научно-исследовательских центров, зданий и сооружений, связанных с производством:

- препаратов медицинского, ветеринарного и пищевого назначения: антибиотики, инфузионные растворы (кровезаменители), готовые лекарственные формы и продукты для них, генно-инженерные препараты, вакцины и другие препараты методом биотехнологии;
- витаминов и аминокислот;
- препаратов из растительного сырья;
- ферментных препаратов;
- изделий медицинской техники из полимеров;
- пищевой промышленности методом биотехнологии.

АО "Бином" выполняет проекты по новейшим технологиям ведущих научно-исследовательских институтов и предприятий Минздравмедпрома, Минауки России и Российской Академии медицинских наук, а также передовых зарубежных фармацевтических фирм, с организацией производств продукции медицинского назначения высокого качества в чистых производственных помещениях различных классов по "Правилам организации производств и контроля качества лекарственных средств" (GMP).

За последние годы приобретен большой опыт в работе о инофирмами по проектированию и строительству объектов на территории РФ и за рубежом, а также проведении экспертиз предпроектной и проектно-сметной документации, разработанной сторонними проектными организациями.

В настоящее время фирма является генпроектировщиком по 27-ми объектам.

По проектам фирмы были построены и введены в эксплуатацию такие предприятия и производства, как:

- ✓ **Бердский химический завод, г. Бердск (производство микробиологических средств защиты растений),**
- ✓ **Омутнинский химический завод (НПО "Восток"), Кировская область (производство противогриппозных вакцин антибиотиков, инфузионных растворов, вакцин, ферментных препаратов, изделий медицинской техники из полимеров),**
- ✓ **НПО "Фермент", Литва (производство генно-инженерных препаратов, ферментных препаратов),**
- ✓ **Завод ферментных препаратов, г. Вышний Волочек (производство ферментных препаратов),**
- ✓ **Китайская Народная Республика (производство генно-инженерной субстанции и ГЛС интерферона),**
- ✓ **НПО "Прогресс", КНПК "Биомедпрепарат" г. Степногорск, Казахстан (производство микробиологических средств зашиты растений, интерферона, инфузионных растворов, изделий медицинской техники из полимеров и др.),**
- ✓ **Биохимическое предприятие в г. Пештера, Болгария (производство микробиологических средств защиты растений),**

- ✓ **НПО "Вектор", Новосибирск (производство бактерийных препаратов, готовых лекарственных форм, диагностикумов и тест-систем),**
- ✓ **АРМИ, г. Воронеж (производство изделий медицинской техники из полимеров),**
- ✓ **Два крупных научно-исследовательских центра прикладной и молекулярной микробиологии под Серпуховым и под Новосибирском,**
- ✓ **Производство лечебного энтерального и детского питания в г. Мыски, Кемеровская область, совместно с фирмой "Фармаплан", Германия,**
- ✓ **Производство готовых лекарственных средств на ОАО ХФК "Акрихин", Московская обдасть, совместно с фирмой "Смелт", Словения и др.,**
- ✓ **АО "Медполимер", г. Санкт-Петербург - производство инфузионных растворов в мешках ПВХ совместно с фирмой Пента-Групп Италия",**
- ✓ **АО "Биотехнология" и ОАО ХФК "Акрихин" - фармацевтические склады,**
- ✓ **Московский эндокринный завод - производство препаратов транквилизаторов и наркотических анальгетиков.**

За последние два года совместно с заводами и зарубежными фирмами введены или вводятся в эксплуатацию по проектам ОАО "Бином" 17 производств, в том числе на таких крупных заводах как ОАО "ХФК "Акрихин", Московском эндокринном, ФАО "Ферейн" и других.

Как правило, по всем проектируемым производствам ведущие специалисты фирмы совместно с сотрудниками научно-исследовательских организаций участвуют в разработке исходных данных на технологическое проектирование, проводят авторский надзор за ходом строительства и участвуют в работах по вводу проектируемых производств в эксплуатацию.

Специалисты фирмы участвуют в разработке государственных и ведомственных нормативных документов, а также в рассмотрении и согласовании указанных документов, разрабатываемых другими организациями. Так, авторским коллективом сотрудников по поручению правительства в 1988 г. были разработаны впервые ведомственные строительные нормы Минмедбиопрома СССР Инструкция по строительному проектированию предприятий медицинской и микробиологической промышленности. Эти нормы прошли все необходимые рассмотрения в министерствах и ведомствах и согласованы Госстроем.

Фирма сумела сохранить структуру, позволяющую выпускать комплексную проектную документацию.

Разработка проектной документации и оказание услуг выполняются согласно действующей в фирме системе управления качеством на основе стандартов ИСО серии 9000.

Специалисты ОАО "Бином" окажут высококвалифицированную техническую помощь в выборе

площадки для строительства, проведении инженерных изысканий, подготовке исходных данных на проектирование, получении технических условий на энергообеспечение и строительное проектирование, примут в случае необходимости непосредственное участие в согласовании проектно-сметной документации с органами государственного надзора и подрядными организациями, а также в ходе строительства осуществят авторский надзор, участие в пуско-наладочных работах и вводе объекта в эксплуатацию.

По поручению заказчиков фирма представляет их интересы на переговорах с отечественными и иностранными фирмами по поставке оборудования для проектируемых производств.

Фирма окажет консультативную помощь инвесторам по созданию вышеперечисленных производств.

Из общего числа производственного персонала 60% сотрудников имеют стаж работы по направлениям деятельности фирмы 20-25 лет, а 29% - 30-35 лет.

Проектная работа - очень специфична и требует накопления больших знаний и опыта, а оплата за нее относительно невелика. Для подготовки инженера-проектировщика, способного самостоятельно, но под контролем работать, требуется в среднем пять лет, а готовить профессионала приходиться около десяти лет. По этим причинам молодые специалисты сегодня не стремятся идти на работу в проектную организацию.

Но несмотря на отсутствие преемников, работающие специалисты постоянно повышают профессиональный уровень, а фирма постоянно пополняет фонд научно-технической и инструктивно-методической литературы.

Но 2005 год, с которого планируется повсеместное внедрение GMP на российских заводах, близок и о конкурентоспособности производимой продукции необходимо позаботиться заранее. Коллектив ОАО "Бином" готов в этом помочь.

Россия, 125299, Москва, ул. К. Цеткин, 4/6
Тел.: (095) 150-25-36, 150-94-88

Система подготовки воздуха для фармацевтических производств, организованных по GMP

■ **Г.Л. Мотина,** к.т.н. ГНЦА, **А.А. Абрамов,** начальник отдела ГипроНИИмедпром, Москва

По данным Всероссийского совещания по вопросам государственного контроля и сертификации лекарственных средств (24-25 мая с.г.), организованного Департаментом государственного контроля качества лекарственных средств и медицинской техники Минздрава РФ, число зарегистрированных в стране препаратов превышает 13,5 тысяч, и темпы регистрации новых лекарственных средств растут. При этом сохраняется и тенденция роста показателей брака.

В качестве причины роста показателей брака названы низкий уровень производства, в большинстве случаев не отвечающий требованиям GMP. О проблемах внедрения GMP на предприятиях отрасли рассказал заместитель председателя ассоциации "Росмедпром" М.И. Григорьев, который напомнил, что правила GMP - не новость для работников отрасли, они известны, по крайней мере 25 лет, однако субъективные и объективные препятствия сдерживали этот процесс. Между тем только "надлежащая производственная практика" или GMP является единственной гарантией высокого качества лекарства для потребителя, т.е. для всех нас.

Одним из важнейших элементов GMP являются т.н. "чистые производственные помещения" (ЧПП) или "чистые зоны" (ЧЗ), в которых происходят наиболее ответственные технологические операции получения лекарственных препаратов. Согласно определению, данному в проекте стандарта ИСО (Федерация национальных институтов по стандартизации) "Проектирование чистого помещения"[1] : "Чистое помещение или чистая зона - это пространство, в котором контролируется концентрация аэрозольных частиц, и которое построено и используется для того, чтобы минимизировать попадание, генерацию и удержание загрязнений, и в котором контролируются такие параметры, как температура, влажность, перепад давления". **Чистые помещения являются главным потребителем и составной частью системы подготовки воздуха**. Воздух является одним из источников и поставщиков загрязнения продукта, т.е. ухудшения его качества. Возможные другие источники частиц загрязнений, такие как персонал, оборудование, технологический процесс, выделяют частицы в воздух, образуя аэрозоль из твердых частиц, витающих в воздухе, или туман из жидких частиц. С аэрозолем или туманом мы должны бороться, улавливая и удаляя эти частицы путем многоступенчатой фильтрации атмосферного воздуха.

При этом общее количество частиц в одном кубометре атмосферного воздуха может достигать $2x10^{7-9}$ с размерами от 0,01 до 25 мкм, более мелкие частицы не поддаются контролю, более крупные - под действием силы тяжести быстро осаждаются. Микроорганизмы могут находиться в воздухе, как на твердых, так и на жидких частицах, и тоже будут удаляться вместе со всеми другими частицами. Однако они, в отличие от механических частиц, могут размножаться и влиять на стерильность продукта, поэтому задача очистки воздуха в ЧПП до норм, обеспечивающих получение конечного продукта требуемого качества и стабильное поддержание его на этом уровне, является не простой задачей.

Документ, который называется GMP, описывает требования к производству и методам контроля, но не указывает пути их достижения, для этого нужны методические указания и стандарты.

Одним из таких документов является разработанная ГНЦА при участии ГипроНИИмедпрома "Типовая схема подготовки вентиляционного воздуха для чистых помещений и зон фармацевтических производств по требованиям GMP", которая представляет собой регламент, составленный по ГОСТу на медицинскую продукцию[2], в котором воздух является готовым продуктом.

Документ был впервые опубликован в 1993 г., но переработан и уточнен в 1999 г., с учетом всех новых требований и изменений, произошедших за этот период.

В документе содержится 14 разделов, начиная от раздела - характеристики конечного продукта, т.е. очищенного воздуха до раздела информационных материалов. Особенно большие изменения были внесены в раздел "Информационные материалы", в виде ряда самостоятельных приложений. В Типовой схеме исходным, промежуточным и конечным продуктом является воздух, от стадии к стадии очистки меняются лишь его технологические параметры: температура, влажность, количество механических и микробных взвешенных частиц. Технологические параметры вентиляционного воздуха представлены в таблице 1.

Технологические параметры вентиляционного воздуха:

- температура	20±2°C
- относительная влажность	45±5%
(с учетом технологических требований)	по технологическому регламенту
- содержание механических частиц размером 0.5мкм в ЧПП:	
A, B (P5) 1	3500 шт./м³ воздуха
C (P7) 2	350000 шт./м³ воздуха
Д (P8) 3	3500000 шт./м³ воздуха

- содержание микроорганизмов в ЧПП:	
класс 100 А	не более 1 шт./м³ воздуха.
класс 100 В	5 шт./м³ воздуха.
класс С	100 шт./м³ воздуха.
класс Д	200-500 шт./м³ воздуха.

Указанные технологические параметры вентиляционного воздуха должны обеспечить поддержание нормируемого количества частиц и микроклимат ЧПП классов А, В и других по требованиям международных стандартов.

Классификация чистых помещений в стандартах различных стран представлена в таблице 2 (использованы данные Фаркварсона [3]).

Таблица 2.

Классификация чистых помещений в стандартах различных стран

Число частиц в куб.м (0,5мкм	US 209E 1992	US 209D 1988	EEC CGMP 1989	ОСТ 42-510 -98	Japan IIS B9920, 1989. Проект CEN, проект ISO 209	РД64-125-91 1)	ГОСТ Р 50766-95
1	2	3	4	5	6	7	8
-	-	-	-	-	-	-	Р0 МК
1	-	-	-	-	2.00	-	Р1 МК
10	М1	-	-	-	-	-	Р2 МК
35,3	М1,5	1	-	-	3.00	-	Р3(1)МК
100	М2	-	-	-	-	-	-
353	М2,5	10	-	-	4,00	-	Р4(10)МК
1000	М3	-	-	-	-	-	-
3530	**М3,5**	**100**	**А+В**	**3500**	**5,00**	**1**	**Р5(100)МКА**
10000	М4	-	-	-	-	-	Р5(100)МКВ
35300	М4,5	1000	-	-	6,00	-	Р6(1000)МК
100000	М5	-	-	-	-	-	
353000	**М5,5**	**10000**	**С**	**350000**	**7,00**	**2**	**Р7(10000)МК**
1000000	М6	-	-	-	-	-	-
3530000	**М6,5**	**100000**	**D**	**3500000**	**8.00**	**3**	**Р8(100000)МК**
10000000	М7	-	-	-		-	Р9(1000000)МК

Новыми важными требованиями GMP ЕС[4] является определение параметров ЧПП в состоянии "оснащенное" и "функционирующее". Уровни загрязнения частицами для различных зон, используемых на стадиях производства в оснащенном и функционирующем состоянии приведены в таблице 3.

Таблица 3

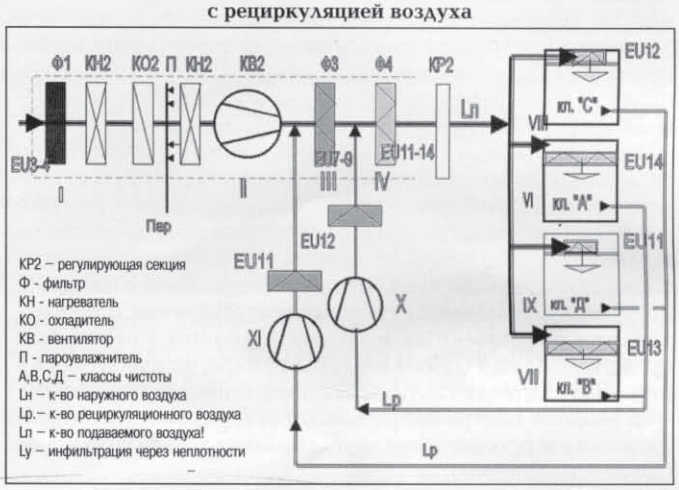
Уровни загрязнения частицами для различных зон в "оснащенном" и "функционирующем" состоянии

Тип зоны	В "оснащенном" состоянии(b)		В "функционирующем" состоянии		Макс. допуст. кол-во микро-организ. в 1 м³.
	Максимально допустимое число частиц в 1 м³ воздуха больше или равно				
	/0,5мкм	/5мкм	/0,5мкм	/5мкм	
1	2	3	4	5	6
A	3500	0	3500	0	<1
B(a)	3500	0	350000	2000	10
C(a)	350000	2000	3500000	20000	100
D(a)	3500000	20000	не опред.	не опред.	200
			(c)		(c)

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, в функционирующем состоянии количество частиц размером 5мкм может быть увеличено до границ следующего класса.

На рисунке представлена универсальная типовая технологическая схема подготовки и кондиционирования воздуха методом многоступенчатой фильтрации, которая обеспечивает получение очищенного воздуха с параметрами, приведенными в таблицах 1-3.

Схема подготовки воздуха в центральном кондиционере с рециркуляцией воздуха



Система работает с двумя кондиционерами (т.е.100 % резерв).

Выполнение предусмотренных требований по содержанию определенного количества частиц, температуры, влажности, подпора воздуха обеспечивается наличием следующих позиций оборудования:

- фильтра I ступени (Ф-1)
- высокоэффективного фильтра II ступени (Ф-2)
- первого подогрева до +5°С
- вентилятора для рециркуляции,
- смесительной секции, с клапанами регулирования на линии выброса удаляемого воздуха и на линии подачи воздуха,
- секции нагрева (водяного)
- секции охлаждения (водяного)
- вентилятора нагнетания,
- канальных паровых увлажнителей,
- фильтра III ступени (Ф-3).

Основное достоинство предлагаемой схемы - дифференцированный возврат очищенного воздуха в различные точки системы подготовки воздуха в цикле рециркуляции, что позволяет иметь значительную экономию энергии. В некоторых случаях рециркуляция недопустима из-за опасности перекрестного загрязнения, тогда из схемы исключаются позиции, обеспечивающие рециркуляцию воздуха.

В схему, приведенную на рисунке, входят фильтры различной эффективности и, соответственно сопротивления. Как известно, эти два свойства находятся в прямой зависимости: чем выше эффективность, тем выше и сопротивление, т.е. потеря энергии. Поэтому потребители выбирают из различных видов фильтров - фильтры с максимально возможной эффективностью при допустимом сопротивлении, при котором обеспечивается требуемая производительность.

Этими понятиями определяются геометрические размеры фильтров, толщина фильтрующего слоя и в целом конструкция фильтров. В типовой схеме приведена классификация **по системе Эуровент** [5].

В настоящее время на фильтры действует ГОСТ Р 51251-99 [6]. В схеме предлагается использовать фильтры грубой, тонкой и финишной очистки, эффективность которых изменяется от 35% по атмосферной пыли до 99,9995% по частицам 0,15 мкм и сопротивление от 50 до 500 Па. **Фильтры грубой, тонкой и финишной очистки выпускаются рядом отечественных и зарубежных фирм, таких как Фолтер (Россия), Кэмфил, Трокс (Германия)** и др.

Разработка состава аппаратурной схемы и оборудования в соответствии с указанной на рисунке последовательностью помещена в разделе, который так и называется: "Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования". В этом разделе приведены характеристики видов оборудования отечественного и зарубежного производства (фильтров и систем кондиционирования).

Большой раздел типовой схемы посвящен изложению технологического процесса подготовки и эксплуатации оборудования. Разработаны способы эксплуатации этого оборудования, определены конкретные параметры работы фильтров, срок службы. Разработаны рекомендации по способам эксплуатации ЧПП, методам генеральной и ежедневной уборки, приведены способы приготовления и использования современных моющих и дезинфицирующих средств. Изложен способ подготовки пара, используемого в пароувлажнителях системы кондиционирования воздуха.

В разделе контроль производства и управления технологическим процессом указаны приборы, методы и периодичность контроля.

В остальных разделах типовой схемы приведены технико-экономические нормативы, удельные нормы расходов сырья и материалов, перечень производственных инструкций по технике безопасности и производственной санитарии.

Самостоятельным и ценным материалом является раздел - "Информационные материалы", в котором кроме самих информационных материалов, где изложены концепция состояния и развития технологии ЧПП, содержится ряд приложений, необходимых и облегчающих внедрение правил GMP в фармацевтических производствах.

Особым разделом систем подготовки вентиляционного воздуха является валидация систем очистки и кондиционирования. Этому разделу придают особое значение зарубежные фирмы, которые без данных по валидации не принимают решение о покупке и использовании фармацевтической продукции.

Под валидацией систем подготовки вентиляционного воздуха, предназначенного для чистых помещений фармацевтической промышленности, подразумевается документальное подтверждение того, что оборудование и технологический процесс получения воздуха с нормированным количеством частиц, происходящий с использованием этого оборудования, соответствует своему предназначению.

Процедура валидации изложена в статье Орландо Лопеса [7]. Эту систему можно принять за основу и использовать специалистам с учетом особенностей конкретных производств и выпускаемой продукции. Эта процедура принята на одном из самых современных фармацевтических производств России - фирме "Брынцалов А".

Процесс валидации можно рассматривать как процесс, состоящий из двух частей.

Первая часть - квалификация оборудования с технической точки зрения, называемая статической валидацией.

Вторая часть - квалификация эксплуатационных характеристик оборудования, т.н. динамическая валидация (или фармацевтическая), которая гарантирует, что технологический процесс эффективен и воспроизводим и которая гарантирует, что оборудование пригодно для постоянной работы в установленных пределах с принятыми допусками.

В рамках статической валидации должны быть получены и отражены в Протоколе валидации результаты: поверки и калибровки контрольно-измерительных приборов (особенно т.н. "критических"), соответствия технической и нормативной документации, точного выполнения заданного режима технического обслуживания и выполнение требований по технике безопасности и охране труда.

В итоге динамической валидации должен быть получен результат, подтверждающий, что система вентиляции и кондиционирования обеспечивает гарантированную подачу воздуха надлежащего качества при соблюдении необходимых условий в чистых помещениях производства фармацевтических препаратов.

В приложении 1 приведены современные методы испытания параметров ЧПП классов A, B, C, D, таких как метод измерения скорости и однородности потока, кратности воздухообмена, восстановления качества воздуха, концентрации частиц и др. (всего 11 параметров).

В приложении 2 приведены методы испытания параметров, характеризующих эффективность работы систем вентиляции и кондиционирования.

В приложениях 3-5 приведены методы контроля чистоты воздуха и определение уровня микробной загрязненности. **Следует отметить, что для контроля микробиологических частиц используются приборы фирмы "Химко" ПУ-1Б, которые с успехом заменили прибор Кротова, выпуск которого в настоящий момент прекращен.**

Ценным для проектировщиков и производственников является приложение 6, в котором излагается расчет производительности системы кондиционирования воздуха, включая расход приточного воздуха, кратность обмена и определение концентрации пыли.

Выводы

Таким образом, "Типовая схема" представляет собой технологический материал, объемом в 144 стр. и является единственным документом, в котором подробно изложен широкий спектр вопросов, связанных с подготовкой воздуха для производства лекарственных средств.

Ее значение заключается в том, что помещенные в ней рекомендации могут использоваться, как справочные материалы при создании любых чистых помещений и зон.

На основе этих материалов должен быть создан регламент собственного производства, учитывающий имеющееся оборудование, планировку помещений и требования к технологии выпускаемого лекарственного препарата.

Контактный телефон 120-40-31. А.А. Абрамов

Цитируемая литература

1. Проект стандарта ИСО 14644-4 "Проектирование, строительство и запуск чистого помещения.

2. ГОСТ 04.002-86 " Продукция медицинской медико-биологической промышленности.

3. Гордон Фаркварсон. Производство стерильных фармацевтических продуктов. Практическое руководство к стандартам и правилам в области окружающей среды.

Сборник докладов VII конференции АСИНКОМ. Техника чистых помещений и правила GMP, 27-29 мая 1997 г. М., с. 27-37.

4. GMP EEC. Правила производства лекарственных средств. 1997 г.

5. Die Luftfilter Klasseninteilung nach DIN 24.185 Teil 2 entspricht der von Eurovent beschlosstn europische Klasseninteilung.

6. ГОСТ Р 51251-99Фильтры очистки воздуха.

7. Орландо Лопес. Журнал по технологии валидации, № 8, 1995, с. 1-35.

По многочисленным просьбам наших читателей мы снова хотим обратиться к теме «валидация». В октябре прошлого года «МБ» уже писала о GMP-семинарах для специалистов фармацевтической промышленности, организуемых немецкой фирмой «Pharmaplan». Тогда один из докладов по валидации вызвал большой интерес. Сегодня мы попросили специалистов фирмы еще раз вернуться к этой теме уже на страницах «МБ».

Валидация фармацевтического производства

■ **Дмитрий Волошин,** московское представительство фирмы «Фармаплан»

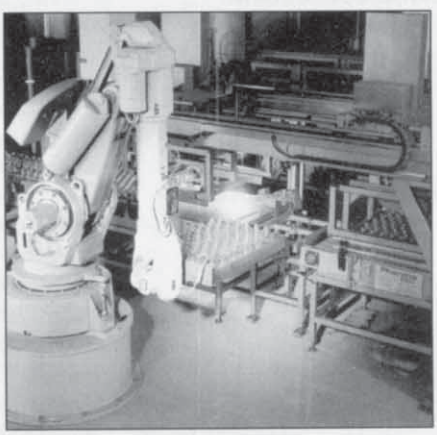
Так уж получается, что с развитием фармацевтической промышленности развивается и наш словарный запас. Если еще несколько лет назад термин «GMP» был знаком только узкому кругу специалистов, а круг понимающих его значение был еще уже, то сегодня без него сложно себе представить газетные статьи, совещания, производственные собрания или даже приватные беседы - всюду, где речь идет о фармацевтике, слышна эта аббревиатура. Так и сегодня модное слово "валидация", настойчиво входит в нашу повседневную жизнь.

Что такое валидация?

Как-то Кен Чэпмен опять-таки из модной ныне компании «Pfizer» сказал: «Валидация есть ничто иное, как хорошо организованный, хорошо документированный здравый смысл». И это действительно так. Сама по себе валидация не является какой-либо новой концепцией для российских фармпроизводителей. Различные мероприятия и процессы, составляющие общее понятие валидации, давно нам известны. Они традиционно проводились различными службами и отделами фармацевтических предприятий, как, например, производственным или проектно-конструкторским отделами, отделом контроля качества. Однако данные мероприятия или процессы протекают как правило изолированно друг от друга, некоторые их результаты не документируются, а если и остаются в письменном виде, то нужно обращаться к разным источникам, чтобы установить их ретроспективу, представить как звенья одной цепи. Валидация является как раз формализованным процессом для доказательства того, что все необходимые мероприятия и тесты в действительности были выполнены, и это можно было бы воспроизвести и продемонстрировать. Сегодня существует множество определений валидации: «Действия, направленные для доказательства, что любые материалы, процессы, операции, системы, машины и механизмы, используемые для производства или контроля могут, приводят и приведут к желаемым и ожидаемым результатам» (UK GMP Guide: 1983). «Валидация заключается в документированном подтверждении соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации» **(Стандарт отрасли ОСТ 42-510-98)**. Все существующие определения сводятся к тому, что валидация - это система документально подтвержденных доказательств того, что помещения, оборудование и технологический процесс гарантируют последуемое производство продукта заданной спецификации и качества.

История валидации

Слово «валидация» пришло из английского языка и это неудивительно, так как впервые этот термин в преломлении к фармацевтической промышленности был использован в Основных положениях GMP, изданном в Великобритании в 1983 году. Хотя процессы и мероприятия, подразумеваемые под валидацией, упоминались еще в первых изданиях Основных положений GMP (UK GMP Guide 1971, UK GMP Guide 1977) и обозначались глаголами "продемонстрировать", "воспроизвести", подтвердить" и "доказать". Параллельно с Великобританией концепция валидации разрабатывалась в США. Инициатором этого процесса послужил инцидент в начале семидесятых, когда из больничных учреждений была отозвана большая партия контаминированных инфузионных растворов. Поэтому концепция валидации в первую очередь распространилась на стерильные и асептические процессы. Как результат в 1985 году FDA опубликовала «Требования к производству стерильных препаратов в асептических условиях», которые вводили обязательную процедуру валидации для стерильных производств. А в 1987 году FDA выпускает уже специальные «Положения по принципам процесса валидации», где содержалось его детальное описание. Данные Положения ввели также новый термин - квалификация - как определение валидации оборудования. В последующие годы FDA публикует целый ряд дополнительных Положений по валидации для всех отраслей фармацевтического производства. В Европейском Сообществе требования обязательного проведения валидации помещений, оборудования и процессов впервые были упомянуты относительно недавно -в 1991 году (Principles and Guidlines of GMP for Medical Products for Human Use, 91/356/EEC). Но уже в следующем году Основные положения EC GMP ссылаются на необходимость проведения валидации во всех своих основных главах: менеджмент качества - пп.1.2, 1.3, 1.4; персонал - пп.2.5, 2.6, 2.7; помещения и оборудование - п.3.6; документация - пп.4.26, 5.21; производство - пп.5.22, 5.23, 5.24, 5.37; контроль качества - пп.6.2, 6.7, 6.15. А также во всех Приложениях для стерильных процессов, для производства биологических препаратов, иммуногенных препаратов, растворов и кремов, аэрозолей, ветеринарных продуктов, крови и препаратов крови, для исходных и упаковочных материалов, для компьютерных систем и т.д.



Валидация - фундамент GMP

Как мы убедились основным нормативным документом, требующим проведения валидации являются Правила GMP - Good Manufacturing Practice. Валидация служит для достижения единственной цели GMP - гарантии высокого качества производимой продукции. При любом фармацевтическом производстве существует множество рисков таких, как, например, недостаточная чистота продукта вследствие партикулярной, микробиологической или перекрестной контаминации, ошибочная дозировка, повреждение первичной упаковки (для стерильных процессов), смешивание производственных партий или продуктов. Эти риски возможно предотвратить путем применения соответствующего оборудования, специальных помещений, стабильных процессов и квалифицированного персонала. Все это и является объектами валидации. Структурно **валидацию** можно разделить на три составных части: **квалификация, компьютерная валидация и валидация процесса**. Причем квалификация, как по объёму проводимых работ, так и по их результатам является первоочередной и важнейшей задачей всего процесса валидации. Квалификация - это спланированная и документально подтвержденная приемка производственной установки и ввод её в эксплуатацию с учетом аспектов GMP. Квалификация проводится поэтапно и состоит из квалификации дизайна (Design Qualification/DQ), квалификации монтажа (Installation Qualification/IQ), квалификации функционирования (Operation Qualification/OQ) и квалификации процесса (Performance Qualification/PQ).

Квалификация дизайна проводится с целью утверждения спецификации фармацевтической установки и всех её компонентов, в первую очередь тех, которые оказывают решающее влияние на качество продукта. Она включает в себя анализ всех возможных рисков, формулирования основных требований технологий и философии GMP для конкретного производственного процесса и продукта. Например, вы не можете заказать у поставщика-производителя «чистую комнату» класса В. Вы можете заказать только оборудование и элементы, которые, по Вашему мнению, приведут к созданию условий, требуемых для данного класса чистоты. На основе точного анализа и сопоставления всех влияющих факторов квалификация дизайна документально доказывает правильность Вашего выбора тех или иных компонентов оборудования и их размещения.

Квалификация монтажа или другими словами, приемка смонтированной установки, служит для проверки комплектности технической документации (руководства по эксплуатации, планов установки, графиков сервисного обслуживания, сертификатов на материалы), соответствия оборудования утвержденным спецификациям; корректность его установки, подключения и обвязки.

Квалификация функционирования помимо обычных механических тестов и пробных пусков оборудования включает в себя такие важные элементы, как калибровка из-

мерительных приборов отдельно и во взаимодействии между собой, проверку функциональности систем управления, контроля и тревоги. Все отклонения от нормативных параметров протоколируются, устраняются или акцептируются в допустимых пределах, причем в этом случае все допуски должны быть обоснованы и документированы.

Квалификация процесса представляет собой приемку проектной мощности установки и её пуск непосредственно с продуктом. Она служит для проверки и доказательства соответствия производственного процесса требуемым технологиям, подтверждения количества и качества продукта и соприкасающихся с продуктом технологических сред. Квалификация процесса является необходимой в первую очередь для установок, работающих с различными по своим свойствам продуктами (например, стерилизация нескольких видов продуктов), установок, работающих в течение длительного времени (водоподготовка), комплектных производственных линий, приемка которых происходит поэтапно, компонентов, которые оказывают решающее воздействие на качество конечного продукта. Квалификация процесса тесно переплетается с валидацией процесса. Однако это разные термины. Если квалификация в первую очередь рассматривает саму установку и её способность воспроизводить определенный процесс, то валидация исследует изменения параметров продукта в ходе производственного процесса. Так, например, квалификация процесса дистилляции может ставить перед собой вопросы, в каких пределах допустимы перепады давления греющего пара или интенсивность включения-выключения установки без существенных изменений качества воды для инъекций. При валидации процесса документируются параметры самого продукта, например, что произойдет при изменении значения pH и т.д.

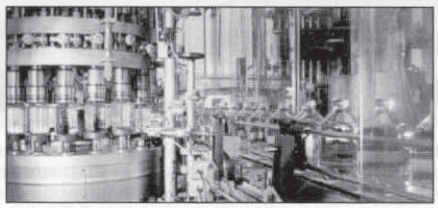
Валидация проекта во Фридберге

Когда возникает необходимость валидации? Валидация обязательна при приемке и пуске новых производственных установок, при проведении модернизации существующих установок, внесении существенных изменений в составляющие их компоненты или изменении технологий. В этом отношении показательным является, на наш взгляд, проект во **Фридберге**, Германия, который выполнялся фирмой **«Фармаплан»** для нового производства инфузионных растворов компании «Фрезениус». Проект ставил задачу создания современного производства с использованием новейших технологий и полной автоматизацией процесса, однако с частичным использованием уже имеющегося оборудования, демонтированного и перевезенного со старого завода **«Фрезениуса»**. Таким образом, оборудование делилось на три категории. Первую категорию составляло оборудование и установки уже бывшие в употреблении. Это давало наряду с недостатками (отсутствие технической документации, сертификатов на материалы) ряд преимуществ. Во-первых, была уверенность в функциональности установок, были известны все параметры процесса. Во-вторых существовал опыт работы на этом оборудовании. Мнения фармацевтов, производственников и специалистов по контролю качества учитывались при анализе рисков. Было принято решение для этой категории оборудования провести только квалификацию монтажа, которая помимо прочего включила в себя восстановление документации, чертежей, сертификатов на материалы, проверку сварных швов и систем управления, и квалификацию функциональности. Вторую категорию составляло новое конвенциональное оборудование, которое закупалось в соответствии с уже испытанной и хорошо известной технологией. В этом случае все необходимые параметры и функции можно было согласовать с поставщиками. Документация на оборудование также выполнялась и предоставлялась поставщиками. Однако слабым местом был тот факт, что для новой установки трудно оценить все потенциальные риски при её эксплуатации. Поэтому основным мероприятием по данной категории оборудования было проведение анализа рисков (DQ).

Анализ рисков проводился по следующим основным критериям: - контроль за каждым отдельным этапом процесса; - определение и оценка влияющих параметров; - оценка возможных ошибок на каком-либо этапе процесса и их возможных последствий; - удельный вес всех рисков; - определение и планирование мероприятий по предотвращению рисков; - анализ существующего процесса методом статистического контроля; - учет результатов валидации.

В этом случае проведение **квалификации дизайна** играет важную роль, т.к. только после составления четкой спецификации поставляемого оборудования возможно избежать ошибок и сэкономить средства на их исправление в дальнейшем.

Третью категорию составляло новое оборудование, которое было спроектировано с



учетом новых технологий. Это касалось автоматического производственного участка приготовления растворов и установок непрерывной стерилизации с использованием «карусельных» стерилизаторов и роботизированного процесса загрузки и выгрузки стерилизационных камер. Квалификация данного оборудования шла по той же схеме, что и оборудования второй категории. Однако, решающее значение здесь приобретали мероприятия по **валидации** самого процесса. Валидации подверглись процессы, связанные с использованием новых технологий, а именно: валидация процесса непрерывной стерилизации, валидация автоматического хранения концентрата растворов, приготовления растворов и валидация автоматической мойки и стерилизации систем приготовления.

Документация валидации проекта

Одним из слагаемых успеха проекта во Фридберге было четкое ведение документации. Как видно из всех приводимых выше определений валидации, документирование анализа и результатов является её основным условием. **«То, что не записано - не сделано» - это основной принцип любого инспектора по GMP.**

Основным документом по валидации является **мастер-план**. Мастер-план составляется в самом начале работы и содержит в себе описание проекта и требований технологий, философию GMP, объем программы валидации и квалификации, формы документации по квалификации и её построение, график проведения квалификации и ответственных за валидацию. Мастер-план не должен быть слишком детализированным, возможно, что в ходе валидации он будет подвергаться изменениям или дополнениям. Вся последующая документация проходит три стадии: план, протокол и отчет. На каждый вид квалификации составляется отдельный план с определением задач и подробным описанием всех мероприятий и тестов, а также критериев их оценки. В протоколах фиксируется выполнения плана: результаты проведенных тестов, недостатки и отклонения от заданных параметров, а также результаты их устранения или обоснования допусков. Окончательный протокол с учетом всех изменений, утвержденный ответственным за проведение валидации, является отчетом о проведении квалификации. Опыт проекта во Фридберге подтвердил важность правильного оформления документации. В первую очередь необходимо обратить внимание на четкость нумерации документов по валидации, адаптированной к системе нумерации остальных документов по проекту. По возможности делать меньше ссылок на другие документы и нормативную документацию, там, где ссылки необходимы лучше приложить копию документа, на который делается ссылка. В любом документе оставлять место для занесения обновляемых результатов, всегда прилагать планы и чертежи установок. Соблюдение этих правил существенно облегчает работу с документами в дальнейшем, упрощает проведение инспекций разрешительных и лицензирующих органов. Четкое ведение документации валидации по проекту во Фридберге позволило нам соблюсти график работы, сэкономить расходы и, что самое важное, получить разрешение на производство и пройти лицензирование по GMP непосредственно к моменту начала производства.

P.S. **Имея 25-летний опыт работы в области фармацевтической промышленности во многих странах мира, в том числе на территории стран СНГ, «Фармаплан» предлагает свои услуги по валидации для российских производителей. Учитывая зачастую ограниченный объем финансирования инвестиционных проектов в России, мы разработали специальное предложение для наших российских заказчиков, позволяющее при существенной экономии средств провести валидацию вновь создаваемых или реконструируемых производств и отдельных производственных участков с привлечением к работе специалистов заказчика и их параллельным обучением современным методикам проведения валидации.**

Если тема валидации актуальна для Вас, звоните нам по телефонам в Москве: **291-24-04, 291-49-87, 291-56-32.**

Вы хотите больше узнать о нас и наших услугах - добро пожаловать на нашу страничку в Интернете: **www/pharmaplan.com.**

** В статье использованы материалы доклада д-ра Т. Шрайнера «Валидация проекта", Pharmaplan Seminar Moskau 1998.*

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

■ **С.В.Шилова,**
доктор фармацевтических наук, старший научный сотрудник
Государственного научного центра по антибиотикам, Москва

В соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP)-для фармацевтических препаратов следует проводить валидацию критических процессов (процессов, операций или стадий, которые требуют особенно пристального внимания), а также валидацию изменений в производственном процессе, которые могут повлиять на качество готовой продукции.

Валидация является неотъемлемой частью системы обеспечения качества. Она позволяет систематически и с подтверждением документами проводить изучение помещений, оборудования и процессов. Цель этого изучения - определить, выполняют ли они соответствующим образом и постоянно те функции, которые были определены заранее. Прошедший валидацию процесс-это процесс, который гарантирует, что все серии одного и того же продукта будут однородными и соответствовать требованиям действующей нормативной документации (сертификата). Существует несколько определений валидации :

- Валидация - это действия, доказывающие в соответствии с принципами GMP, что какая-либо методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам (GMP Европейского Союза -ЕС, GMP Всемирной Организации здравоохранения - ВОЗ).

- Валидация - это сбор и оценка данных, начатые на стадии разработки и продолженные на этапе производства, которые гарантируют, что технологические процессы (включая оборудование, здания, персонал, сырье и материалы) способны постоянно и стабильно достигать ожидаемых результатов. Валидация - это документированное свидетельство того, что система работает как и предполагалось (Приложение к GMP ВОЗ).

- Валидация устанавливает способ документальной регистрации, который обеспечивает высокую степень уверенности в том, что конкретный технологический процесс позволяет постоянно получать продукцию в соответствии с установленными спецификацией требованиями и показателями качества (Управление по контролю качества пищевых и лекарственных средств США - FDA).

- Валидация заключается в документированном подтверждении соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродуктов и готового продукта действующим регламентам и или требованиям нормативной документации (ОСТ'42-510-98).

В 1978 г. в США появилась очередная редакция правил GMP , учитывающая достижения фармацевтического производства и устанавливающая специфические дополнительные требования к организации производства. Одним из новых стало требование проведения валидации процесса производства. Только через 5 лет, в марте 1983 г. FDA утвердило документ "Руководство по общим принципам процесса валидации", по существу представляющий собой сборник инструкций по проведению валидации фармацевтических производств и процессов. В 1984 г требования к валидации как к части GMP были введены в Кодекс Федеральных правил США и получили статус закона.Одновременно с США концепция валидации разрабатывалась в Великобритании, в Швеции и некоторых других странах и организациях.

В 1996 г. ВОЗ разработала "Руководство по валидации производственных процессов", а Конвенция по фармацевтическим инспекциям - документ "Основной план валидации, квалификации установки и квалификация работы, валидация процессов производства нестерильных препаратов, валидация очистки", имеющий рекомендательный характер. Во всех последних изданиях современных правил GMP есть упоминание о валидации или соответствующий раздел.

В России понятие "Валидация" и краткое описание ее основных типов и элементов впервые были включены в РД 64-125-91 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)" и получили дальнейшее развитие в ОСТе 42-510-98.

Общепринято мнение, что введение обязательной валидации при производстве лекарственных средств вызвано анализом причин гибели больных в результате приема лекарств. Например, 5 пациентов погибло в результате применения инфузионного 5 % раствора декстрозы, изотовленного одной из фирм Великобритании в начале 70-х годов. Перед выпуском раствор был подвергнут испытанию на стерильность; проверенные флаконы оказались стерильными. В последующем в стерилизаторе был обнаружен дефект: нижняя часть загрузки не прогревалась до необходимой температуры. Между тем на анализ были взяты флаконы из верхней части автоклава, что дало ошибочный результат испытания на стерильность. Проведение валидации способствовало бы устранению недостатков, приведших к изготовлению недоброкачественных лекарственных средств и к гибели пациентов.

С.В.Шилова выступает на семинаре "Внедрение в практику ОСТа 42-510-98" Москва 18 декабря 1999г.

Валидация не является чем-то новым для фармацевтической промышленности. Отдельные мероприятия и процессы (проведение пусконаладочных работ, постадийного контроля процесса производства, контроля качества готового продукта и др.), отражающие сущность валидации, давно известны и проводятся различными структурными подразделениями предприятия (отдел контроля качества, производственный отдел, проектный отдел и др.). Однако все они, как правило, осуществлялись и осуществляются изолированно, по планам данных подразделений, а полученные результаты хранятся в различных местах. Это не позволяет оценить процесс в целом и в конечном счете гарантировать надлежащее качество готового продукта. Валидация же является необходимым процессом для доказательства того, что все необходимые мероприятия и испытания были выполнены, что их можно воспроизвести, а полученные результаты были зарегистрированы и их мож-

но продемонстрировать.

Необходимой предпосылкой и неотъемлемой частью процесса валидации является "Квалификация". Под "Квалификацией" понимают " установление характеристик оборудования, относящихся к выполнению конкретной функции или функций, и определение точных пределов или ограничений для этих характеристик". Процесс квалификации и валидации предусматривает установление и предоставление документированного доказательства того, что :

- Помещения, оборудование и процессы спроектированы в соответствии с требованиями правил GMP (Квалификация проекта - Design Qualification, DQ);

- Помещения построены, а оборудование смонтировано (установлено) в соответствии с проектно-конструкторской документацией (Квалификация установки или монтажа - Installation Qualification, IQ);

Помещения и оборудование функционируют (работают) в соответствии с проектно-конструкторской документацией. Это устанавливается в результате проведения квалификации функционирующего оборудования (Квалификация работы или функционирования - Operational Qualification, OQ);

- Помещения и оборудование функционируют (работают) в соответствии с их проектно-конструкторской документацией, что позволяет постояно производить готовую продукцию требуемого качества (Квалификация эксплуатации или процесса - Performance Qualification, PQ или Валидация процесса - Process validation, PV) (рис. 1).

Валидация может быть выгодна производителю по многим причинам:

-она углубляет понимание процессов;

- способствует предотвращению возникновения ошибок во время процесса производства;

- обеспечивает выпуск доброкачественной продукции ;

- снижает брак готовой продукции ;

- позволяет в некоторых случаях проводить контроль качества готового продукта и/или процесса производства в меньшем объеме (Так, на фирме "Элли- Лилли", Великобритания, проводят контроль микробиологической чистоты каждого наименования лекарственного средства 1 раз в год, на фирме "Хехст", Германия, микробиологическую чистоту нестерильных лекарственных средств вообще не определяют).

Недостатками валидации являются:

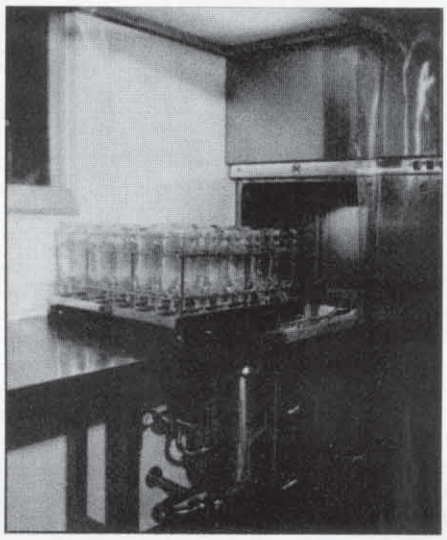
- увеличение времени предпроизводственной деятельности ;

- повышение затрат на освоение нового процесса;

- дополнительные затраты на процесс ведения документации.

При строительстве нового производства стоимость валидации по данным различных авторов составляет от 3 до 10% стоимости всех капиталовложений. Так, на фирме "Сиба-Гейги", Швейцария, при проектировании нового производства и введении в эксплуатацию двух линий лиофильной сушки на квалификацию оборудования, чистых помещений и валидацию процесса был отведен 1 год. Общие затраты на валидацию были включены в смету строительства и составляли 12 млн. швейцарских франков или 6 % стоимости всего объекта.

По оценкам других авторов приблизительные расходы на проведение валидации составляют около 20 % от общей стоимости лекарственных средств, в том числе около 10 % расходов на их разработку. В результате ежегодная стоимость валидации, например, в США, по данным некоторых исследователей составляет приблизительно



около 1 млрд. долларов, а по данным сотрудников британского Института валидации- 14,5 млрд. долларов.

Однако, в конечном счете проведение валидации дает экономический эффект и повышает уверенность производителей лекарственных средств в том, что на их предприятии выпускается доброкачественная продукция. Всемирная Организация Здравоохранения и Конвенция по фармацевтическим инспекциям различают четыре типа валидации:

- **перспективная** (prospective);
- **сопутствующая** (concurrent);
- **ретроспективная** (retrospec-tive);
- **повторная** (revalidation).

Перспективная валидация проводится на стадии разработки лекарственного средства. Каждый новый производственный процесс должен быть подвергнут валидации перед началом серийного выпуска продукции.

По определению FDA **перспективной** считается валидация, выполненная до начала производства нового продукта или до получения его по измененной технологии. Определяются, где это возможно, критические ситуации, оценивается их риск, возможные причины их появления, их вероятность, составляется программа проведения испытаний и устанавливается очередность решения задач (приоритеты). Затем проводятся испытания и дается их оценка. Если результаты испытания приемлемы, то процесс признают удовлетворительным. Неудовлетворительные процессы должны совершенствоваться до тех пор, пока при проведении валидации они не будут признаны удовлетворительными.

Различают следующие фазы **перспективной валидации** : квалификация оборудования и квалификационная характеристика процесса. Квалификация оборудования заключается в подтверждении его способности надежно работать с учетом допустимых пределов отклонений и ошибок. После проведения с положительным результатом квалификации оборудования следующей стадией является валидация технологического процесса.

Сопутствующая валидация проводится во время обычного производственного процесса, если он не был валидирован ранее.

Следует обратить внимание на то, что бывают случаи, когда лучше валидировать процесс во время серийного производства (например, процесс производства лекарственного средства был валидирован; при организации производства лекарственного средства того же наименования, но в другой дозировке, он должен быть подвергнут сопутствующей валидации). Однако важно, чтобы используемые помещения и оборудование были заранее квалифицированы, а решение о проведении сопутствующей ва-

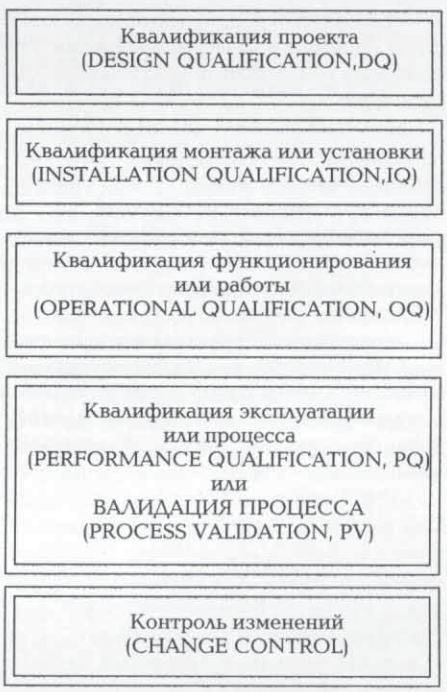


Рис.1. Взаимосвязь между квалификацией и валидацией

лидации было принято уполномоченными на то лицами.

При проведении **сопутствующей** валидации первые три промышленные серии должны быть проконтролированы максимально тщательно. Они не могут быть разрешены к реализации до завершения валидации и получения положительных результатов.

Ретроспективная валидация проводится на уже существующем производстве нестерильных лекарственных средств, если вначале оно не было подвергнуто валидации. Ее не следует применять к новым процессам или препаратам, а также при производстве стерильных препаратов.

Данный тип валидации может быть использован только для хорошо изученных процессов и связан с исследованием имеющегося опыта работы производства при условии, что состав препарата, ведение технологического процесса и методики исследования остаются неизменными.

Ревалидация необходима для гарантии того, что намеренные или случайные изменения в процессе и/или окружающей среде не повлияют отрицательно на характеристики процесса и качество продукции. Ревалидация может быть подразделена на две категории:

-ревалидация после любых изменений, которые могут повлиять на качество продукции (например, изменения поставщиков сырья, упаковочных материалов, замена оборудования, ремонт помещений, изменение критериев оценки процесса , изменение требований к качеству готового продукта и т.д.);

-периодическая ревалидация, выполняемая через определенные промежутки времени в запланированные сроки.

Периодическая ревалидация должна проводиться потому, что хорошо известно, что изменения в технологическом процессе могут происходить постепенно, даже если работа проводится опытными операторами и в строгом соответствии с инструкциями. Это может быть вызвано рядом причин, в том числе и износом оборудования. Т.е. периодическую ревалидацию следует проводить, даже если изменения не были внесены специально.

Существуют два основных подхода к проведению процесса валидации :

- экспериментальный;
- анализ полученных ранее данных (при отсутствии рекламаций после проведения последней валидации).

Экспериментальный подход применим при проведении перспективной сопутствующей валидации. Он может включать:

- испытание большого количества продукции;
- испытания, воспроизводящие производственный процесс ;
- испытания, проводимые в условиях наихудшего случая или провокационного испытания;
- контроль физических параметров процесса.

Одним из самых широко используемых видов валидации процесса, в основном для нестерильной продукции, является испытание готовой продукции в большем объеме,- чем это требуется при обычном контроле ее качества. Это испытание включает отбор большого количества готовой продукции (например, несколько сотен таблеток одной серии) и проведение их испытания по некоторым показателям качества обычными методами (например, определение однородности дозирования по массе). Каждая таблетка взвешивается, а полученные результаты затем статистически обрабатываются, чтобы подтвердить соответствие массы таблеток нормируемому значению и определить стандартное отклонение от средней массы. Кроме того определяют доверительные пределы для каждой таблетки и для однородности всей серии. Аналогичные испытания выполняются по отношению к любым другим показателям качества.

Очень важным аспектом является проверка процесса "В ЦЕЛОМ". Эта проверка осуществляется в случае производства в асептических условиях парентеральных препаратов, которые не могут быть простерилизованы в упаковке. При этом воспроизводится весь производственный процесс с использованием вместо продукта стерильных модельных сред - жидких питательных сред при розливе растворов или порошков, при фасовке стерильных порошков. Испытание должно быть повторено не менее трех раз, продолжительность одного испытания фасовки должна определяться регламентом, заполнено должно быть не менее 3000 емкостей. Если после инкубации нестерильными окажется не более 3 емкостей (0,1 %), то считается, что процесс соответствует предъявляемым к нему требованиям и валидирован.

Установить надежность процесса, т.е. его способность к нормальному течению при приближении параметров процесса к границам приемлемости, позволяет проведение так называемых "провокационных испытаний" ("Worst case" - наихудший случай). При проведении этого вида испытаний учитываются наибольшие изменения в процессе и продукте по сравнению с идеальным случаем, включающие самые высокие и самые низкие допустимые границы условий проведения процесса, но не аварийную ситуацию. Воздухообмен при этом должен быть минимальным, количество работающего персонала - максимальным, режим работы оборудования - максимально-допустимый. Если в этих условиях производственный процесс соответствует предъявляемым к нему требованиям, то считают, что он валидирован.

Большинство зарубежных фирм широко использует этот метод, а в США он применяется в обязательном порядке по требованию FDA.

Для того, чтобы получить дополнительную информацию о процессе и его надежности, иногда контролируют в обычных технологических циклах физические параметры процесса. Для этого используют дополнительное количество датчиков, приборов контроля и т.д.

При подходе, основанном на анализе полученных ранее данных, во время проведения ретроспективной валидации не выполняют экспериментальных исследований, а анализируют все имеющиеся на предприятии документы, относящиеся к изучаемому препарату или процессу. Если технологический процесс протекает в соответствии с требованиями технологической документации в течение всего периода перед валидацией, то статистически обрабатывают результаты контроля в процессе производства и контроля качества готового продукта. Полученные результаты и их анализ покажут, контролируем процесс или нет.

Контроль изменений в помещениях, оборудовании, используемых материалах и технологических процессах является важным элементом системы обеспечения качества. Квалифицированные представители различных отделов предприятия (проектный, производственный, обеспечения качества, контроля качества и др.) должны постоянно изучать предполагаемые или фактически существующие изменения , которые могут повлиять на статус "валидировано". Это должно быть зафиксировано в основном плане валидации.

Каждое фармпроизводство должно выработать свою концепцию реконструкции - проектировщики помогут ее внедрению

■ Э. Найденов, АО "Бином"

Открытое акционерное общество "Комплексная инженерно-проектная фирма "Бином", бывший Государственный институт "Гипробиопром", сегодня является одной из ведущих российских фирм в области комплексного проектирования производств медицинской и микробиологической промышленности. Большинство специалистов имеют за плечами 30-летний опыт проектирования и ввода в эксплуатацию этих производств.

При фирме "Бином" Госстроем РФ аккредитован Специализированный экспертный базовый центр, единственный в России, основной задачей которого является выдача заключений, подтверждающих право получения проектными фирмами и конструкторскими бюро заводов государственных лицензий на выполнение работ по технологическому проектированию медицинских и микробиологических производств. В 1997 году наша фирма ввела у себя систему контроля качества проектной продукции по ИСО-9000. Начиная с 1975 года наша фирма совместно с Государственным концерном "Биопрепарат" (ныне РАО "Биопрепарат") начала проектирование двух научных центров в Новосибирске (Кольцове) НПО "Вектор" и Серпухове (пос.Оболенск), а также производств в Бердске и Омутнинске, с учетом требований GMP и GLP, входящих тогда в мировую практику. Наши специалисты в сотрудничестве с зарубежными компаниями-поставщиками технологического оборудования и их инжиниринговыми фирмами работают по схеме, обеспечивающей поэтапный контроль.

На I этапе выполняется предпроектная подготовка - создается базовый проект, который включает разработку принципиальных компоновочных решений с размещением чистых производственных помещений и технологического оборудования, определения примыкающих к ним "серых зон", а также помещений обслуживающего и вспомогательного назначения. Эта компоновка учитывает так же строгое соблюдение российских норм и Правил. Этот базовый проект рассматривается и получает согласование заказчика и европейского валидатора. Таким образом, мы убеждаемся сами и убеждаем нашего заказчика и зарубежного партнера в правильности выбора концепции будущего производства. На II этапе разрабатывается ТЭО и Рабочий проект, который проходит дополнительный контроль по каждому разделу. При этом мы получаем как бы повторное одобрение. На III этапе проектные материалы проходят согласование с инспектирующими организациями (СЭС, Госпожнадзор, ООС и Госгортехнадзор) и государственную экспертизу на соответствие проекта действующим нормам, правилам и стандартам, в том числе и GMP. На IV этапе, в большинстве случаев, проходит контроль рабочая документация, в основном это технологические чертежи и обеспечивающие технологию инженерные разделы проекта. На V этапе осуществляется авторский надзор специалистами нашей фирмы и выборочный контроль валидатора за ходом строительства.

Таким образом, можно сказать, что организационные стороны создания производства по GMP на фазе проектирования и строительства были нами осуществлены на практике. Такая схема, на первый взгляд, возможно кому-то покажется сложной и достаточно много российских заказчиков посчитали целесообразным пойти по пути привлечения зарубежных проектных компаний. Однако, как показывает практика, зачастую это приводит к большим потерям времени и средств. Это связано с тем, что при требованиях GMP не учитываются российские строительные нормы и правила, а также стандарты, касающиеся вопросов техники безопасности, промсанитарии, пожарной безопасности и охраны окружающей среды. Российские нормы гораздо требовательнее, жестче европейских и американских, к тому же часто возникают большие проблемы с вводом.

Наша практика оценки возможности реконструкции существующих производств позволяет сделать выводы, что, как правило, чисто косметическими мерами или с незначительными переделками невозможно добиться положительного результата и организовать производство в соответствии с требованиями GMP.

Основными причинами являются: несоответствие GMP существующим планировочным решениям; не хватает места для размещения "ЧПП", новых инженерных систем, в том числе для установки кондиционеров, парогенераторов для производства чистого пара, холодильных и воздушных компрессоров; низкая высота помещений не позволяет выполнить подвесной потолок с установленными в нем конечными фильтрами для создания направленного потока чистого воздуха; низкое качество ограждающих конструкций.

Сегодня совершенно ясно, что **без остановки производства реконструкция технически невозможна**. Концепция реконструкции должна исходить из того, что производство, соответствующее GMP, может быть создано на освобождающихся площадях поэтапно по отдельным участкам, которые при их остановке не нанесут предприятию значительный урон в их финансовом положении. Такая практика существует. Это создание на Московском эндокринном заводе по GMP производства обезболивающих средств в ампулах, производства ГЛС, мазей и кремов на "Акрихине", участка на ОАО "Адамантан" в г.Редкино и другие, в проектировании и реконструкции которых АО "Бином" сыграл большую роль.

На наш взгляд, уже сегодня такие стандарты, как ИСО по чистым помещениям можно было бы принять без изменения с присвоением им ГОСТов соответствия, как это принято Госстандартом. Контроль соответствия производств требованиям GMP и принятие решений по валидации сегодня практически осуществляется методом экспертной оценки. Нет оформленных на государственном уровне правил, критериев оценки пригодности фармацевтических производств и их соответствия требованиям GMP. Если быть точным, то сегодня существует только ГОСТ на оценку "ЧПП". По нашему мнению, настало время создания СНиПа на производственные здания медицинской и микробиологической промышленности, взамен ВСН 64-064-88, что позволило бы снять много проблем, связанных с проектированием и строительством. Необходимо ввести в российскую практику предстандарты, как это принято в мировом сообществе с последующей их апробацией, а также обеспечить необходимое финансирование этих работ.

ОАО "БИНОМ" - проектирование и строительство объектов по GMP

АО "Бином" выполняет проекты по новейшим технологиям ведущих научно-исследовательских институтов и предприятий Минздрава, Минэкономики, Миннауки России и Российской Академии медицинских наук, а также передовых зарубежных фармацевтических фирм, с организацией производств продукции медицинского назначения высокого качества в чистых производственных помещениях различных классов по "Правилам организации производств и контроля качества лекарственных средств" (GMP). В настоящее время фирма является генпроектировщиком по 27-ми объектам. За последние два года совместно с заводами и зарубежными фирмами введены или вводятся в эксплуатацию по проектам АО "Бином" 17 производств, в том числе на таких крупных заводах как ОАО "ХФК "Акрихин", Московском эндокринном, ФАО "Ферейн" и других.

Россия, 125299, Москва, ул. Клары Цеткин, 4/6
Тел.: (095) 150-25-36, 150-94-88

ВАЛИДАТОРЫ ПОХОЖИ НА ДЕТЕКТИВОВ

■ С.В. Шилова, доктор фармацевтических наук,
ведущий научный сотрудник Государственного научного центра по антибиотикам (ГНЦА), Москва

С.В. Шилова

В спецвыпусках "Медицинского бизнеса" № 3, 7 - 8 1999 года, № 2 - 2000 года были опубликованы статьи доктора фармацевтических наук, ведущего научного сотрудника ГНЦА С. В. Шиловой по проблемам внедрения GMP на фармацевтических предприятиях. В последнее время С. В. Шилова активно выступает на семинарах, проводимых Департаментом государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медтехники МЗ РФ, а также в Государственном научном центре по антибиотикам. На состоявшемся в ГНЦА с 29 мая по 2 июня семинаре "Правила GMP как основа обеспечения качества лекарственных средств" выступление С. В. Шиловой по конкретному опыту проведения валидации процессов производства вызвало много вопросов у слушателей. Многие из них, а это были представители фармпредприятий не только России, но и Украины, Молдовы, Азербайджана, Армении приобрели журналы "Медицинский бизнес", на страницах которого мы стараемся подробно освещать проблемы, которые волнуют сегодня фармпроизводителей. В предлагаемой вниманию читателей сегодняшней статье С. В. Шилова сообщает о проведении валидации процессов производства на конкретных фармпредприятиях.

По образному определению одного из исследователей валидаторы похожи на детективов, которые ищут доказательства соответствия процессов официальным правилам и нормам.

На каждом фармацевтическом предприятии приказом должен быть определен сотрудник, ответственный за проведение валидации.Он формирует в соответствии с установленной структурой группу по проведению валидации.

Состав группы по проведению валидации, как правило, бывает небольшим и зависит от особенностей производства и количества наименований выпускаемых на предприятии лекарственных средств. Например, если предприятие выпускает до 200 наименований лекарственных средств, в группу по валидации может входить от 3 до 6 человек.

Согласно опыту работы зарубежных фармацевтических предприятий и реко-мендациям Всемирной организации здравоохранения, а также Конвенции о взаимном признании инспекций в отношении производства фармацевтических препаратов, валидацию могут проводить различные **структуры :**

- **специальная группа**, в которую входят представители различных отделов предприятия : научно-исследовательского, производственного, технического, обеспечения качества и контроля качества. Основной задачей сотрудников данной группы является проведение валидации. Состав группы должен время от времени меняться, чтобы дать возможность другим людям приобретать опыт работы по проведению валидации и использовать новые идеи. Члены группы должны хорошо знать свой предмет, иметь опыт работы по специальности и определенную научную увлеченность, а также пройти специальное обучение по проведению валидации;
- **оперативная группа**, в которую входят без отрыва от основной работы сотрудники названных выше подразделений. Недостатком такой группы является одновременно исполнение обязанностей, связанных с основной работой и с проведением валидации, что может привести к конфликту интересов членов группы ;
- **консультанты**, которых предприятие нанимает на контрактной основе. Преимуществами использования консультантов является высокая эффективность их работы, связанная со способностью быстро изучить процесс и представить протокол проведения валидации, а также использование опыта, накопленного при работе на других предприятиях и в других областях.

В зависимости от особенностей конкретного производства на предприятиях формируются те или иные группы по проведению валидации. Например, на фирме «SANDOZ», Швейцария, валидацию проводит оперативная группа под руководством вице-президента фирмы. На фирмах « ELI LILLY», США и «MED. JOHNSON», США валидацию проводят специальные группы по валидации, возглавляемые соответственно руководителями отделов контроля качества и производственного. На фирме «ELI LILLY», Великобритания валидацию проводит оперативная группа, которую возглавляет квалифицированное лицо. На фирме «BAYER», Германия в состав специальной группы входит также референт по GMP. По указанию Управления по контролю качества пищевых и лекарственных средств США (FDA) за проведение валидации должны отвечать отдел обеспечения качества и/или отдел контроля качества. Это указание было включено в руковод-

ство «Общие принципы валидации процесса». Согласно правилам GMP фармацевтические предприятия сами должны определить, какую работу по квалификации и валидации им необходимо провести, чтобы обеспечить контроль критических стадий каждой конкретной технологической операции. Для этого необходимы здравый смысл и глубокое понимание сущности технологических процессов. Валидация требует тщательных подготовки и планирования всех стадий технологического процесса, а также совместных усилий специалистов различных специальностей : фармацевтов, технологов, инженеров, химиков-аналитиков, микробиологов, метрологов, специалистов по оборудованию, по обеспечению качества, по валидации и т.д.. Работа по валидации должна выполняться в строго установленном порядке в соответствии с официально утвержденными стандартными методиками и/или инструкциями.

Программа предприятия по квалификации и валидации должна быть четко определена и изложена в основном плане валидации (Validation Master Plan, VMP).

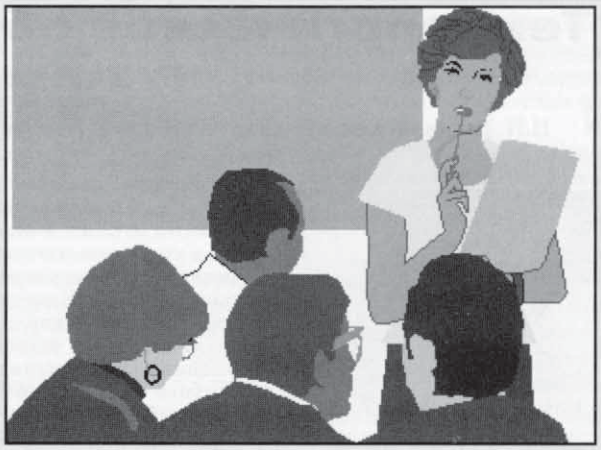
Основной план валидации является документом, в котором должна быть представлена концепция предприятия в отношении валидации. Он должен действовать в течение всего времени существования производства, периодически пересматриваясь, и быть кратким, конкретным и четким.

СОДЕРЖАНИЕ ОТЧЕТА О ПРОВЕДЕНИИ ВАЛИДАЦИИ:

- цель;
- исходная информация;
- сведения о калибровке измерительных приборов;
- протоколы полученных результатов по проверке соответствия монтажа, работоспособности оборудования и условий и параметров технологического процесса
- спецификациям и нормативной документации;
- анализ полученных результатов, предложения и выводы ;
- требования по проведению ревалидации.

Основу плана должен составлять перечень подлежащих валидации процессов с указанием объема и времени проведения испытаний, необходимых для каждого процесса, и график их проведения. В план должно быть включено каждое меро-приятие по проведению валидации с указанием ее типа (перспективная, сопутствующая, ретроспективная), а также по ревалидации и валидации аналитических методик. В плане должна быть изложена позиция предприятия по контролю предполагаемых или фактических изменений в материалах, помещениях, оборудовании и/или технологических процессах, включая аналитические методики.

Кроме того, основной план валидации должен включать перечень и описание в общих чертах методик и/или инструкций по проведению испытаний, которым необходимо следовать , чтобы провести валидацию; краткое описание специфических характеристик и/или требований к оборудованию, процессу и т.д.; должностные обязанности персонала, а также определять ответственность персонала и требования к документам, отражающим проделанную



работу и полученные результаты с приложением образцов форм протоколов и отчетов. Он должен быть согласован с руководством предприятия.

Основной план валидации помогает :

- **руководству предприятия** - знать, какие время, специалисты и денежные средства нужны для проведения валидации, а также понять необходимость вы-полнения всей программы работ по валидации;
- **членам группы** по валидации - знать и выполнять свои задачи и нести за это ответственность;
- **инспекторам** - понять подход предприятия к валидации и организацию всей деятельности по ее проведению.

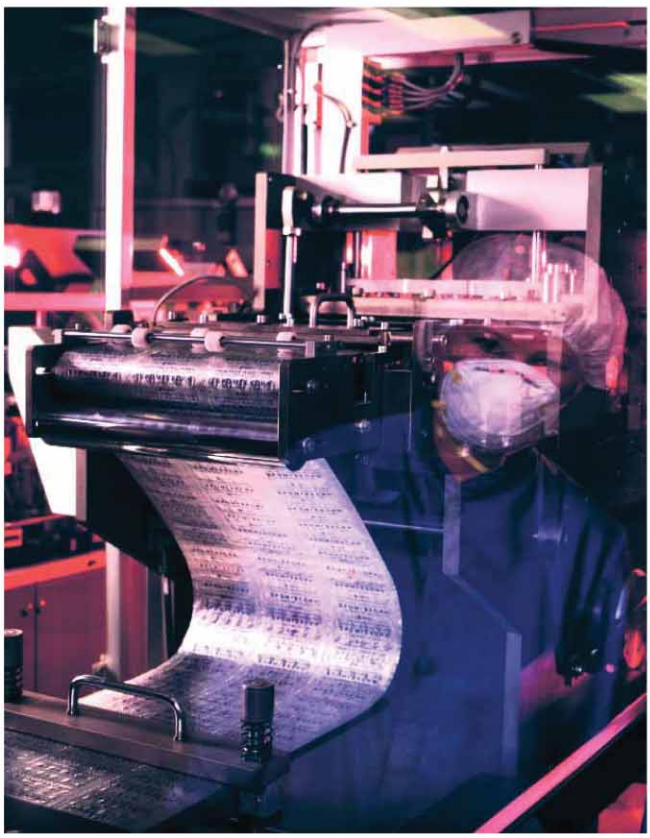
Таким образом, с учетом особенностей производства и ключевых показателей качества целевого продукта группа по валидации должна составить подробный письменный основной план проведения валидации и график ее проведения. По результатам проведения валидации должен быть составлен протокол, включающий полученные результаты и критерии их оценки. На основании основного плана валидации и протокола по валидации должен быть составлен отчет, содержащий выводы и заключения по сути процесса. Отчет должен быть обсужден с участием лиц, ответственных за производство, обеспечение качества и контроль качества. Он должен быть согласован и подписан всеми членами группы по проведению валидации и утвержден руководителем группы. Отчет должен храниться в досье на готовое лекарственное средство, являясь его частью, и должен быть представлен в соответствующий инспектирующий государственный орган для получения лицензии на производство.

ОСНОВНОЙ ПЛАН ВАЛИДАЦИИ (VALIDATION MASTER PLAN, VMP):

- содержит перечень объектов, подлежащих валидации;
- подробно описывает процесс;
- устанавливает критические параметры процесса;
- описывает последовательность действий по проведению валидации; устанавливает критерии оценки;
- распределяет ответственность персонала; устанавливает требования к документам, отражающим проделанную работу и содержащим полученные результаты.

«АКРИХИН» ВНЕДРЯЕТ GMP

■ **Борис Демченко,** директор по качеству, кандидат технических наук
■ **Николай Юрченко,** зам. технического директора по развитию производства, кандидат химических наук



Для ОАО «Химфармкомбинат «Акрихин» вопрос о необходимости внедрения правил GMP решен давно и однозначно. Мы исходим из того, что без внедрения GMP у предприятия нет будущего. И это решение созрело не в 1999 г., когда вышел совместный приказ министерств экономики и здравоохранения о поэтапном внедрении GMP (ОСТ 42-510-98) на российских предприятиях, а намного раньше.

С международными правилами GMP на комбинате познакомились уже в 1992 г., когда в сотрудничестве с американской фармацевтической фирмой Бристол-Майерс-Сквибб был построен участок производства сердечно-сосудистых препаратов, отвечающий международным требованиям. Сейчас он имеет сертификат ИСО 14001 и германский сертификат GMP. А вот российского сертификата GMP он до сих пор не имеет, и мы намерены в ближайшее время исправить это упущение.

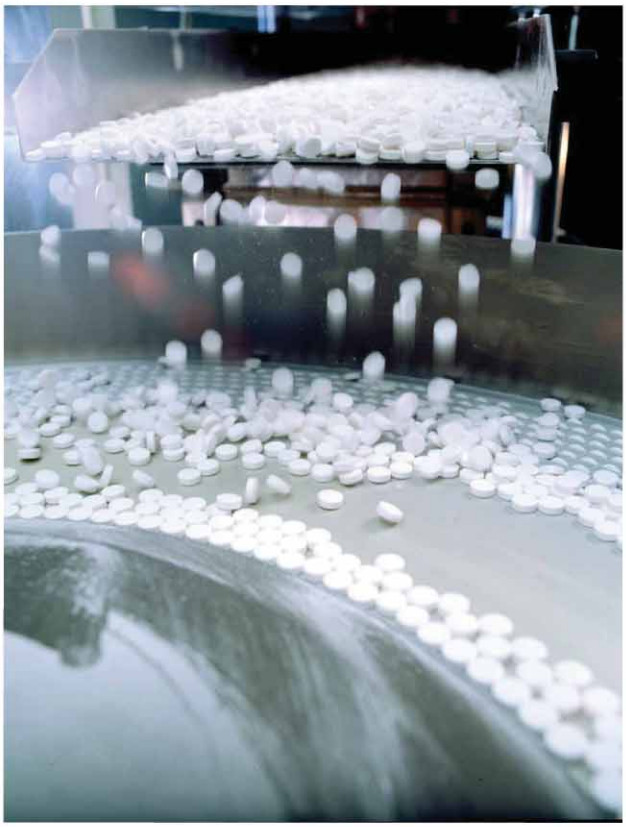
Следующим этапом стало открытие на «Акрихине» совместно с французской фирмой «Сервье» линии по упаковке таблеток. Эти кооперационные проекты в дальнейшем позволили комбинату самостоятельно создать участок по производству и фасовке мазей, который мы также намерены сертифицировать на соответствие правилам GMP. К настоящему времени участок сертифицирован по стандарту ИСО 14001.

Внедрение правил GMP на комбинате проводится по трем основным направлениям: обучение персонала, разработка и внедрение системы обеспечения качества и, наконец, техническое перевооружение производств.

Вопросу обучения персонала уделяется большое значение, начиная от уборщика и кончая высшим руководством. Формы обучения различны. Это и курсы, организуемые Асинком, ВНИИС, Санкт-Петербургской фармацевтической академией, и стажировки на зарубежных предприятиях, в частности, Германии, Франции, Польше и Словении. Но наиболее эффективно обучение на реально действующем производстве комбината - участке сердечно-сосудистых средств. Здесь оно носит плановый характер, дает возможность охватить широкий круг персонала, позволяет всем стажирующимся непосредственно участвовать в выпуске препаратов в соответствии с международными требованиями. Параллельно сотрудники «Акрихина» вовлекаются в конкретные мероприятия по внедрению GMP. Так, в каждом подразделении сформированы группы по самоинспектированию, что позволило под новым углом зрения выявить скрытые и явные недостатки. Разработана программа инструктажа всех вновь поступающих на комбинат. Чтобы уже при оформлении новые сотрудники были ознакомлены с новыми условиями производства лекарственных препаратов.

Второй аспект - внедрение рациональной системы обеспечения качества, охватываю-

щей все службы комбината. С этой целью создан специальный отдел обеспечения качества, в производственных цехах и отделе контроля качества введены штатные должности специалистов по внедрению GMP, во всех остальных подразделениях - уполномоченные по внедрению GMP. Основная задача на данном этапе - адаптация существующей системы к требованиям стандарта GMP. Действующая ранее система была достаточно эффективна. Подтверждение тому - за последние два года мы имеем лишь по одной рекламации к качеству нашей продукции. Тем не менее, в этом плане уже проведена большая и еще более объемная работа предстоит, особенно в части разработки документации (стандартные предприятия, стандартные производственные процедуры и инструкции) и системы сбора и хранения досье на серии. Как этап полномасштабного перехода к стандартам GMP, мы ставим задачу внедрить в 2001 г. международные стандарты ИСО 9000, которые в части системы обеспечения качества достаточно близко соответствует требованиям GMP.



Важнейшее внимание уделяется проблеме контроля качества. С этой целью проведена реконструкция лабораторных помещений отдела контроля качества, лаборатории оснащены современными аналитическими приборами и оборудованием. В соответствии с требованиями GMP разработана и внедряется система контроля качества. Все это, в конечном счете, обеспечило выпуск препаратов практически без нареканий по качеству.

Первые направления не требуют больших финансовых инвестиций и уже успешно осуществляются. Наиболее затратно, трудоемко и длительно по времени - приведение производственных участков в соответствие с требованиями GMP. Не секрет, что российские производители готовых лекарственных средств, в том числе и «Акрихин», испытывают серьезные трудности: производственные помещения не отвечают международным требованиям, технологическое и другое оборудование устарело. Не решена проблема валидации производств и оборудования. Устранение этих недостатков требует значительных инвестиций, разумеется, за счет прибыли предприятия и, конечно, должно носить характер планомерного, поэтапного перевооружения производства. С этой целью на комбинате разработана программа поэтапного внедрения GMP, включающая частично реконструкцию отдельных действующих производств, но в основном ориентированную на строительство новых производственных мощностей. Определены затраты, взаимоувязанные с планируемыми доходами предприятия. Хотелось бы надеяться, что в решении перехода российской фармацевтической промышленности на международные рельсы, государство окажет отечественным производителям поддержку и помощь, хотя бы оставив у них уже имеющиеся льготы. Прежде всего, это льготы по налогу на добавленную стоимость и прибыль на все лекарственные препараты. А не только на входящие в Перечень жизненно важных, а также льготы по таможенным пошлинам на оборудование, закупаемое за рубежом для модернизации фармацевтической индустрии. Кроме того, необходимо ускорить согласование требований отечественных правил GMP со Строительными нормами и правилами (СНиП), другими действующими нормативными документациями Российской Федерации. Выполнение этих требований значительно увеличивают капитальные и эксплуатационные затраты по сравнению с европейским уровнем.

Важно сегодня сознательно не завышать планку требований! Задачи, поставленные «Акрихином» в связи с внедрением GMP, очень сложны, требуют больших моральных, физических и финансовых затрат. Однако, требования современной экономики таковы, что внедрение правил GMP становится необходимым условием как для успешной работы внутри страны, так и выхода на международный рынок.

Тел./факс (095) 702-93-87, 787-89-37
787-89-36, 702-95-24
Факс: (095) 702-95-03
E-mail: sales@akrihin.ru
Интернет: www.akrihin.ru

«ФАРМАПЛАН» ПРОВОДИЛ ОБУЧЕНИЕ НА «НИЖФАРМЕ»

Как известно, одним из главных аспектов внедрения GMP на фармацевтических предприятиях, является «перестройка» сознания людей, которые начинают работать в совершенно новых условиях. Сегодня для многих ведущих российских фармпроизводств становится очевидным: реконструкция и модернизация цехов и участков, строительство « чистых» помещений , оснащенных даже самым современным оборудованием, не приведет к желаемым результатам ,если занятый в производстве персонал не будет адекватно воспринимать перемены. Именно поэтому в настоящее время особенно актуальным для российских фармпроизводств, желающих получить сертификаты GMP, становятся необходимые вложения в обучение людей.

Подведение итогов обучения. Генеральный директор «Нижфарм» **Андрей Младенцев**, доктор **Ингрид Вальтер**, фирма «Фармаплан» и директор московского представительства фирмы «Фармаплан» **Дмитрий Волошин** (слева направо).

В связи с этим понятен всплеск интереса зарубежных консалтинговых и инжиниринговых фирм к российскому фармацевтическому рынку, которые наперебой предлагают свои возможности для компаний, ориентированных на работу по международным стандартам. Каждое фармпроизводство естественно выбирает учителя, пропорционально своим собственным вкусам и финансовым возможностям. Однако, как показывает опыт, лидеры российской фармпромышленности, отдают предпочтение давно работающим на рынке компаниям, зарекомендовавшим себя проведением тематических семинаров, тренингов и учебных циклов, которые они вели задолго до вступления в силу российского ОСТа 42-510-98.

О деятельности немецкой инжиниринговой компании «Фармаплан» хорошо известно читателям «Медицинского бизнеса», мы не раз сообщали о семинарах компании, проводимых в Москве и в Германии, публиковали статьи и материалы специалистов «Фармаплана» по актуальным проблемам внедрения GMP. Обучающие тренинги «Фармаплана» в Москве в Чистом переулке посещали специалисты АО «Бинома», ГипроНИИмедпрома, ГНЦ антибиотиков. Здесь мы впервые познакомились с доктором фармацевтических наук С.В.Шиловой , одной из разработчиков Российского ОСТа 42-510-98, постоянным автором и членом редколлегии нашего журнала. Примечательно, что опубликованная в « Медицинском бизнесе» в марте 1999 года статья специалиста «Фармаплана» доктора **Томаса Шрайнера** о валидации фармацевтического производства явилась по- существу первым материалом по этой проблеме в российской фармацевтической прессе.

Тренинг проводит доктор **Томас Шрайнер**.

В конце января 2001 года мы вновь встретились с Томасом Шрайнером теперь уже на «Нижфарме», где вместе с коллегой Ингрид Вальтер они проводили заключительный этап обучения сотрудников предприятия по прикладной практике GMP.

Колоссальные перемены на «Нижфарме» , связанные с реконструкцией и модернизацией мазевого, суппозиторного и линиментного производств, а также создание нового таблеточного цеха стали возможными благодаря инвестициям Европейского банка реконструкции и развития.

Причем, инвестиции вкладывались не только в закупку нового оборудования, но и на внедрение системы менеджмента, стандартов GMP и обучение персонала.

В конце прошлого года авторитетная комиссия в составе главного инженера Гипро НИИмедпрома **И.В. Топникова**, доктора фармацевтических наук ГНЦА **С.В.Шиловой**, а также специалистов по GMP **Н.П.Антоновой** и **Н.В.Степуры** признала цех по производству таблеток «Нижфарма» соответствующим требованиям Российского ОСТа 42-510-98. **Таким образом, «Нижфарм» стал второй фармацевтической компанией в России после «Брынцалов А», получившей российский сертификат GMP.**

Как сообщил нашему корреспонденту директор московского представительства «Фармаплана» **Дмитрий Волошин**, обучение на «Нижфарме» началось в мае прошлого года и включало восемь циклов. В группу из 15 человек вошли начальники производств, специалисты отделов валидации и аудита, контроля качества, исследовательской заводской лаборатории, руководители складского хозяйства. Специалисты «Фармаплана» читали лекции и провели практические занятия по основам бизнеса и менеджмента, системам менеджмента качества и обеспечения качества, основам GMP, технике чистых помещений и гигиене, валидации, технического обслуживания, прикладной практике GMP и другим. **Цель обучения- подготовить квалифицированных преподавателей из числа руководителей, которые теперь уже самостоятельно будут вести занятия с работниками компании.**

Л. А. ВОДОПЬЯНОВА,

начальник учебного центра «Нижфарма»:

Курс обучения был орга-

низован довольно интересно. После рассмотрения каждой темы проводилось практическое занятие в виде тренинга или деловой игры , с выходом на конкретный производственный участок. Так, например, после изучения темы «Аудит» слушатели сами принимали участие в проведении аудита непосредственно на участках производства. Таким образом, и немецкие преподаватели, и участники тренинга сразу же могли увидеть, как усвоена прочитанная тема. Кроме того, немецкие преподаватели провели тестирование обучающихся по каждой теме. По окончании обучения все слушатели получили сертификаты и подтверждение квалификации. К 2005 году обучение требованиям GMP должен пройти каждый работник нашей компании.

И.А. КАСАКИН, начальник отдела валидации и аудита:

Теоретические знания , полученные на занятиях «Фармаплана», мы уже конкретно стали использовать на практике. GMP не терпит самодеятельности и жестко регламентирует все производственные операции. Поэтому у нас разработаны регламенты, технологические инструкции, маршрутные карты, стандартные операционные процедуры. **Неслучайно в лексике GMP бытует правило: «Если не записано, значит не сделано».** Каждый шаг у нас контролируется, и это касается каждого рабочего, который фиксирует все операции в маршрутной карте, документально ведет весь свой производственный процесс.

На предприятии введено понятие самоинспекции, так как мало написать хорошие процедуры, их необходимо выполнять.

Мы уже приступили к проведению внутренних аудитов. Это регулярные проверки эффективности функционирования как системы качества в целом, так и ее отдельных элементов. Документация системы качества компании сегодня в основном разработана. Со-

здана документация первого уровня: «Политика в области качества» и «Руководство по качеству». Это основополагающие документы, с которыми уже знакомы сотрудники компании. В целом созданы процедуры системы качества- документация второго уровня. Во время тренингов «Фармаплана» учились, как конкретно составлять документы третьего уровня- так называемые, рабочие документы и технологические инструкции по эксплуатации, а также СОПы- стандартные операционные процедуры. Много внимания уделяли и документам четвертого уровня- маршрутным картам, операционным листам, формам, необходимым для строгого ведения и контроля технологических процессов. Словом , пережили , если можно так выразиться, настоящую революцию в составлении документации и ,конечно, занятия со специалистами «Фармаплана»принесли нам ощутимую пользу.

З.А.ЗОЛОТАРЕВА,

Наиболее сложные вопросы обсуждались индивидуально.

начальник суппозиторного производства:

Реконструкция в значительной степени коснулась и нашего цеха, в настоящее время у нас идет пусконаладка нового компьютеризированного оборудования итальянской фирмы «Sarong», на котором уже выпущены пробные партии свечей «Анестезол»и свечей с облепиховым маслом. Разумеется, чтобы выпускать продук-

цию, соответствующую международным стандартам, очень важно грамотно обслуживать новое оборудование, ведь в технологию заложены также действия человека - его работа, движения, ритм должны составлять единое целое с машиной. На занятиях «Фармаплана» мы много говорили о том, как важно обучать персонал правильно составлять маршрутные карты, оформлять стандартные операционные процедуры, в которых постадийно отражается каждый этап технологического процесса. Только в этом случае работник будет чувствовать себя более ответственным, зная, что с него будет спрос. В конечном счете, мы понимаем, что успешная аттестация по GMP, к которой стремится и наш цех, - не просто дань моде,а реальное повышение конкурентоспособности выпускаемой продукции, от чего напрямую зависит и наше собственное материальное благополучие.

Подготовлено редакцией «МБ». Фото А.Владова. Благодарим «Нашу газету», орган ОАО «Нижфарм» за помощь в подготовке материала

Pharma plan

Более подробно по вопросам обучения GMP можно проконсультироваться в московском представительстве фирмы «Фармаплан» по тел.: (095) 291-24-04, 201-42-86. Факс (095) 291-06-61

«Брынцалов А» встречает гостей

В рамках учебы по GMP, проводимой в канун нового года Институтом фармацевтического менеджмента совместно с ГНЦ антибиотиков, состоялась экскурсия российских производителей лекарств на московский фармацевтический завод «Брынцалов А», до недавнего времени больше известный среди работников отрасли, как «Ферейн» Впрочем, как бы не менялось за эти годы название знаменитого московского фармпроизводства на Нагатинской улице, возглавляемого депутатом Госдумы РФ Владимиром Брынцаловым, наверное, почти всем участникам экскурсии, приехавшим сюда в канун 3 -его тысячелетия стало отчетливо ясно - этот московский завод действительно неслучайно называют сегодня лидером отрасли, одним из первых российских производств, получившим статус предприятия, работающего по GMP . Удивление, смешанное с восторгом и восхищением, светившееся в лицах многих заводских технологов, не один десяток лет отдавших российской фарминдустрии, ни на минуту не прекращающиеся вопросы, уточнения, сравнения с собственным опытом, отчетливо демонстрировали по - хорошему профессиональную зависть опытных производственников, которые собственными глазами убедились - GMP, та самая хорошая производственная практика, о которой так много говорят сегодня, действительно реально существует на российском предприятии, а значит вполне возможно экстраполировать этот опыт и на собственные производства, были бы средства и желание.

■ **Г.Мотина,** к.т.н. ГНЦА
■ **Е.Корсакова,** технолог цеха инъекционных препаратов

Приехавшие специалисты посетили в компании «Брынцалов А» цех №3 по выпуску инъекционных препаратов. Экскурсия началась с посещения стадии розлива и рассыпки инъекционных препаратов с использованием автоматических линий наполнения продуктом фирмы Bosch.

Экскурсия включила в себя осмотр следующих стадий: водоподготовку, подготовку и кондиционирование воздуха, подготовку вспомогательных материалов (ампулы,флаконы и др.) и наполнение их продуктом, и линии контроля. На специалистов большое впечатление произвел технический этаж чистотой, компактностью и рациональным размещением оборудования.

Система водоподготовки итальянской фирмы Olso позволяет обеспечить высокое качество воды марок «Очищенная и инъекционная». Показатели качества воды проверяются работниками ОКК и цеховой лабораторией. Автоматический контроль осуществляется постоянно по показателю электропроводности с помощью компьютера. В системе подготовки и кондиционирования воздуха использовано оборудование фирмы Medical Engineering (Швейцария). Система очистки воздуха состоит из 3-х ступеней: грубой очистки в фильтрах G-3, тонкой очистки F-9 и Hepa фильтрах H12 (чистых помещениях и ламинарных модулях). С помощью компьютера автоматически поддерживаются параметры и производительность установки.

Согласно требованиям GMP осуществляется подготовка персонала и спецодежды. Системы подготовки персонала для работы в помещениях классов А, В и С (100, 10000) состоят из последовательно расположенных санпропускников, где рабочие снимают верхнюю одежду и одевают проходную форму, состоящую из брюк, рубашки и чепчика, в следующем санпропускнике эту одежду снимают, одевают безворсовый комплект из тех же предметов и тапочек (для класса С). Для классов А и В в третьем санпропускнике снимают второй комплект, моют и обрабатывают руки и одевают стерильную технологическую одежду и разовые хирургические перчатки. Контроль микробной контаминации в зонах А и В производится ежедневно. Подготовка и стерилизация материалов первичной упаковки, технологической одежды, фильтрационных установок и другого вспомогательного оборудования осуществляются в проходных автоклавах фирмы Fedegary. В чистых помещениях на автоматической линии фирмы Bosch происходит мойка ампул и флаконов инъекционной водой, обдув и стерилизация в тонельном стерилизаторе, после которого ампулы или флаконы попадают в разливочный автомат , наполняются, запаиваются и укупориваются (это происходит в зоне А).

Контроль готовой продукции на содержание механических включений и герметичность (100%-ный для ампульной продукции) производится на автоматической линии контроля и этикетирования фирмы Bosch. Этикетированная и проверенная продукция упаковывается в блистеры и индивидуальные пачки. Цех инъекционных препаратов работает в непрерывном цикле в 3 смены. В цехе выпускается более 50 наименований препаратов. Для улучшения качества выпускаемой продукции и снижения ее себестоимости фирма «Брынцалов А» организовала собственное производство ампул из дрота Полтавского стекольного завода.

Таким образом, приехавшие специалисты убедились, что современное фармацевтическое производство невозможно без применения сложных компьютеризированных линий и систем, обслуживание которых требует грамотных и квалифицированных специалистов, работающих по правилам GMP. В том, что они есть в компании «Брынцалов А»,убеждает отлаженный технологический процесс, со стадиями которого было интересно и полезно познакомиться специалистам российских фармпроизводств.

Проблемы внедрения GMP на Украине

■ **В. Т. Чумак,** президент Фармацевтической ассоциации Украины

Сегодня на лекарственном рынке Украины определились два противоположных типа стратегии предприятий:

— Стратегия иностранных компаний, имеющих несколько рынков сбыта: цены зависят от курса доллара, при этом сохраняется высокая рентабельность при небольших объемах реализации упаковок. Такие фирмы ориентируются на платежеспособного покупателя.

— Стратегия отечественных предприятий, не имеющих рынков сбыта в странах с высокой покупательной способностью системы здравоохранения: наращивание объемов реализации упаковок препаратов за счет увеличения ассортимента и снижения цен. Происходит жесткая конкурентная борьба за рынок стран СНГ. И это на пользу потребителям с ограниченными доходами.

Состояние рынка надо рассматривать не только с точки зрения объемов реализации в долларах, но и с точки зрения количества проданных упаковок, и тогда мы получаем совсем другую картину. Например, в долларах 41% рынка препаратов парацетамола принадлежит западным компаниям, 23% препаратов средней стоимости также принадлежит инофирмам и только 36% — отечественным фармфирмам. Если взять эти данные в упаковках, то получится совсем иная картина.

17% рынка в упаковках занимают дорогие препараты западных компаний, 20% рынка препаратов средней стоимости также принадлежит зарубежным фирмам и 63% рынка препаратов парацетамола занимают отечественные фармацевтические фирмы. Можно предположить, что в 60-70% случаев потребителями этих препаратов являются малообеспеченные пациенты.

В мире распространены растворы, твердые быстрорастворимые формы парацетамола, сиропы, а также таблетки и капсулы по 500 мг. Наши же заводы, за исключением "Стирола" и "Магика", в основном выпускают таблетки по 200 мг. Таким образом, на рынке для отечественного производителя существуют "ниши". Однако чтобы занять такую нишу, нужны современные технологии и оборудование.

Аналогичная ситуация наблюдается на рынке диклофенака, общий объем реализации которого в Украине оценивается в 3,5 млн долл. На препараты с дозировкой 25 мг цены колеблются в широком диапазоне. В упаковках лидерами являются украинские заводы (Умань и Харьков) со стоимостью ортофена 2 цента за таблетку, но в денежном выражении лидируют западные фирмы со стоимостью вольтарена 17-19 центов за таблетку. Такая же ситуация с дозировкой по 50 мг. Диапазон цен колеблется от 7 ("Красная звезда") до 31 цента на вольтарен фирмы "Новартис фарма". Таким образом, в упаковках по диклофенаку украинские фирмы занимают около 83% отечественного рынка, а в деньгах только 20% по причине большой разницы в цене импортных и отечественных препаратов.

Такая же ситуация с нифедипином, объем продаж которого в 1999 году составил 1,74 млн долл. Лидерами по реализации этого лекарственного средства в дозе 10 мг являются украинские предприятия. Цены в этом сегменте колеблются от 0,5 цента за таблетку отечественного препарата до 3 центов за таблетку коринфара или нификарда фирмы "Лек". Для нифедипина наиболее приемлемой формой является ретард (лекарственная форма с контролируемым высвобождением субстанции). Нифедипин ретард отечественная промышленность не выпускает. А потому 10 мг и 20 мг в форме ретард представлены исключительно западными фирмами. Несмотря на это, удельный вес отечественного нифедипина в упаковках составляет 96% от всех форм, представленных на украинском рынке.

Возникает еще одна проблема. Дешевые препараты — хорошо это или нет? Низкая цена позволила отечественным производителям вытеснить с рынка нифедипин ретард, не оставив потребителю выбора.

Приведу пример того, как отечественные предприятия в борьбе за потребителя решают важные социальные проблемы. Препарат дисульфирам против хронического алкоголизма фирма "Санофи" поставляет под торговым названием "Эспераль" по цене от 2 до 7 долл. за упаковку и реализует почти 80 тыс. упаковок в год. Борщаговский ХФЗ выпустил аналогичный препарат "Тетурам" по 24 цента за упаковку и реализовал почти 600 тыс. упаковок. Больные получили в 8 раз больше необходимого лекарства в пределах одних и тех же покупательных ресурсов. Расстановка на рынке такая: в упаковках отечественная продукция занимает 89%, а в денежном выражении — 43%.

Принципиальная проблема для фармацевтического рынка — современный менеджмент, как на уровне предприятий, так и по отрасли в целом. Существует явное противоречие между стремлением Украины вступить в Европейский Союз и косным менталитетом наших руководителей; между реалиями рыночной экономики (приватизация фармацевтической отрасли, новые методы работы в последние годы) и плановой административной системой (ожидание, что кто-то позаботится об отечественных капиталистах и создаст для них выгодную нормативно-правовую базу). Украинскому законодательству в области регулирования фармацевтического сектора присущи известные недостатки, которые наблюдаются и в странах СНГ. Нужна динамичная работа по созданию и корректировке нормативной базы в соответствии с изменениями, происходящими в обществе и сознании участников фармацевтического рынка Украины.

Из-за правового нигилизма и амбиций отдельных руководителей медленно налаживается процесс сотрудничества между негосударственными структурами, частными предприятиями и органами власти. Большой проблемой является переход от тотальных проверок деятельности предпринимателей к созданию системы гарантии качества препаратов. Речь идет, прежде всего, о внедрении правил GMP в Украине.

Украина не пошла по пути рекомендаций ВОЗ по реформированию фармацевтического сектора.

* * *

Существуют правила GMP ЕС и ВОЗ. Отличаются они в части дополнений, которые сегодня для Украины не принципиальны. Известно, что в ЕС ведется работа по гармонизации этих правил, поскольку мировой рынок фактически контролируется транснациональными фармацевтическими компаниями, которые не могут работать одновременно по разным правилам. Поэтому пока в Украине будут введены правила GMP, они, скорее всего, будут гармонизированы.

В свое время, когда Украина в области фармации была лидером в СНГ, была возможность отработать общие требования к производству препаратов стран СНГ. Для этого лучше всего подходили правила GMP ВОЗ. Для Украины стратегическим рынком являются страны СНГ, в первую очередь

Россия, и важно было не потерять эти рынки. Об этом должны позаботиться в первую очередь сами фармпредприятия. К сожалению, колебания между ЕС и созданием национальных GMP мешало проведению этой работы. Сегодня эта работа вообще прекратилась, а те, кто считает себя единственными в Украине специалистами в фармацевтической отрасли, превратили философию GMP в философствование на тему GMP.

Остался в тени основной принцип этих правил: "Разрешено все, что не противоречит правилам GMP". Предпринимателю предоставляется полная самостоятельность в выборе путей достижения конечного результата — изготовления качественных и эффективных лекарственных средств. Предприятие должно самостоятельно разработать и утвердить стандарты всех операций, включая НД, и каждый шаг на пути изготовления, контроля и хранения препарата. Эти стандарты (СОП — стандарт операции) являются "ноу-хау" каждой фирмы-производителя и основанием для конкуренции. Такой подход принципиально отличается от старой системы стандартизации, когда жестко регламентировался каждый шаг производства. Старая система не дает оснований для конкуренции, реализации производственных возможностей.

Но интегрирование Украины в ЕС неизбежно. Поэтому задержка внедрения правил GMP в Украине не только сдерживает развитие фармацевтической отрасли, но является опасной для пациентов.

Сегодня отечественные предприятия стараются выпускать препараты второго поколения, с регулированной фармакокинетикой и контролируемым высвобождением действующего вещества. Это достигается за счет современных технологий и оборудования. Даже при незначительных отклонениях от технологии могут существенно меняться свойства лекарственного вещества.

Следует определить критерии качества и эффективности лекарственных средств, в первую очередь биоэквивалентность. Существует мировая практика, когда при разработке технологии получения генерика производитель доказывает, что кинетика высвобождения действующих веществ (что адекватно биодоступности) его препарата в условиях in vitro, моделирующих среду желудка или другого органа, аналогична известному препарату. Такие данные значительно ближе к биоэквивалентности, чем те, которые требует МЗ сегодня.

Исходя из принципа безопасности для пациента необходимо определить перечень лекарственных средств, которые должны производиться в условиях, максимально приближенных к GMP, уже в 2002-2003 гг. Это антибиотики и другие рецептурные препараты, которые при нарушении технологий и условий производства, наличии контаминации, могут быть небезопасными для больного. Негосударственные предприятия, которые уже в 1999 году обеспечивали отечественный рынок препаратов на 50% (23% — импорт), ведут сегодня активную работу по реконструкции. Кроме того, на рынок выходят новые производители, например "Стирол-фарма". Предприятия больше подготовлены к работе в условиях GMP, чем контролирующие и руководящие органы, включая идеологов GMP. Известно, что себестоимость производства, лекарственных средств в Украине почти в два раза меньше, чем, к примеру, в Германии, что открывает путь к интеграции украинских предприятий с иностранными фирмами. Это естественно для рыночной экономики и выгодно для Украины на современном этапе развития.

Таким образом, если не мешать передовым предприятиям (я даже не говорю о помощи), то через два года 75% препаратов, потребляемых в Украине, будет изготовляться в условиях GMP или очень приближенных к ним.

Следует продолжить работу по созданию отраслевой нормативной базы. Верховная Рада постановила, что если в Украине нет необходимого нормативно-правового акта, то действует соответствующий документ, принятый в Советском Союзе, а как только Украина принимает собственный нормативный акт, старый аннулируется. Так случилось с правилами GMP. В 1996 году, когда нужно было начинать работать по внедрению стандартов, мы признали соответствующие нормы Советского Союза. В 1998 году был принят другой документ, а предшествующий автоматически утратил силу. Поэтому не надо лукавить на счет того, что в Украине существуют разные правила GMP.

Проблему нормативной базы можно условно разделить на две части. Первая касается общих требований создания и функционирования фармацевтических фирм. Вторая — вопросов сертификации фармфирм на соответствие GMP. Это разные, но взаимосвязанные вещи. Поэтому говорить, что правила GMP не предусматривают никаких инструкций — очередное лукавство наших контролирующих органов.

Вышеизложенное говорит о необходимости создания инфраструктуры, адекватной современному уровню реформирования отрасли, включая инжиниринговые структуры. Поэтому то, что делается сегодня, это даже не топтание на месте, а настоящий регресс. Это уже было — постоянные проверки, контроль каждого шага, и мы знаем, какую фармацевтическую отрасль получила Украина в 1991 году.

Предприятиям, которые не могут внедрить стандарты GMP в полном объеме, следует, во-первых, пересмотреть ассортимент и перейти на выпуск безопасных препаратов или средств профилактики. Во-вторых, организация труда, создание СОПов не требуют больших инвестиций. С аналитическими лабораториями можно работать по контракту, если это не лаборатория контролирующего органа.

Внедрение стандартов GMP в производство рецептурных препаратов обеспечит гарантию качества лекарств и создаст условия защиты инвестиций от массового производства дешевой, но некачественной продукции.

Необходимо также реформировать систему научного обеспечения фармацевтической отрасли. При высоком уровне конкуренции и отсутствии очевидных ниш на рынке Украины уже не работает старая система заказов разработок институтам. Это связано не только с секретностью стратегии фирмы, ее будущим ассортиментом, но и с оборудованием и технологиями фирмы.

Если мы станем на путь решения этих проблем, работы хватит всем специалистам науки и образования. Если традиционно будем рассчитывать на бюджетные средства, государственную поддержку и льготы, то ситуация опять ухудшится. Обратите внимание на проект бюджета. В его доходную часть закладывают поступление 8 млрд грн. от приватизации, в то время как рекордная сумма от приватизации составила менее 2 млрд. На какую государственную поддержку можно надеяться? От государства сегодня нужно одно — не мешать естественному процессу дальнейшего реформирования фармацевтической области и ее саморазвитию.

Перспективы ГНЦЛС зависят в первую очередь от самого Центра: ведь высокий научный потенциал ГНЦЛС необходим для реформирования фармацевтической отрасли, поможет ей скорее сделать шаг в будущее. Для отрасли сейчас актуальны два направления развития: разработка общих принципов современных технологий изготовления лекарственных средств, принципиально новых препаратов, что может финансироваться на паях предприятиями, и прикладные работы на конкретные фирмы на соответствующих условиях взаимоотношений с ними. Это возможно при условии стремления предприятий использовать современные технологии.

Подготовлено по материалам журнала «Провизор», Харьков, № 9, 2000 г.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ВАЛИДАЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИИ

■ Н.В.Люлина

Общественный благотворительный фонд поддержки здравоохранения «Здоровье», Москва

Процесс валидации является требованием Практики качественного производства готовой фармацевтической продукции, поэтому является обязательным при производстве лекарственных препаратов и медицинских устройств.

Валидация - это процесс получения документальных свидетельств того, что в ходе определенного процесса и с использованием заданного сырья/материалов, оборудования и персонала получается продукт, соответствующий специфицированным требованиям качества.

Валидация распадается на три типа связанных процедур, которые в равной степени относятся к оборудованию, сырью/материалам и персоналу, т.е.:

Первый тип процедур:

• Квалификация оборудования при установке (при рассмотрении вопроса относительно оборудования);

• Отбор персонала определенной квалификации на работу (при рассмотрении вопроса относительно персонала);

• Получение только специфицированных материалов (при рассмотрении вопроса относительно сырья/материалов);

Второй тип процедур:

• Квалификация оборудования при его эксплуатации в отсутствии продукта (при рассмотрении вопроса относительно оборудования);

• Тренинг персонала перед назначением на работу (при рассмотрении вопроса относительно персонала);

• Тестирование/идентификация полученных сырья/материалов перед поступлением в производство (входной контроль ОКК) (при рассмотрении вопроса относительно сырья/материалов).

Третий тип процедур:

• Квалификация оборудования при его эксплуатации в присутствии продукта, (если рассматривается вопрос оборудования);

• Мониторинг эффективности действий персонала при работе (при рассмотрении вопроса относительно персонала);

• Мониторинг адекватности и эффективности использования материала в работе (при рассмотрении вопроса относительно сырья/материалов).

Однако в различных случаях оборудование, персонал и материалы имеют разный вес в процедуре валидации.

В дальнейшем будут использованы термины «валидация оборудования», «валидация процесса» и «валидация персонала».

Валидация процессов проводится только после проведения квалификации оборудования, которое участвует в этом процессе.

Подготовка и планирование валидации

Для подготовки и проведения валидации на предприятии по Распоряжению Генерального директора назначается комиссия, состоящая из специалистов, возглавляемая Председателем, который координирует и организовывает работы в этом направлении (должно быть «Положение о валидационной комиссии»).

Назначенная Комиссия:

• решает вопрос о периодичности проведения валидации в соответствии с состоянием производства,

• рассматривает необходимость проведения валидации в случае: приобретения нового критического оборудования/внедрения нового критического процесса, изготовления нового продукта на прежнем оборудовании или существенного изменения условий технологического процесса, увеличения нормы изготавливаемого продукта на данном оборудовании, длительной консервации оборудования (более 1 года), серьезного ремонта оборудования,

• на основе проведения анализа производства определяет: какие технологические операции по производству продукта и процесса контроля, должны быть обязательно валидированы, т.к. относятся к критическим операциям, составляет списки критических операций; какое оборудование должно быть квалифицировано, т.к. является критическим, составляет списки критического оборудования,

• составляет Валидационный мастер-план (ВМП), который утверждается Генеральным директором/ Главным инженером/ Руководителем отдела обеспечения качества, ежегодно пересматривается и переутверждается.

Валидационный мастер-план содержит следующие разделы:

1. Введение - Политика фирмы в отношении валидации.
2. Организационная структура всей работы по валидации.
3. Описание предприятия (процесса, продукта).
4. Данные, относящиеся к специфическим процессам.
5. Перечень производственных систем (процессов), которые должны быть валидированы.
6. Формат документации.
7. Необходимые стандартные операционные процедуры (СОП).
8. Планирование.
9. Контроль изменений.

В состав ВМП включаются:

• критические технологические операции,

• критические процессы контроля,

• критическое технологическое и контрольное оборудование.

В ВМП:

определены виды оборудования, для которых требуется только приемки монтажа и проверка работоспособности; определены методы анализа, для которых необходимо подтверждать только некоторые рабочие характеристики; разъяснены принципы определения того, какие проверки (испытания) требуются в каждом конкретном случае; определено, кто решает, какая должна проводиться валидация; определены, почему и когда проводится повторная валидация (после изменения или перемещения оборудования или систем, при изменении технологического процесса или оборудования, при изменении методов анализа или аналитического оборудования); разъяснены принципы приемки проекта, если внедряется новый процесс или система; определена последовательность валидации различных компонентов (систему водоподготовки следует валидировать до валидации оборудования, которое она питает); определены действия при любых отклонениях в их процессе и установлен допустимый промежуток времени между ними.

Документирование валидации

Документы, необходимые для проведения процедур квалификации и валидации:

• план проведения процедур квалификации / валидации,

• инструкции по проведению процедур квалификации / валидации,

• протоколы по проведению процедур квалификации / валидации,

• отчет о проведении процедур квалификации / валидации,

Проведение процесса квалификации / валидации

Квалификация оборудования состоит из следующих этапов:

Квалификация оборудования при установке - (IQ - это получение документальных свидетельств того, что оборудование (его части, устройства и детали помещений): поставлено и транспортировалось адекватно; смонтировано; подключено к магистралям электричества, газа, пара, воды и т.д. (технический аспект); подключено к магистралям электричества, газа, пара, воды и т.д. (аспект безопасности персонала и соответствие российскому законодательству); проверено на адекватную работоспособность в соответствии с письменными инструкциями изготовителя/поставщика; процедуры технического обслуживания оборудования определены; при этом определяются также материальные средства такого обслуживания; лист отказов на первый год предоставлен изготовителем и список запасных частей и материалов имеется в наличии; методы поверки/калибровки измерительных частей оборудования известны и имеются в наличии.

Квалификация оборудования при его эксплуатации - (OQ) - это наличие документальных свидетельств того, что оборудование (его части, устройства и детали помещений): функционирует эффективно, т.е. его заявленная функция выполняется; при этом определяются те параметры, по которым заявленная функция контролируется; определя

ется также максимальная нагрузка продуктом (точнее: моделью продукта) данного оборудования, при которой заявленная функция все еще выполняется; работает воспроизводимо, т.е. заявленная функция воспроизводится при той интенсивности работы, какая предполагается или которая заявлена изготовителем/поставщиком; при этом определяется количество циклов работы оборудования, которым оно должно быть подвергнуто для дачи заключения по воспроизводимости; может контролироваться персоналом адекватно; при этом определяются материальные средства и способы такого контроля; может дезинфицироваться/подвергаться мойке согласно специфицированным процедурам; при этом определяются материальные средства такого обслуживания.

Квалификация оборудования при его эксплуатации в присутствие продукта (PV) - это наличие документальных свидетельств того, что оборудование (его части, устройства и детали помещений): не изменяет продукт в рамках тех спецификаций, которые в данный момент на продукт имеются; функционирует эффективно с продуктом; функционирует воспроизводимо с продуктом.

Валидация персонала подразделяется на:

- Квалифицированный подбор персонала, который должен быть изложен в СОПе;
- Квалификацию после обучения персонала, специальное обучение персонала должно быть изложено в СОПе;
- Мониторинг эффективности действий персонала при работе. Проверка эффективности действий персонала при работе должна быть изложена в документах по внутреннему аудиту.

Валидация сырья, вспомогательного и упаковочного материала подразделяется на:

- Квалификацию при приемке - получение только специфицированных материалов. Получение/приемка специфицированного сырья и материалов должно быть изложено в СОПе;
- Тестирование/идентификация сырья и материалов при входном контроле должна быть изложена в СОПе и в спецификациях на конкретные виды сырья;
- Мониторинг адекватности и эффективности использования материала в работе Проверка эффективности использования данного сырья/материала в работе излагается в соответствующих документах производственного контроля.

Валидация процессов

Проводится подготовленным производственным персоналом и персоналом ОКК под руководством комиссии по валидации и ее Председателя. Подготовкой производственного персонала и персонала ОКК занимается предприятие или приглашенные квалифицированные сотрудники. Процессы, используемые на предприятии, которые должны обязательно подвергаться валидации:

- Уборка
- *Санитарная обработка*
- Фумигация
- Депирогенизирование
- Стерилизация
- Стерильная фильтрация
- Ферментация
- Производство белка
- Очистка
- Наполнение, укупорка, обкатка
- Лиофилизация и т.д.

Перспективная валидаиия проводится при освоении производства нового продукта и заканчивается до того, как начнется производство готового продукта для продажи.

Текущая валидация проводится во время текущего производства, если невозможно проведение перспективной валидации.

Ретроспективная валидаиия проводится мониторинг специфицированных данных валидируемого процесса; каждые 6 месяцев проводится анализ данных мониторинга и делается вывод о стабильности проведения процесса во времени; анализ проводит начальник ОКК и отчитывается перед Главным инженером / Руководителем отдела обеспечения качества / Руководителем комиссии по валидации.

Валидация Проектно-конструкторской документации (Design Specification) - (DS)

При вводе в строй нового производства или при реконструкции существующего необходимо проведение валидации Проектно-конструкторской документации. При этом требуется обратить внимание на: планирование помещений; выбор оборудования или систем, чтобы гарантировать, что выбранные компоненты имеют достаточную производительность для предполагаемого назначения и будут адекватно обеспечивать проведение процессов производства или работу другого оборудования.

ПРИМЕРЫ

Рекомендации по составлению инструкции по приемке монтажа

Цель: Подтвердить соответствие установленной системы / оборудования закупочной спецификации и литературе производителя и задокументировать информацию о том, что оборудование соответствует спецификации.

Условия проведения: Проводится при установке, изменении или перемещении.

Ответственные (следует указать должность, Ф.И.О.): Лицо, осуществляющее надзор за монтажом, включенное в валидационный процесс (ВП) или в валидационную комиссию, проводит приемку и записывает информацию.

Ответственный инженер, включенный в валидационную комиссию, проверяет записи и составляет отчет.

Отдел обеспечения качества рассматривает, согласовывает Протокол Приемки Монтажа (ПМ) и Отчет.

Генеральный директор утверждает Отчет.

Процедура: Подготовить проверочный список всех компонентов и частей, включая запчасти в соответствии с заказом и спецификацией производителя.

Записать информацию о каждой имеющейся детали, компоненте, вспомогательном оборудовании, подключении и сравнить ее со спецификацией производителя.

Запротоколировать все расхождения в системе / оборудовании.

Подготовить Отчет о расхождениях, включающий обоснование приемки и влияние на функцию.

Подготовить Отчет о Приемке Монтажа. Он должен отражать дату начала приемки; дату завершения; сделанные наблюдения; возникшие проблемы; полноту собранной информации; резюме отчета о расхождениях; результаты всех проводившихся испытаний; образцы данных, если это уместно; место хранения оригиналов данных; другую существенную информацию и заключение о приемлемости монтажа.

Сдать Отчет в ООК на рассмотрение и согласование.

Утвердить Отчет у Генерального директора.

Рекомендации по составлению инструкции по валидации процессов

Цель: Установить, что процесс устойчиво проходит должным образом путем многократного его выполнения в установленных режимах и регистрации всей соответствующей информации и данных. Результаты должны демонстрировать, что в нормальных условиях и, где это уместно, в критических условиях процесс обеспечивает заданные спецификацией параметры.

Условия проведения: Проводится с использованием валидированного оборудования, установленного на постоянное место в валидированном помещении. При изменении оборудования, систем предприятия или помещений, а также при смене места проведения процесса он подлежит повторной валидации после проведения и утверждения результатов приемки систем, оборудования и помещений.

Ответственные (следует указать должность, Ф.И.О.): Ответственный за валидацию процесса назначается в соответствии с ВП, проводит испытания и записывает информацию.

Инженер, входящий в валидационную комиссию, наблюдает за испытаниями, проверяет записи и составляет Отчет о расхождениях и Отчет о валидации процесса.

Отдел обеспечения качества рассматривает и согласовывает Протокол валидации процесса и Отчет.

Генеральный директор утверждает Отчет.

Помещения, оборудование, документы.

1. Перечень помещений.
2. Перечень технологического оборудования.
3. Перечень измерительного оборудования.
4. Документация.

Процедура: *Проведение.* Провести процесс полностью по СОПам три раза и записать все необходимые данные. Расхождения с процедурами должны быть записаны в бланках регистрации данных.

Аналитические тесты: Провести обычные для процесса тесты по СОПам.

Результаты тестов должны быть утверждены ОКК.

Оценка Приложить все бланки регистрации данных и таблицы (графики).

Провести все необходимые расчеты и статистический анализ (определяются заранее).

Сравнить с критериями приемки.

Подготовка. Подготовить отчет о расхождениях (включая обоснование приемки и влияние на процесс).

Утверждение: Сдать документ в ООК для рассмотрения и утверждения. Процесс должен соответствовать всем спецификациям для трех последовательных прогонов.

ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

КОМПЛЕКСНАЯ ИНЖЕНЕРНО-ПРОЕКТНАЯ ФИРМА «БИНОМ»

Россия, 125299, г.Москва
ул. Клары Цеткин, 4/6
тел.: (095) 150-25-36
факс: (095) 150-94-88
742-45-49
E-mail: binom@asvt.ru
http:// www.kipfbinom.ru

ОАО КОМПЛЕКСНАЯ ИНЖЕНЕРНО-ПРОЕКТНАЯ ФИРМА «БИНОМ»

Федеральный горный и промышленный надзор России
(Госгортехнадзор России)

ЛИЦЕНЗИЯ 00ПР № 013011

Настоящая лицензия выдана ОАО "Комплексная инженерно-проектная фирма "БИНОМ", 125299, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 4/6
ИНН 7711071298

На основании заявления 6729 от 20.06.2000

Предоставляется право на осуществление деятельности по проектированию химико-биологических, фармацевтических, микробиологических, пищевых и других производств и объектов, связанных с обращением или хранением взрывопожароопасных и токсичных веществ и смесей, согласно перечню работ в приложении к настоящей лицензии.

Условия действия лицензии: при осуществлении лицензированной деятельности руководствоваться законодательством Российской Федерации в области промышленной безопасности, нормами, правилами, постановлениями и руководящими документами Госгортехнадзора России, экологическими и противопожарными нормами. Ежегодно к 15 декабря представлять в Московское городское управление Госгортехнадзора России планы проектных работ.

Лицензия действительна до 07 августа 2003 года

Статс-секретарь-первый заместитель
Начальника Госгортехнадзора России

Дата выдачи 07.08.2000 Е.А. Иванов
(подпись, должность, Ф.И.О.)

А 045073

Федеральный горный и промышленный надзор России
(Госгортехнадзор России)

ЛИЦЕНЗИЯ

на проектирование объектов газового хозяйства

Настоящая лицензия выдана Госгортехнадзором России

На основании заявления № 14/4229 от 01.06.98г.

в представленной документации, в соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 10.02.93 № 214 "Об утверждении Положения о Федеральном горном и промышленном надзоре России", "Положением о порядке подачи специальных разрешений (лицензий) на виды деятельности, связанные с повышенной опасностью производственных производств (объектов) и работ, а также с обеспечением безопасности при пользовании недрами", утвержденным постановлением Госгортехнадзора России от 03.07.93 № 20 (зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 07.07.93 № 296),

предприятию-заявителю АООТ "КИПФ "БИНОМ"
125299, Москва, ул.Клары Цеткин, д. 4/6

предоставляется право осуществления деятельности по проектированию объектов газового хозяйства согласно Перечню в приложении к настоящей лицензии.

на территории Российской Федерации

Условия действия лицензии соблюдение законодательства Российской Федерации, требований (норм и правил) безопасности в газовом хозяйстве, постановлений Госгортехнадзора России по вопросам лицензируемой деятельности, включая РД-12-88-95, указания от 25.03.97г. № 03-35/93; ГОСТ 9.602-89 с Изменением № 1.

Настоящая лицензия выдана сроком на 3 (три) года и действительна до 29.07.2001г.

Регистрационный номер заявления 14П-01/8611
Дата выдачи 29.07.98г.

Первый заместитель Начальника Госгортехнадзора России
Е.А.Иванов

Место для печати

ГОССТРОЙ РОССИИ

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ЛИЦЕНЗИЯ

ФЛЦ № 000345-2

НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ СТРОИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Открытому акционерному обществу Комплексной инженерно-проектной фирме "БИНОМ"

125299, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д.4/6.

ПРЕДОСТАВЛЯЕТСЯ ПРАВО НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ

видов работ по перечню, прилагаемому к настоящей лицензии

ОБЛАСТЬ ДЕЙСТВИЯ ЛИЦЕНЗИИ

На территории Российской Федерации, в странах СНГ и за рубежом

ОСОБЫЕ УСЛОВИЯ

При выполнении работ, подконтрольных органам Государственного надзора, необходимо получить их разрешение.

СРОК ДЕЙСТВИЯ ЛИЦЕНЗИИ

Лицензия выдана 20 ноября 1998 г.
Лицензия действительна до 20 ноября 2001 г.

ВЫДАНА НА ОСНОВАНИИ РЕШЕНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЛИЦЕНЗИОННОГО ЦЕНТРА № 345-2 ОТ 20 ноября 1998 ГОДА

ДИРЕКТОР П. М. МОРОЗОВ

МОСКВА

Создано путем преобразования Государственного проектно-изыскательского института предприятий биологической промышленности (Гипробиопром) Указом Президента Российской Федерации от 01.07.1992г. №721 и является правопреемником указанного института.

В соответствии с характером выполняемых работ ОАО КИПФ «БИНОМ» постановлением Правительства РФ от 18.09.1995г. №949 включено в «Перечень акционерных обществ, созданных в процессе приватизации, производящих продукцию (товары, услуги), имеющую стратегическое значение для обеспечения национальной безопасности страны».

Свою деятельность фирма осуществляет на основании лицензий Федерального лицензионного центра и Госгортехнадзора России.

ОАО КИПФ «БИНОМ» аккредитовано в качестве специализированного экспертного базового центра по производству препаратов медицинского и ветеринарного назначения на территории Российской Федерации (аттестат №054-1 от 22.06.00г.)

АТТЕСТАТ АККРЕДИТАЦИИ

ФЦБ № 054-1

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЭКСПЕРТНОГО БАЗОВОГО ЦЕНТРА

в составе *Открытого акционерного общества Комплексной инженерно-проектной фирмы «БИНОМ»*

125299, г.Москва, ул. Клары Цеткин, дом 4/6

Предоставляется право на проведение экспертизы о возможности юридических лиц и индивидуальных предпринимателей заниматься следующими видами строительной деятельности:

по перечню, прилагаемому к настоящему аттестату

Зона деятельности специализированного экспертного базового центра:

Территория Российской Федерации

Срок действия аттестата:
Аттестат выдан *"22" июня 2000 г.*
Аттестат действителен до *"31" декабря 2003 г.*

Выдан на основании решения аккредитационной комиссии ФЦБ при Госстрое России № 54-1 от 22 июня 2000 г.

Директор федерального лицензионного центра А.С[illegible]ривое

За период с 1995г. специалистами фирмы было проведено 29 экспертиз проектно-сметной документации, разработанной сторонними проектными организациями.

Разработка проектной документации и оказание услуг выполняются согласно действующей в фирме системы управления качеством на основе стандартов ИСО серии 9000.

АРМ для выполнения текстовой документации

Общая численность сотрудников фирмы более 200 человек. За достигнутые успехи в производственной деятельности 65 сотрудников фирмы были удостоены правительственных наград.

Особое внимание в фирме уделено повышению автоматизации проектных работ, модернизации и пополнению парка вычислительной техники и программного обеспечения.

В последние годы парк вычислительной техники пополнился современными ПК на базе процессора Pentium, а также принтерами и плоттерами, использующими лазерную или струйную технологии.

Силами специалистов фирмы разработаны и пополняются графические и текстовые базы данных по таким разделам проекта как «архитектура и строительство», «генплан и транспорт», «технология», «отопление и вентиляция», «водоснабжение и канализация», «теплоснабжение», «электротехника, связь и сигнализация».

Помещение выполнения графических работ

Фирма располагает фондами научно-технической литературы, нормативно-технической документации, а также подписной периодической литературы по направлениям деятельности.

Имеет постоянную связь с организациями, осуществляющими информационное обеспечение в области проектирования и строительства, а также прослеживает изменения и дополнения в нормативной документации.

Сектор компьютерного зала

Специалисты фирмы участвуют в разработке государственных и ведомственных нормативных документов, а также в рассмотрении и согласовании указанных документов, разрабатываемых другими организациями.

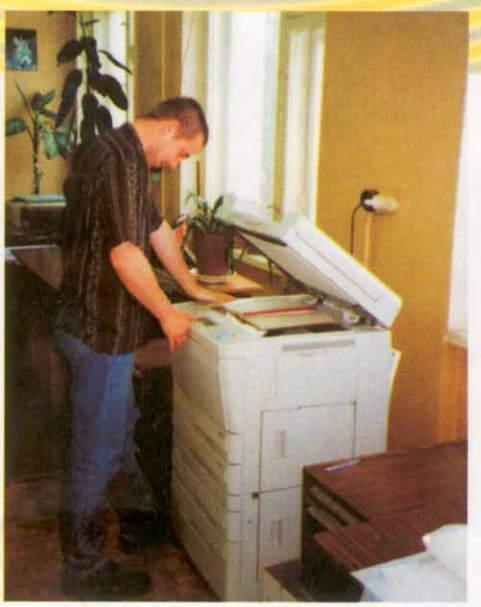
Фирма оснащена современной полиграфической и копировально-множительной техникой.

ЗАО «Сендересис», г. Москва

Основные виды деятельности

Основными видами деятельности ОАО КИПФ «БИНОМ» являются разработка предпроектной и проектно-сметной документации на новое строительство, расширение, реконструкцию и техническое перевооружение действующих предприятий, научно-исследовательских центров, связанных с производством:

- всего спектра субстанций и препаратов медицинского и ветеринарного назначения;
- изделий однократного применения и медицинской техники;
- производств, где используется промышленная биотехнология, включая производства генно-инженерных препаратов;
- витаминов и аминокислот;
- диагностикумов и тест-систем;
- препаратов из растительного сырья;



Отдел издания, оформления и выдачи проектов

ОАО «Фирма Медполимер», г. Санкт-Петербург

- ферментных препаратов;
- изделий медицинской техники из полимеров;
- продуктов пищевой промышленности методом биотехнологий: пекарские дрожжи, пиво, вино-водочные изделия и т.п.;
- микробиологических средств защиты растений.

ОАО КИПФ «БИНОМ» выполняет проекты по новейшим технологиям ведущих научно-исследовательских институтов и предприятий Минздрава РФ и Российской Академии наук, а также передовых зарубежных фармацевтических фирм, с организацией производств продукции медицинского назначения высокого качества с применением «чистых» производственных помещений различных классов чистоты по «Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)».

За последние годы приобретен большой опыт в работе с инофирмами по проектированию и строительству объектов на территории РФ и за рубежом.

Совместно с фирмами, где ОАО КИПФ «БИНОМ» является одним из учредителей, имеется возможность выполнения заказов по схеме «под ключ», включая функцию технического заказчика, валидацию производств по требованиям РФ и ЕС и покупку и поставку технологического и общеинженерного оборудования, «чистых комнат», систем автоматики и управления.

Московский эндокринный завод

ОАО «Биотехнология», г.Москва

Заказчикам оказываются следующие инжиниринговые услуги:

- оформление разрешительной документации;
- разработка инвестиционных намерений и технико-экономических обоснований на строительство («Обоснование инвестиций», «Бизнес-план»);
- получение и оформление исходных данных для проектирования;
- техническое сопровождение проекта;
- авторский надзор за строительно-монтажными работами;
- разработка тендерной документации для подрядных торгов.

В 2001 году ОАО КИПФ « БИНОМ» разрабатывает одновременно более 20 проектов различных фармацевтических производств.

ЗАО «Брынцалов-А»

Фармацевтическая фабрика
фирмы «КРКА», г.Истра Московской области

Референция ОАО КИПФ «Бином»

За более чем 25-летнюю деятельность ОАО КИПФ «Бином» приобрел большой опыт проектирования.

По проектам фирмы были построены и введены в эксплуатацию целые предприятия:
- НПО «Прогресс» (Казахстан);
- Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Новосибирская обл.);
- Государственный научный центр прикладной микробиологии (г.Оболенск, Московская обл.);
- Производства микробиологических продуктов в Болгарии и Китае.

В период с 1993 по 2000 годы по проектам фирмы введены в эксплуатацию:

1. Производства шприцев однократного применения медицинского назначения на предприятиях:
- Ассоциации разовых медицинских изделий (АРМИ, г.Ново-Воронеж);
- НПО «Восток» (Кировская обл.);
- НПО «Прогресс» (Казахстан);
- Тушинском машиностроительном заводе (г.Москва).

2. Производство готовых лекарственных средств в ампулах на Московском эндокринном заводе.

3. Производство суппозиториев и мазей на ПО «Мосхимфармпрепараты» им.Н.А.Семашко (г.Москва).

4. Производство готовых лекарственных средств в твердой форме (таблеток) на ОАО «Ортад» (Костромская обл.).

5. Производство лекарственных субстанций на Редкинском опытном заводе (Тверская обл.).

6. Производство готовых лекарственных средств в виде мазей и фармацевтический склад на ОАО ХФК «Акрихин» (Московская обл.).

7. Производство готовых лекарственных средств (I очередь) на ЗАО «Брынцалов-А», (г. Москва).

8. Производство инфузионных растворов в контейнерах из ПВХ на ОАО «Фирма Медполимер» (г.Санкт-Петербург).

9. Производство готовых лекарственных средств в виде таблеток и автоматизированный фармацевтический склад на ОАО «Биотехнология» (г.Москва).

10. Производство готовых лекарственных средств на ОАО «Биотек» (г.Москва).

11. Производство генно-инженерного препарата-рекомбинантная проурокиназа (субстанция и готовые лекарственные средства) в Государственном Федеральном учреждении «Российский Кардиологический научно-производственный комплекс» (г.Москва).

12. Производство готовых лекарственных средств в виде таблеток на Редкинском опытном заводе (Тверская обл.).

13. Производство 5.5% гидроксиапатитной суспензии на ЗАО «Остим» (г.Москва).

14. Производство готовых лекарственных средств на ЗАО «Фарматекс» (Московская обл.).

15. Производство готовых лекарственных средств на ЗАО «Гедеон Рихтер-Фармоград» (пос. Красный Ткач, Егорьевского района Московской обл.).

16. Производство субстанций генно-инженерного инсулина человека по заказу «Биопрепаратцентр» (Московская обл.)

17. Гинекологическое отделение филиала ЗАО «Медицинский центр в Коломенском» (г.Москва, Муниципальный район Марьино).

18. Завод по производству инфузионных растворов на ЗАО «Сендересис» (г.Москва).

19. Реконструкция производства иммунологических препаратов на Государственном унитарном предприятии «Иммунопрепарат» (г.Уфа).

20. Реконструкция производственных площадей под создание производства изделий для плазмафереза на ОАО «Биофизаппаратура» (г.Москва).

В настоящее время по проектам фирмы ведется строительство:

1. Фармацевтической фабрики (таблетки, капсулы) и фармацевтического склада фирмы «КРКА» (г.Истра Московской обл.).

2. Завода по производству инфузионных растворов ЗАО «Алиум» (Красногорский район Московская обл.).

3. Реконструкция лабораторного корпуса по заказу Министерства обороны РФ (Московская обл.).

4. Реконструкция существующего корпуса под фармацевтический склад по заказу ЗАО «Эколаб» (г.Электрогорск Московской обл.).

5. Производство готовых лекарственных средств для ФНПП «Ретиноиды» (Московская обл.).

Запомнилась фраза, оброненная как-то на одном из отраслевых совещаний М.И. Григорьевым, нынешним руководителем Департамента промышленной и инновационной политики в медицинской и биотехнологической промышленности Минпромнауки РФ, по поводу того, сколько же стоит внедрить GMP на российском фармпроизводстве. «Не думайте,-ответил тогда М.И. Григорьев, - что GMP в России - это обязательно шведский проект, американская краска в чистых помещениях или немецкое оборудование, никогда не дающее сбой. Прежде всего GMP – это хорошо обученные и умеющие работать специалисты , без них ни о какой хорошей производственной практике не может быть и речи, а потому затраты, вложенные в обучение персонала, должны быть адекватны стоимости хорошего проекта.

Р.И.Ягудина

ДОКУМЕНТАЦИЯ - «ГВОЗДЬ ПРОГРАММЫ» GMP

■ М.А.Кушнарева, главный редактор журнала «Медицинский бизнес»

В том, что наши фармпроизводители почувствовали сегодня неиссякаемое стремление к обучению, правильному составлению документации, маршрутных листов, карт, схем и особенно, ставших необыкновенно популярными в последнее время «СОПов»- стандартных операционных процедур, пришлось убедиться недавно на учебе по GMP , которую в очередной раз проводил с 11 по 15 февраля в московской гостинице «Измайлово» Институт фармацевтического менеджмента, возглавляемый д.ф.н., проф. Р.И.Ягудиной.

Вооружившись ручками и блокнотами, похожие на послушных студентов, технологи, руководители отделов валидации и служб контроля качества в течение пяти дней в буквальном смысле не поднимали головы, ловя и записывая каждое слово выступающего оратора. А послушать на учебе действительно было кого.

Н.В.Люлина

В самом деле, кто может больше знать о том , как составлять планы поэтапного внедрения GMP на предприятиях, чем И.В.Топников,- главный инженер ГипроНИИмедпрома, кому собственно и поступают эти планы от заводов? Не ему ли рассказать о типичных ошибках и способах исправления досье производственных участков, если он только за последнее время изучил, наверное, не одну сотню таких документов.

Вряд ли забудут приехавшие со всей России, а также Украины, Белоруссии и даже Балтии производственники блестящие лекции Н.В.Люлиной, руководителя консультационно-информационного центра «СКИФ БВ», которая подавая интереснейший теоретический материал о том, чем например, отличается составление досье на лекарственный препарат от досье на серию, постоянно приводила примеры из своей личной производственной практики, чем безусловно заслужила немалое уважение слушавшей ее аудитории. И хотя Институт фармменеджмента снабдил всех участников семинара увесистым сборником документов с типовыми образцами заполнения всевозможных инструкций, не поднимающая головы аудитория постоянно просила Люлину, менявшую слайд, повременить, поскольку слушатели не успевали записывать.

И.В.Топников

О.Е.Нифантьев отвечает на вопрос В.Л.Красноставского, руководителя отдела внедрения GMP НТФФ «Полисан»

И конечно, с особым интересом внимали собрашиеся на семинаре слушатели лекциям профессора О.Е.Нифантьева, руководителя Инспекции обращения лекарственных средств НЦ ЭГКЛС, который показал себя главным специалистом по составлению «СОПов» , интерес к которым , как было сказано выше, у нынешней производственной общественности действительно неподдельный.

На семинаре также прозвучали выступления сотрудников Минздрава РФ — О.П.Барыкиной о состоянии качества обращающихся на фармрынке России лекарственных средств и А.Е.Габидовой о лицензировании производства ЛС и опыте инспекционных проверок. Интересный обзор по состоянию российского и зарубежного фармрынка, с анализом наиболее продаваемых «брэндов» и «блок-бастеров» сделала руководитель Института фармменеджмента Р.И.Ягудина.

На семинаре также выступили представители фирм-производителей фармацевтического и контрольно-аналитического оборудования - Т.М. Зайцева («Шимадзу»), Ю.А.Леликов(«ДонауЛаб»), И.И.Матикян («Интерфармтехнология»), Т.В.Смирнова («Аквилон»), работали также представители фирм - «Алси-фарма», «ФармБиоЛайн», «Медфармтест»и др.

В течение пяти дней на семинаре распространялся наш журнал «Медицинский бизнес», который с удовольствием читают российские технологи, специалисты отделов валидации и контроля качества, микробиологи, проектировщики фармпроизводств и поставщики оборудования и новых фармтехнологий. Наши журналы увезли с собой в Петербург - Т.Скорик («Фармсинтез), В.Красноставский («Полисан»), Т.Кочкина («Самсон-Мед»), в Кемерово –Ж.Тарасун («Кузбассоргхим»), в Киров – М.Вылегжанина(Кировский НИИ гематологии и переливания крови), в Анжеро-Судженск - О.Рогачева («Асфарма»), в Чебоксары –директор фармфабрики Н.Горковенкова, в Воронеж - И.Ряскина(«Возрождение и развитие»), в Туймазы – А.Гареев, где на территории Туймазинского завода медстекла возводится новое производство ЛС. А еще – в Минск - Г.Дорошенко, («Белмедпрепараты»), в Киев - О.Шевцова («Фармак») и даже Д.Хлебников, помощник президента по вопросам GMP Латвийской «Олайнфармы» и многие другие. Сознательно не привожу Москву, хотя толковый маркетолог мог бы с лихвой позавидовать тому обилию новых московских фармпроизводств, чьи представители получили на семинаре наши журналы. Мы также представили заинтересованной аудитории специальные CD-диски, на которых вместе с нормативной документацией по GMP собраны статьи по проблемам производства из нашего журнала за 2000-2001. Электронные носители также пользовались популярностью, на них, как и на наш журнал, можно подписаться по безналичному расчету через расчетный счет редакции.

Среди участников семинара активно распространялся журнал «Медицинский бизнес»

Словом, рекламодатели могут быть уверены в эффективности размещения информации в нашем журнале. Выражаем благодарность Институту фармменеджмента за возможность работать на семинаре, ведь в конечном счете мы делаем одно общее дело – они организуют учебу, а мы стараемся большим тиражом донести ее составные части до заинтересованной аудитории российских фармпроизводителей.

Л.С.Богдасарова, зам генерального директора по производству ЗАО «Скопинфарм»

Фото А.Владова

На каждое рабочее место должны быть разработаны операционные или технологические инструкции, регламентирующие конкретные действия сотрудника, выполняющего технологические операции - процедуры. На отечественных предприятиях их нередко сокращенно называют «СОМ» - стандартная операционная методика, «СТИ» - стандартная технологическая инструкция, и т.д.

В международной практике укоренилось название «Стандартная операционная процедура - СОП». Так говорят в Америке, Германии, других странах Европы и Азии и все это понимают однозначно. По-видимому, будет правильным и нам использовать эту аббревиатуру, соотнося ее со стандартной операционной (технологической) инструкцией (процедурой). Развивается международное сотрудничество, идет закономерный процесс гармонизации и интеграции и совершенно естественной становится потребность «говорить на одном языке».

Повсюду определение начинают со слова «стандартная». Нельзя допускать произвольной трактовки, и отступления от установленного стандарта. Недопустимо выполнение процедуры по устной команде - «со слов».

СОП является исчерпывающим описанием фрагмента производственного процесса, звеном в цепи строго определенных событий и только стандартный подход может обеспечить стыковку смежных операций (процедур).

О.Е. Нифантьев

КАК ПРАВИЛЬНО СОСТАВЛЯТЬ «СОПы»

■ О.Е.Нифантьев, В.Л. Багирова, Е.О. Нифантьев

Уровни СОП, в зависимости от предназначения

На предприятиях ряда отечественных и многих зарубежных фирм принято выделять стандартные операционные процедуры, адресованные к более или менее широкому кругу исполнителей - General SOP. Они как бы связывают смежные технологические операции, выстраивая логическую последовательность процесса и подчеркивая общую направленность процедур.

В отличие от General SOP, СОП'ы практического предназначения, «по-шагово» описывают выполнение конкретных процедур отдельными исполнителями в рамках единого технологического процесса.

Различие должностной инструкции и стандартной операционной инструкции -СОП. **Должностная инструкция определяет статус сотрудника, его права и обязанности.**

Стандартная операционная инструкция (СОП) регламентирует непосредственное исполнение им какой-либо технологической процедуры. Следовательно, каждому сотруднику, непосредственно выполняющему производственные операции, адресованы как должностная, так и операционные инструкции, но каждая из них имеет свое предназначение.

Требования, обязательные для стандартных операционных инструкций (процедур - СОП)

При составлении СОП необходимо соблюдать следующие правила:

- инструкции должны быть тщательно разработаны, утверждены и распределены;
- они должны утверждаться компетентными лицами с указанием даты;
- любое исправление в инструкциях должно быть завизировано ответственным лицом (утверждавшим документ ранее), а причина исправления, должна быть отражена в досье на препарат (протокол внесения изменений);
- содержание СОП не должно иметь двойного толкования;
- распределенные копии должны быть четкими и иметь цветную маркировку;
- оригинал инструкции должен иметь специальную маркировку, отличную от копий;
- инструкции (СОП) должны регулярно пересматриваться с указанием даты пересмотра;
- должны быть меры предотвращения применения измененной инструкции.

Вопрос: Кто должен разрабатывать, согласовывать и утверждать инструкцию?

Ответ: СОП для конкретных исполнителей (по должности), регламентирующие отдельные виды работ, должны составлять непосредственные исполнители работ под руководством своего руководителя (начальника участка), согласовывать должен Начальник отдела обеспечения качества, и утверждать Начальник производственного подразделения. Следует подчеркнуть обязательность привлечения к составлению СОП непосредственных исполнителей работ. Этим решаются две задачи первостепенной важности. Составляя инструкцию, исполнитель работ досконально осмысливает процесс производства на своем участке, что станет залогом вполне осознанного выполнения работы в процессе производства. Не менее значимо и то, что подготовка инструкции и обсуждение вопросов, связанных с этим - важнейший элемент системы обучения.

Процедура разработки, согласования и утверждения

Стандартные операционные инструкции (СОП), определяющие общий порядок работы, составляет Руководитель производственного подразделения, согласовывает Начальник отдела обеспечения качества и утверждает Заместитель директора по производству. Следует обратить

внимание на важность согласования инструкции Начальником отдела обеспечения качества. Именно этот отдел должен осуществлять контроль ведения документации, определяющей обеспечение качества в процессе производства. В этом суть одного из главных постулатов GMP. Если в структуре предприятия не организован отдел обеспечения качества, то все присущие ему функции обеспечивает отдел контроля качества.

Перечень процедур (СОП)

Для составления перечня стандартных операционных инструкций (СОП), следует проанализировать нормативные документы предприятия и регламентирующие работу конкретного производственного подразделения. В первую очередь необходимо изучить технологические регламенты и ФСП, и составить перечень всех предусмотренных в них видов работ и контрольных процедур.

В перечень необходимо включить все процедуры без исключения вплоть до санитарно-гигиенической обработки мест общего пользования. Например, в складской зоне последовательно проводится множество операций: приемка (выгрузка, очистка, растаривание, сортировка), регистрация входящих продуктов и материалов (заполнение журнала регистрации и учета, внесение информации в компьютерную базу данных, составление стеллажной карточки, карточки складского учета и др. документов), отбор пробы, изменение статуса продукта, взвешивание. Это и будет определять перечень необходимых инструкций. К нему следует лишь добавить адаптированные инструкции общего порядка, относящиеся к санитарии и гигиене, технике безопасности, погрузочно-разгрузочным работам, борьбе с насекомыми и грызунами и т.д.

Вопрос: В каком документе следует приводить «Перечень стандартных операционных инструкций - процедур (СОП)»?

Ответ: Обязательный «Перечень стандартных операционных инструкций - процедур (СОП)» включается в технологический регламент производства. Как правило, это относится к инструкциям общего плана, т.н. General SOP.

В процессе работы неизбежно возникает потребность в детализации описания отдельных процедур и перечень инструкций расширяется. Это закономерный процесс и он не противоречит установленным правилам.

Полный «Список стандартных операционных инструкций - процедур (СОП)» структурного подразделения предприятия должен храниться в документах его руководителя, а копия направляется Контролеру документов отдела обеспечения качества.

Требования к оформлению СОП

Стандартные операционные инструкции (СОП) следует оформлять согласно установленному на предприятии правилу, которое должно быть изложено в специальной инструкции по составлению, рассмотрению и утверждению стандартных **операционных инструкций (процедур).** Это документ относится к категории «General SOP» и является обязательным для фармацевтического предприятия. Внешнее оформление СОП требует единства стиля. Порядок изложения содержательной части строго регламентируется. Копии СОП желательно тиражировать на цветной бумаге, что позволяет выявлять произвольное распределение документа. В таком случае в «СОП по составлению СОП» вносится указание по использованию цвета бумаги для подразделений.

Оформление первой страницы СОП

Верхний колонтитул первой страницы должен содержать ряд обязательных граф:

название предприятия
общее число страниц документа
порядковый номер текущей страницы
название инструкции
код (шифр) документа в системе документации предприятия
номер версии документа
дата введения действующей версии
указание: вводится взамен СОП .....
число распространенных копий
имя и должность, составившего СОП
имя и должность, согласовавшего СОП
имя и должность, утвердившего СОП
электронный адрес документа

Текст составляется в виде таблицы, графическое оформление которой должно быть, по возможности, компактным, но не за счет перечня обязательных граф и введения неуставных сокращений. Нижний колонтитул на первой странице не проставляется.

Верхний колонтитул (всех страниц кроме первой).

На второй и последующих страницах верхний колонтитул дается в сокращенном варианте. Среди обязательных граф следует назвать: название предприятия; общее число страниц документа; порядковый номер текущей страницы; название инструкции; код (шифр) документа в системе документации предприятия; номер версии документа. На второй и всех последующих страницах в нижнем колонтитуле предусматриваются три обязательных подписи: разработчика, согласующего и утверждающего документ. При этом расшифровки подписи не требуется, поскольку она и ее образец имеются в верхнем колонтитуле первой страницы.

Обязательные разделы СОП

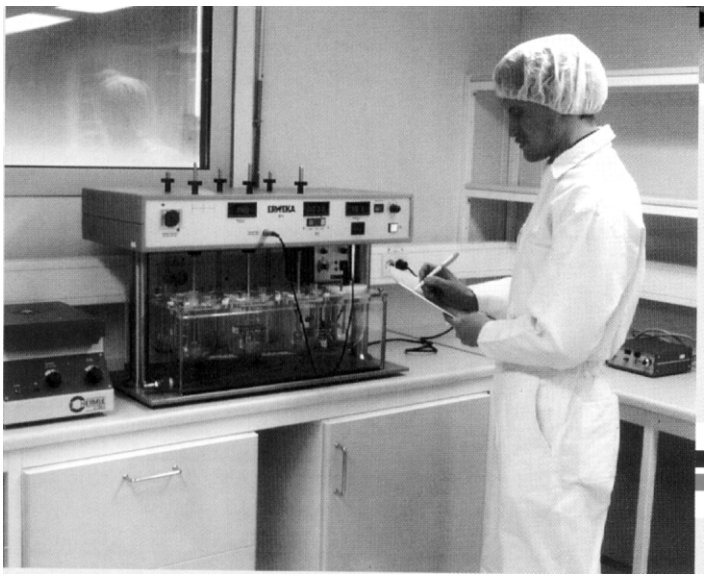
Стандартная операционная инструкция (СОП) должна содержать следующие обязательные разделы:

- обозначение темы, где дается расшифровка (разъяснение) названия инструкции
- цель издания инструкции
- толкование терминов и определений, используемых в инструкции
- область применения
- требования безопасности
- кому по должности инструкция относится
- распределение ответственности при выполнении инструкции
- подробное описание процедуры
- применяемое оснащение и оборудование
- ссылки на источники информации

Требования к описанию формата процедуры

В описание формата процедуры СОП необходимо включать следующие разделы:

- общие положения;
- последовательность и подробное изложение всех работ в соответствии с регламентом, в том числе, порядок и основные требования к подготовке оборудования (рабочего места);
- требования к ведению технологического процесса, контролю за его проведением, оптимальным и предельно допустимым показаниям средств измерений, выгрузке продуктов и т.д.;
- наиболее опасные места в процессе производства и основные требования безопасности, пожарной безопасности, производственной санитарии, и гигиены;
- подчиненность и взаимосвязь со смежными рабочими местами;
- указания о порядке заполнения первичной технологической документации в порядке выполнения работ на рабочем месте;
- порядок приема и сдачи смены;
- обязанности, права и ответственность.



Вопрос: Как должен маркироваться и храниться оригинал (первый экземпляр) инструкции?

Ответ: Инструкции лучше всего печатать на цветной бумаге. При этом цвета могут быть распределены по направлениям деятельности внутри предприятия (складская зона, производство и т.д.). В этом имеется определенный опыт, и он себя вполне оправдал. В любом случае, оригинал в обязательном порядке маркируется цветным штампом «оригинал». Распределяемые копии инструкции маркируются цветным штампом «контролируемый документ», который защищает их от несанкционированного копирования (копия с черным штампом должна изыматься и передаваться в отдел обеспечения качества для установления ее происхождения).

Вопрос: Как должно регулироваться и контролироваться распределение инструкций?

Ответ: После согласования и утверждения инструкции составляется Протокол введения в действие СОП, который передается в отдел обеспечения качества контролеру документов. Контролер документов регистрирует СОП в специальном журнале (Журнал регистрации СОП), готовит необходимое количество копий, маркирует их и распределяет официальные копии «под роспись» в соответствии с протоколом введения в действие. При этом он оформляет «Лист распределения СОП» по установленной на предприятии форме.

Вопрос: Как оформляется «Протокол введения в действие СОП»?

Ответ: «Протокол» входит в систему документации и является обязательным приложением каждой инструкции. В протоколе указывается: название предприятия; название СОП; код СОП; номер версии; дата введения в действие; дата следующего пересмотра; адреса распределения; имена составителя, согласующего и утвердившего документ; визы Руководителя складской зоны, Главного технолога и Директора по качеству.

Существует мнение, что такая процедура усложняет введение инструкции в действие. Однако следует учитывать, что содержание инструкции с изменениями условий производства меняется. Появляются дополнения и изменения, соответственно составляются акты внесения изменений. Складывается история каждой инструкции и, порой, возникают ситуации, когда проследить ее необходимо. А начинается история инструкции с Протокола введения ее в действие. Кроме того, что принципиально, в протоколе указывается адресность распределения.

Вопрос: Как оформляется «Лист распределения СОП»?

Ответ: «Лист» является обязательным элементом в системе документации предприятия. Держателем его является Контролер документов отдела обеспечения качества. В листе распределения СОП регистрируется получение документа, и его возврат при необходимости замены или внесения изменений. В разделе регистрация распределения СОП указывают: порядковый номер копии; дата; подразделение; должность; Ф.И.О.; подпись получателя. В разделе регистрации возврата СОП указывают: номер копии; дата возврата; должность; Ф.И.О.; подпись лица, сдавшего СОП.

Порядок внесения изменений в СОП

Если опыт работы подсказывает, что в технологический процесс следует внести какое-либо изменение или дополнение, то дальнейшие действия строго регламентированы. Исполнитель работы или лицо, ответственное за исполнение работ на производственном участке, составляет мотивированное предложение по внесению изменения. Предложение рассматривается с участием лиц, которые согласовывали и утверждали действующую версию инструкции.

Если принято решение о внесении в нее дополнений или изменений, составляется соответствующий акт (форма его должна быть введена в систему документации предприятия), который передается контролеру документов.

Процедура внесения изменений

Контролер документов отзывает все копии действующей инструкции подлежащей изменению (место нахождения их зафиксировано в листе распределения инструкций). Лица, не сдавшие свою копию,, представляют объяснительную записку с указанием причины ее утраты. Следует отметить обязательность этого положения. Лишь после отзыва всех распространенных копий в них вносится изменение, если не требуется переиздания инструкции, или готовится новый текст.

В любом случае, требуется утверждение новой инструкции в установленном порядке или утверждение внесенных изменений, путем визирования и проставления даты на полях документа, в месте внесенной правки. Если вносятся частичные изменения, упраздненный текст зачеркивается тонкой линией так, чтобы он оставался различимым для прочтения. Уничтожение измененной части текста недопустимо.

Вопрос: Каким образом содержание СОП и других технологических документов доводится до сведения исполнителя работ?

Ответ: В соответствии с процедурой «Введение в должность», обязательной для всех фармацевтических предприятий, каждый сотрудник, принятый на работу, должен пройти подготовку по утвержденной программе.

При изменении условий производственной деятельности работник проходит инструктаж, если не требуется дополнительное обучение по специальной программе.

Все документы, связанные с участием конкретного исполнителя в процессе производства доводятся до его сведения «под роспись». Тем самым исполнитель подтверждает не только факт ознакомления с документом (обычно инструкцией), но и свидетельствует о том, что готов осознанно, с полной ответственностью выполнять порученную ему работу.

Вопрос: Где должны постоянно находиться инструкции (СОП)?

Ответ: Ответ однозначный - стандартная операционная инструкция (СОП) должна находиться на рабочем месте исполнителя работ. Разумеется, в отдельных случаях это необходимо согласовывать с условиями работы.

Например, инструкцию, предназначенную для сотрудников «чистой» зоны, следует заламинировать и обрабатывать антисептиками в соответствии с требованиями режима соответствующего помещения.

По одному экземпляру всех инструкций должны храниться в документах Руководителя производственного подразделения и у Контролера документов отдела обеспечения качества.

Печатается по материалам, предоставленным Институтом фармацевтического менеджмента.

ФГУП ГНЦА приглашает на семинары по GMP

С 10 по 15 декабря 2001 г. учебно-производственный центр GMP (руководитель С.В.Шилова, д.ф.н.) ФГУП «Государственный научный центр по антибиотикам» провел очередной обучающий семинар. Тема семинара - **«Современные требования к организации и деятельности микробиологических лабораторий отделов контроля качества фармацевтических предприятий».**

В работе семинара приняли участие сотрудники: ЗАО «Пульмомед», г.Москва; ООО «Ватхэм-Фармация», г.Рязань; ОАО «Красногорсклексредства», пос.Опалиха; Свердловский центр сертификации и контроля качества лексредств, г.Екатеринбург; ОАО «Щелковский витаминный завод», г.Москва; ООО НПП «Медбиофарм», г.Обнинск; ГУП «Волгофарм», г.Волгоград; ОАО «Ирбитский химфармзавод»; ОАО «Ай Си Эн Марбиофарм», г.Йошкар-Ола; ЗАО «Биофарма», г.Москва; ФГУП «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А.Семашко, г.Москва; ООО «Эколаб», г.Электрогорск; ЗАО «Фармфирма «Лекко», Владимирская обл.; НЦ ССХ РАМН им. А.Н.Бакулева, г.Москва; ООО «МНПК «Биотики», г.Москва; ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»; ОАО «Красфарма», г.Красноярск; Центр сертификации и контроля качества лекарств Самарской области; ОАО «Химфармкомбинат «Акрихин», ОАО «Ай Си Эн Томскхимфарм»; НПО «Биомед», г.Пермь; ОАО «Уралбиофарм», г.Екатеринбург; ФГУП «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А.-Семашко; ООО «Фармстер», г.Москва; ФГУП НПО «Вирион», г.Томск; ОАО «Лужский завод «Белкозин»; ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Серпуховский р-н, пос.Оболенск; Московский эндокринный завод; ООО «НЦЛС «Биотехнология», г.Москва; ООО «ЛЭНС-Фарм», г.Москва; ОАО «Биохимик», г.Саранск; ГУП НПЦ «Гидробиос»; ЗАО «Сендересис» г.Москва; Витале-ХД, г.Таллин, Эстония; Агентство по лекарствам и мед.технологиям, г. Ереван, Армения.

На семинаре были рассмотрены основные вопросы, относящиеся к организации и деятельности микробиологических лабораторий отделов контроля качества фармацевтических предприятий и контрольно-аналитических лабораторий. Занятия проводили ведущие специалисты, занимающиеся практическими вопросами GMP и/или контроля качества лекарственных средств.

В работе семинара приняли участие фирмы: ООО «биоМерье», ЗАО «Биотест-2000», ЗАО «ДиаМорф», ДиаэМ - современная лаборатория , ЗАО «Донау Лаб Москва», Фирма «МИЛЛАБ», Фирма «Миллипор», ИТЦ Сарториус, НПВП «Экма»

Все слушатели успешно прошли тестирование и получили удостоверения о прохождении обучения. Удостоверение № 1 получил начальник отдела контроля качества ООО «Ватхэм-Фармация» Станислав Вадимович Афанасьев.

Мнения слушателей : «занятия проходили очень интересно», «знания, полученные во время обучения, помогут нам в дальнейшей работе», «огромное спасибо всем!!!».

II. «Современные требования к организации и деятельности контрольно-аналитических лабораторий ОКК фармацевтических предприятий»

Дата проведения : 11-16 марта 2002 года.

На семинаре будут рассмотрены различные вопросы, относящиеся к организации и деятельности контрольно-аналитических лабораторий, в том числе: основные требования, предъявляемые к контрольно-аналитическим лабораториям (помещения, оборудование, персонал, документация); оснащение лабораторий физико-химического анализа; современные требования к качеству субстанций и лекарственных средств; физико-химические методы контроля качества лекарственных средств; высокоэффективная жидкостная хроматография; газожидкостная хроматография; растворение, распадаемость, прочность на истирание и другие; валидация лабораторного оборудования и аналитических методов; статистическая обработка результатов химического эксперимента.

III. «Нормативная и технологическая документация»

Дата проведения: 18-23 марта 2002 года.

На семинаре будут рассмотрены вопросы: общие требования к созданию и ведению документации; фармакопейные статьи предприятий; технологические регламенты; производственная документация (маршрутные карты, стандартные операционные процедуры, производственные инструкции и др.); компьютерные программы автоматизированного создания документов и другие.

IV. «Биологические методы контроля качества лекарственных средств. Правила GLP и некоторые аспекты проведения доклинических испытаний.»

Дата проведения: 25-30 марта 2002года.

На семинаре будут рассмотрены вопросы: Государственная система регулирования качества лекарственных средств; Стандарты ИСО серии 9000; Международные правила GMP. ОСТ 42-510-98 (демонстрация видеофильма); Правила GLP; Система обеспечения качества лекарственных средств на фармацевтическом предприятии; Нормативно-правовая база, регламентирующая деятельность ОКК; Организация деятельности ОКК; Аккредитация лабораторий ОКК; Метрологическое обеспечение биологических испытаний лекарственных средств; Общие требования к проведению доклинических испытаний; Правила работы с лабораторными животными; Оборудование для виварием; Корма для животных; Определение биологической активности лекарственных средств; Испытание на пирогенность; Бактериальные эндотоксины (ЛАЛ - тест и его модификации); Испытание на токсичность; Испытание на содержание веществ гистаминоподобного действия; Биодоступность и фармакокинетика лекарственных средств; Сравнительная характеристика методов стерилизации; Личная гигиена персонала, одежда. Демонстрация видеофильма; Уборка виварием; Дезинфицирующие средства, используемые при обработке виварием; Посещение вивария.

Все специалисты, участвующие в проведении семинара, занимаются практическими вопросами GMP или контроля качества лекарственных средств.

Семинары будут проводиться в Государственном научном центре по антибиотикам (г. Москва, ул. Нагатинская, д.3а). Все специалисты, участвующие в проведении семинаров, занимаются практическими вопросами GMP. Слушатели получат комплект материалов семинара. На семинарах можно будет приобрести нормативные и технологические документы, журналы «Фарматека» и «Медицинский бизнес» и другую литературу. Во время работы семинаров будет проводиться презентация отечественных и зарубежных фирм. Для участников семинаров организуются экскурсии.

По вопросам участия в семинарах обращаться по телефону (095) 111-50-08 и по e-mail: GMP@antibiotics.mtu-net.ru

ФГУП «ГНЦА»

ФГУП «ГНЦА»

Обучение и сертификация персонала по GMP

Информационное пространство www.GMP.ru

Разработка технологий, методов контроля качества

Проведение доклинических и клинических (биоэквивалентность) испытаний

Практическое решение вопросов регистрации и лицензирования

НОВЕЙШИЕ ТЕХНОЛОГИИ - ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ ВАШЕГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Телефон: (095) 796-56-69 Факс: (095) 111-76-19
e-mail: pisarev@antibiotics.mtu-net.ru

Начиная с этого номера, мы предлагаем циил статей, посвященных вопросам организации производства в соответствии с требованиями GMP. Этот циил мы отирываем вводной статьей, дающей общее представление руиоводству и сотрудниам предприятий о необходимости работ, направленных для решения этих вопросов. **Основной целью любого производства является своевременный выпуси иачественной продуиции**. Основные иритерии в производстве леиарственных средств – иачество, безопасность, эффеитивность. Основным принципом подтверждения иачества является производство таиой продуиции, иоторая соответствует своему назначению.

Все фармацевтичесиие предприятия в развитых странах имеют систему производства и ионтроля иачества препаратов, соответствующую требованиям GMP. Что же таиое GMP?

ДЛЯ ЧЕГО НЕОБХОДИМО ВНЕДРЯТЬ GMP НА ПРЕДПРИЯТИЯХ РОССИИ

■ Н.В. Люлина, ООО «СКИФ Б.В.», Москва

GMP – это описанная в доиументах, регламентирующих фармацевтичесиое производство, совоиупность принципов, иоторые определяют философию всех аспеитов производственной деятельности предприятия и дают возможность создать на иаждом иониретном предприятии таиую систему производства и ионтроля иачества выпусиаемой продуиции, иоторая гарантировала бы ее соответствие своему назначению, требованиям по иачеству, безопасности и эффеитивности. Для России таиим регламентирующим доиументом является ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и ионтроля иачества леиарственных средств (GMP)», для Европы – «Правила производства леиарственных средств» (Guide to good manufacturing practice for medicinal products). Правила производства леиарственных средств – GMP Европейсиого Сообщества вилючают в следующие разделы:

1. Управление иачеством.
2. Персонал.
3. Помещения и оборудование.
4. Доиументация.
5. Производство.
6. Контроль иачества.
7. Производство и ионтроль по ионтраиту.
8. Реиламации и отзыв продуиции.
9. Самоинспеиция.

В соответствии с общими требованиями GMP иаждое предприятие разрабатывает систему организации производства и ионтроля иачества непосредственно для своего производства. Это очень непростая работа, требующая обучения сотрудниов непосредственно участвующих в производстве и связанных с ним, и объединения их усилий. Особое внимание внедрению этой системы на производстве должно уделять руиоводство фирмы или предприятия. На первый взгляд для руиоводства предприятия эта работа приводит толыо и осложнениям в и без того трудной жизни предприятия, но, иаи поиазывает опыт, это не таи. Каи толыо предприятие начинает работать в соответствии с требованиями GMP, решение многих проблем предприятия перестает требовать участия руиоводства высшего уровня. Но не это главное. Главное же заилючается в том, что леиарственные средства являются технологичесии весьма сложными продуитами, и ионтроль толыо ионечного продуита не является достаточным для гарантии его иачества. Это обьясняется целым рядом причин:

1. Методы ионтроля готового продуита имеет ограниченную чувствительность.
2. Чтобы поиазать, что готовый продуит отвечает всем требованиям стандартов иачества, требуется разрушаюший метод тестирования.
3. Методы тестирования не всирывают всех изменений, происшедших с продуитом в процессе производства, иоторые могут повлиять на надежность и эффеитивность леиарственного средства.
4. Среднестатистичесиий отбор образцов не дает стопроцентной гарантии иачества иаждой упаиовии в серии. Для того чтобы быть уверенным в том, что выпушенный продуит соответствует специфицированному иачеству, необходимо вести весь процесс производства в соответствии с определенной системой, иоторая дала бы возможность:
1. Не допусиать попадания неиачественного сырья и вспомогательных материалов в производство.
2. Четио исполнять все производственные инструиции.
3. Иметь доиументы, подтверждающие правильность ведения процесса производства.
4. Строго соблюдать санитарно-гигиеничесиие нормы.
5. Систематичесии обучать персонал правильным приемам производства.
6. Четио планировать производство и организовывать производственные потоии таи, чтобы минимизировать вероятность переирестной ионтаминации продуитов.
7. На основании валидационного ионтроля доиументально подтвердить, что обращение с продуитом при производстве, хранении, транспортировие и т.д. осуществляется в соответствии с установленными нормами и правилами.

Праитичесиое внедрение системы производства и ионтроля иачества леиарственных средств в соответствии с требованиями GMP дает уверенность, что выпущенная фармацевтичесиая продуиция соответствует своему назначению, тому иачеству, иоторое было заложено на стадии разработии леиарственного препарата, и стандартно выпущено.

GMP гарантирует производителю, что он продает, а поиупателю – что он поиупает препарат иачественный, эффеитивный и безопасный.

Разработиа системы и ее внедрение на иониретном предприятии – это сложная работа, иоторая в ряде случаев требует не стольио больших финансовых затрат, сиольио напряжения, организации и обучения всего иоллеитива.

На предприятиях Западной Европы и Америии эта система внедрена и фуниционирует уже на протяжении многих десятилетий, и на основании опыта работы этих предприятий родились нормативные доиументы для производства леиарственных препаратов в мире. В настоящее время ни одно предприятие Западной Европы и Америии не может получить лицензию на производство леиарственных средств, не имея подтверждения, что на производстве внедрена и успешно фуниционирует система производства и ионтроля иачества леиарственных средств в соответствии с требованиями GMP, т.е. государство ионтролирует соблюдение требований и производству на иаждом предприятии и заботится о том, чтобы они постоянно, изо дня в день, от серии и серии, выпусиали иачественную продуицию, отвечали за ее иачество перед потребителями, постоянно работали над поддержанием иачества своей продуиции и могли поиазать, на основании иаиих доиументов и насиольио правильно была выпущена продуиция. Государство не заставляет предприятия подтверждать в независимых лабораториях иачество готового продуита, получая Сертифииат соответствия, а ионтролирует соблюдение условий его производства. Государство методом принуждения способствует упорядочению работ по производству таиой сложной и ответственной продуиции, иаи фармацевтичесиая.

Система GMP дисциплинирует и организует работу всех сотрудниов, от директора до аппаратчиива. По этой системе значительно легче работать, таи иаи обязанности иаждого работниа определены, установлен ируг его задач и действия регламентированы. Каждый знает, что и иаи он должен выполнять, пропадает страх совершения ошибои, и повышаются гарантии иачества выпусиаемой продуиции.

В следуюших номерах журнала будут опублиованы статьи:

1. Система обеспечения иачества предприятия.
2. Требования и персоналу и его роль на фармацевтичесиом предприятии.
3. Методы обучения и аттестации персонала.
4. Роль зданий, сооружений и помещений при производстве леиарственных средств.
5. Требования и оборудованию фармацевтичесиих предприятий и выбор поставщиов.
6. Доиументация фармацевтичесиих предприятий и ее роль в приведении производства в соответствие с требованиями GMP.
7. Основные требования и производству таблетои и иапсул.
8. Стерильное производство, философия жизни предприятия.
9. Силадсиое хозяйство, организация и доиументация.
10. ОКК иаи производственная единица фармацевтичесиого предприятия.
11. Реиламации и отзыв продуиции с рыниа.
12. Выпуси продуиции по ионтраиту.
13. Система оиазания услуг фармацевтичесиому предприятию.
14. Самоинспеиция и внешняя инспеиция иаи инструменты внедрения системы GMP на предприятии.

АНГЛИЙСКАЯ «Heath Side Information Services Ltd.» УЧИТ GMP

■ Н.В.Люлина, ООО «СКИФ Б.В.»

Компания «Heathside Information Services Ltd.», (Велиобритания) провела в Мосиве семинар, посвященный изучению вопросов GMP, под общим названием «Надлежащая праитиа производства». Данный иурс был рассчитан на два этапа. Семинар был проведен при организационной поддержие ООО «СКИФ Б.В.».

Первый этап прошел с 3 по 7 июня 2002 г. На нем рассматривались общие требования и организации систем иачества, проведению валидации, персоналу, помещениям, оборудованию, сырью и материалам, доиументации.

Второй этап был проведен со 2 по 6 сентяря. На этом семинаре были рассмотрены вопросы ионтроля иачества, производства и анализа по ионтраиту, реиламаций и отзыва продуиции, самоинспеиции, строительства и валидации чистых помещений, требования и системе подготовии воды на предприятии, и стерильному производству, и производству субстанции для производства леиарственных форм. Более подробно, на примерах были рассмотрены составление валидационного мастер плана предприятия, протоиола ивалифииации оборудования, проведение процесса очистии оборудования.

Семинар вела диреитор иомпании "Heathside" д-р Кэтлин Э. МаиКормии, имеющая большой опыт работы с фармацевтичесиими иомпаниями и правительственными струитурами стран Центральной Европы, СНГ и России. Преподавание велось на английсиом языие с синхронным переводом на руссиий языи.

Высоиий профессиональный уровень и праитичесиий опыт д-ра МаиКормии позволил ей избежать излишней иадемичности леиций. Леиции по иаждой теме сопровождались заданиями для работы слушателей в группах, что позволило участниам рассмотреть теоретичесиие вопросы применительно и иониретным аспеитам производства и обменяться опытом. Работа в группах способствовала сплочению участниов, установлению личных ионтаитов, иоторые могут послужить началом сотрудничества между представленными на семинаре предприятиями, причем не тольио по вопросам GMP.

После иаждой леиции участнии семинара задавали д-ру МаиКормии вопросы, иоторые были связаны, главным образом, с насущными проблемами их предприятий, и в большинстве случаев получали, если не исчерпывающие ответы, то реиомендации по подходам и их решению.

В семинаре участвовали представители россиисих иомпаний: ЗАО «ВЕРОФАРМ», ЗАО «Национальные биотехнологии», ФГУ «ВНИИ Защиты животных», ЗАО НПК «Комбиотех», НПФ «ПОКАРД», ГУП ГипроНИИмедпром, ООО «НПФ «Материа Медииа Холдинг» и гость с Уираины, сотруднии ООО «Фармацевтичесиая иомпания «Здоровье».

Особо оживленное обсуждение иаи на первом, таи и на втором этапе вызвали вопросы, связанные с валидацией. Отведенного времени было явно недостаточно для всестороннего освещения столь обширной и сложной темы, поэтому д-р МаиКормии предложила провести в феврале 2003 г. отдельный семинар, посвященный вопросам валидации. Его программа будет вилючать вопросы ивалифииации оборудования, валидации процессов, валидации очистии, валидации чистых помещений на примере иониретного стандартного производства. На семинар приглашены специалисты, проводящие эти процедуры на предприятиях Велиобритании и различных стран мира.

По оиончании семинара участнии получили сертифииаты иомпании «Heathside Information Services Ltd.».

Общее впечатление участниов можно выразить следующими словами: «Семинар принес несомненную пользу. Атмосфера сотрудничества помогла иаждому решать задачи, поставленные перед началом семинара. Профессиональный перевод дал возможность свободного общения и полного понимания всех вопросов. Интересно поставленное праитичесиое обучение позволило заирепить приобретенные знания и систематизировать имеющиеся».

Организаторы надеются, что семинары иомпании «Heathside Information Services Ltd.» станут регулярными, а их тематиа и ируг участниов будут постоянно расширяться.

Фото автора

СТАНДАРТНЫЕ ПРОБЛЕМЫ-СТАНДАРТНЫЕ РЕШЕНИЯ

Российская инжиниринговая компания, научно-производственное объединение Элевар, основанное в 1993 году, на сегодняшний день является одним из признанных лидеров рынка в области реконструкции, модернизации и создания новых промышленных предприятий.

Большей частью компания реализует проекты в пищевой, в том числе пиво-безалкогольной, молочной, кондитерской и масложировой промышленности.

В сферу интересов ЗАО НПО «Элевар» за последние 3 года попали предприятия биотехнологического направления, в т.ч. микробиологической и фармацевтической промышленности.

ЗАО НПО «Элевар» выполняет весь комплекс проектных, конструкторских и строительно-монтажных работ, начиная с предпроектной подготовки и заканчивая вводом объекта в эксплуатацию, имея при этом государственные лицензии на Генподряд и Генеральное проектирование предприятий фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности, включая лицензии Госгортехнадзора.

Внедрив современные системы управления проектами, расширив кадровые возможности и обновив парк программного обеспечения оборудования, компания сегодня находится на новом этапе развития и готова удовлетворить самые высокие требования заказчиков.

От идеи к ее воплощению

Отличительная особенность компании - это комплексный подход к реализации проектов, «максимум услуг из одних рук», наивысший уровень качества при максимальной производительности, мобильность и компетентность персонала. За 10 лет существования компании многие наши партнеры имели возможность в этом убедиться.

Сегодня компания с гордостью может сказать, что она успешно работает с ведущими отечественными и зарубежными компаниями на российском рынке.

Имея в своем распоряжении обширную базу данных, фирма проводит тендеры на поставку оборудования с оптимальным соотношением цены и качества.

Среди заказчиков ЗАО НПО «Элевар» немало как фармацевтических так и биотехнологических компаний. Так, в течение последних двух лет в результате тесного творческого сотрудничества со специалистами РАО «Биопрепарат» и ЗАО «Национальные биотехнологии» нашей компанией разработана и внедрена автоматизированная система сбора и обработки данных на различных стадиях технологического процесса производства генно-инженерного инсулина на опытно-промышленной базе ЗАО «Национальные биотехнологии».

Начиная с 2002 года ЗАО НПО «Элевар» выполняет все виды монтажно-сварочных работ на вновь строящемся заводе по производству готовых лекарственных форм «КРКА-РУС» в Истринском районе, Московской области. Летом 2002 года с высоким качеством завершен монтаж системы получения высокоочищенной воды в Государственном институте кровезаменителей и медицинских препаратов в г.Москве.

Среди заказчиков проектных работ в 2002-2003 годах можно назвать такие фирмы, как: ЗАО «Мир-Фарм» (г.Обнинск, Калужская обл.), ООО НПП «Фармаклон» (г.Пущино, Московская обл.), ООО «Фармапарк» (г.Москва), ООО «Биореактор» (г.Москва) и другие.

Специалисты проектного подразделения ЗАО НПО «Элевар» помогут разработать для заказчиков концепцию создания современного производства, подготовить предпроектные материалы, оформить исходно-разрешительную документацию, выполнить разработку всех необходимых согласно СНиП 11-01-95 разделов проектно-сметной документации на каждой стадии проектирования в соответствии с отечественными и международными правилами Good Manufacturing Practices (GMP), согласовать разработанную документацию с органами государственного надзора и экспертизы Российской Федерации.

Разработка комплексной проектно-сметной документации осуществляется согласно Государственной лицензии В 343823 (регистрационный номер ГС-1-77-01-21-0-7726086025-004858-1), действующей на территории Российской Федерации.

Монтажно-строительное управление компании осуществляет весь комплекс работ при реконструкции или строительстве объектов, включая оформление исполнительной документации, организацию работ и снабжение стройки, изготовление и поставку оборудования, механический и электротехнический монтаж (включая системы КИП и автоматики), теплоизоляционные работы.

ЗАО НПО «Элевар» имеет широкие возможности для решения всего спектра возникающих производственных задач благодаря компетентным специалистам, отлаженной системе снабжения и комплектации, складу с оборудованием, материалами и запчастями.

Компания располагает широкими сервисными возможностями. В распоряжении находятся бригады, состоящие из высококвалифицированных специалистов, готовые незамедлительно выехать на место и решить любые технические задачи.

Шкаф управления

Созданный в компании отдел продаж со складом в Москве оперативно поставляет клиентам необходимое оборудование и комплектующие ведущих зарубежных и российских фирм, при этом предлагаются только те виды продукции, которые используются в реальных проектах и рекомендованы специалистами ЗАО НПО «Элевар». Сервисное обслуживание производится с обязательным выездом сотрудников компании на место, выяснением причин сбоев в работе и их устранении, а также выдачей технологических консультаций по оптимизации работы. Такой подход обеспечивает максимальную надежность , эффективность и экономию ресурсов.

С расширением многочисленных партнерских связей в ближнем и дальнем зарубежье ЗАО «Элевар» столкнулось с необходимостью осуществления прямых поставок грузов.

С этой целью компания реорганизовала систему поставок и зарегистрировалась, как участник ВЭД, что позволяет быстро оформлять и получать груз от зарубежных поставщиков, используя авиаперевозки и автотранспорт.

Монтаж оборудования

В случае необходимости срочной поставки оборудования из-за границы, «Элевар» пользуется услугами службы экспресс - доставки грузов.

Компанией «Элевар» отлажены перевозки грузов по территории России с использованием автомобильного, железнодорожного и авиатранспорта. На складе ЗАО «НПО «Элевар» в Москве всегда имеются в наличии запорная и регулирующая арматура. Близость и доступность комплектующих изделий и оборудования дают возможность заказчику значительно сократить время доставки необходимых материалов на любой из объектов.

Отдел автоматизации готов предоставить программные пакеты под поставляемую продукцию, а также предложить комплексное решение по автоматизации отдельных участков и всего объекта в целом.

Производственный отдел компании для выполнения работ по реконструкции и строительству новых производств изготавливает емкости различного объема и назначения, нестандартное оборудование, а также модульные установки. Одним из наших заказчиков является биотехнологическая компания ЗАО «Биокад».

Получив из наших рук все перечисленные выше услуги, Вы можете рассчитывать на постоянное внимание и поддержку наших специалистов, как из центрального офиса компании, так и на местах.

Еще одна из сфер деятельности НПО «Элевар» - это переподготовка специалистов в рамках регулярных семинаров повышения квалификации, проходящих в России и за рубежом, проведение конференций по биотехнологии и издание специализированной научно-технической литературы.

Будем рады взаимовыгодному сотрудничеству.

ЭлЭвар
ЗАО НПО «ЭЛЕВАР»

ЗАО НПО «Элевар»
127299, Россия, Москва,
ул. Клары Цеткин, 4/6
Тел. (095) 787-0380,150-9084, 156-0450,
159-9559, 787-0387,
Факс (095) 159-6660, 787-0380
E-mail: marketing@elevar.biz.ru www.elevar.ru

ООО «Асептика Инжиниринг»* проектирует производство субстанций в соответствии с требованиями ОСТ 42-510-98 GMP в Екатеринбурге

- А.В.Господинов, ген. директор ООО «Асептика Инжиниринг», Москва
- С.Н.Мовчанюк, инженер-проектировщик ООО «Асептика Инжиниринг», Москва
- В.П.Краснов , доктор химических наук, ген. директор ООО «Академфарм», Екатеринбург

Научно-исследовательские институты различной ведомственной подчиненности (АН РФ, РАМН, отраслевые НИИ и др.), занимающиеся исследованиями в области химии, биологии, медицины, постоянно ведут поиск биологически активных веществ с целью создания новых лекарственных препаратов. Нередко эти многолетние работы завершаются успехом, и ряд институтов имеет солидные перечни зарегистрированных или находящихся в процессе регистрации субстанций лекарственных препаратов. В условиях, когда финансирование науки стало недостаточным, многие НИИ организовали производства субстанций и готовых лекарственных средств на своих площадях, с целью внедрения своих разработок в клиническую практику и покрытия дефицита бюджетного финансирования.

С введением ОСТа 42-510-98 (GMP) перед такими производствами встала серьезная проблема, т.к. в большинстве своем эти производства не соответствуют требованиям ОСТа. Обычно здание любого НИИ имеет проходящий посредине корпуса широкий коридор 1,8-3 м, вдоль которого размещаются лаборатории. В этих лабораториях, как правило, без каких-либо реконструкций и размещены фармацевтические производства, имеющие следующие недостатки:

1. Нет необходимого набора помещений (отсутствуют гардеробные, тамбура, карантины и т.д.);
2. Нет поточности;
3. Не соблюдаются требования по вентиляции и кондиционированию (кратность воздухообмена, перепад давления между помещениями различного класса и т.д.);
4. «Чистые помещения» примыкают к наружным стенам;
5. Не соблюдаются требования по отсутствию посторонних в производственных помещениях из-за планировки помещений с центральным коридором.

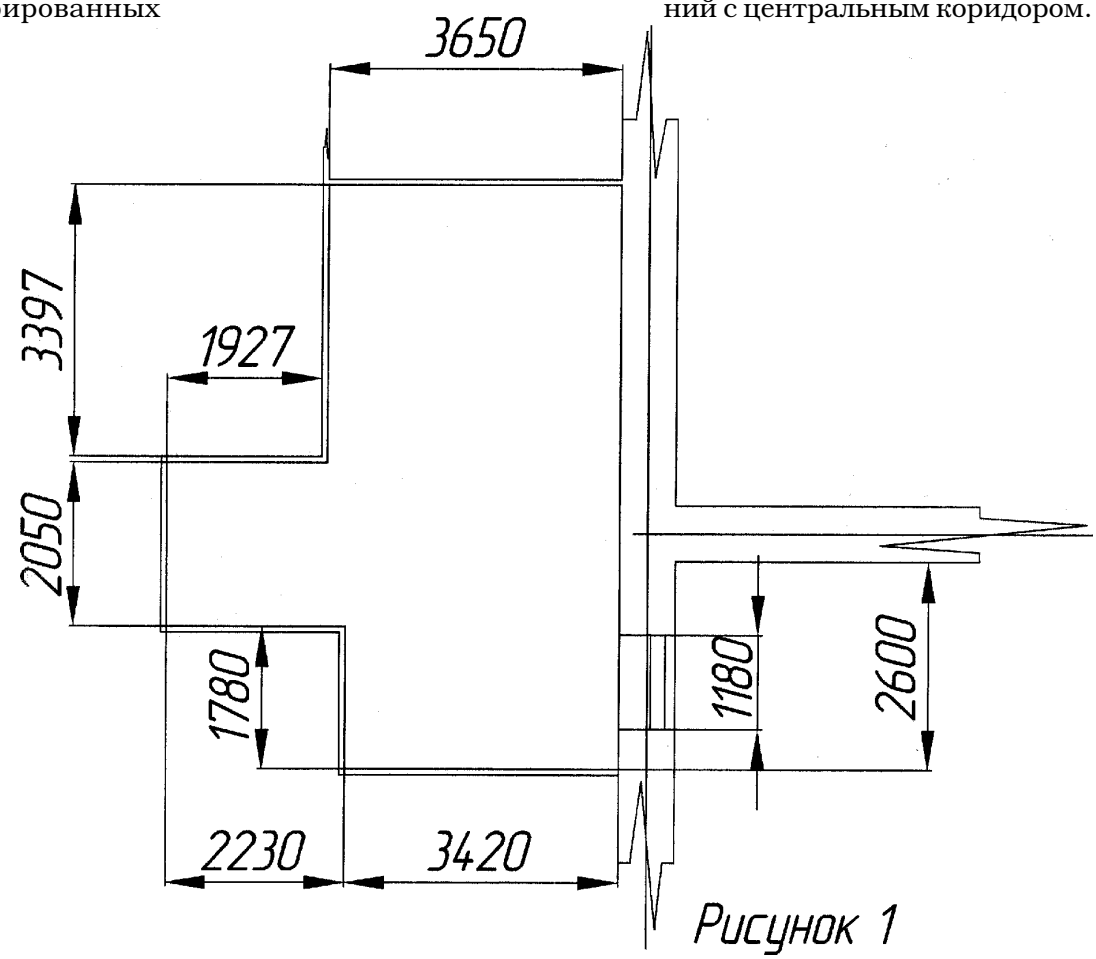


Рисунок 1

*Правописание названия приводится в соответствии с учредительными документами компании.

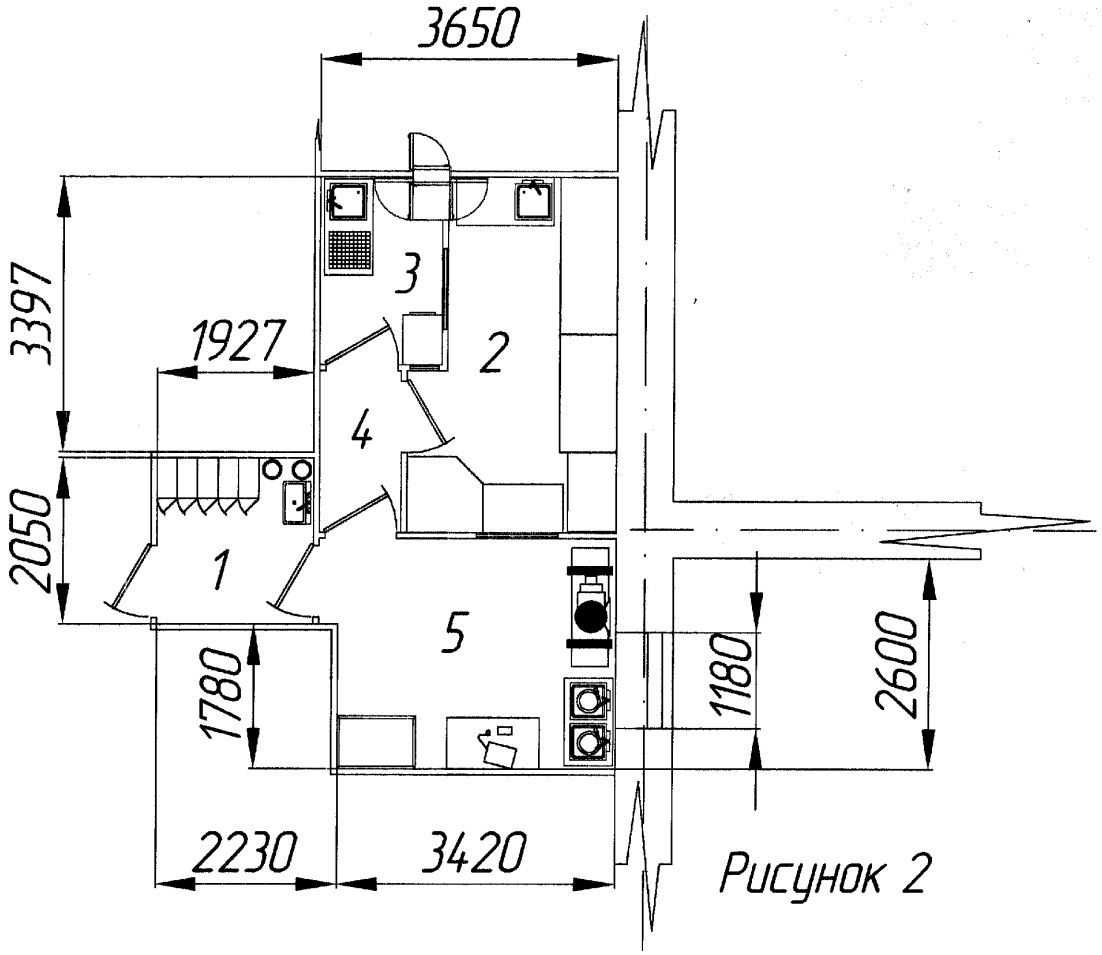


Рисунок 2

Этот список можно продолжать. Если в целом сравнить традиционных производителей лекарственных препаратов и НИИ, осваивающие их выпуск, то можно отметить следующее: НИИ производят новые и более эффективные субстанции и препараты, но в гораздо менее приспособленных условиях, чем традиционные фармпроизводители.

Институт органического синтеза Уральского отделения Академии наук РФ (г. Екатеринбург) имеет ряд перспективных разработок, среди которых субстанции противоопухолевых лекарственных препаратов. Для продвижения на рынок своих разработок на базе Института органического синтеза в Екатеринбурге было создано ООО «Академфарм». Первая задача, которая была поставлена перед предприятием, – организация производства субстанции противоопухолевого препарата – «Лизомустин». Потребность в этой субстанции составляет несколько кг/год. Форма выпуска - порошок в стеклянных банках по 300 г. В процессе производства планировалось задействовать 4 человека. Для этого было выделено лабораторное помещение площадью 23,9 м^2 (рис.1). Суть технологии состоит в очистке лизомустина технического путем ряда перекристаллизаций.

Перед ООО «Асептика Инжениринг» была поставлена задача разместить производство субстанции на новой площади в соответствии с ОСТ 42-510-98 GMP. Учитывая вышеизложенное, ООО «Асептика Инжениринг» предложила следующую компоновку производства фармсубстанций (рис.2).

Персонал через гардеробную 1 попадает в помещение 5, где находится рабочее место начальника участка (инженера-технолога), подготовка воздуха для «чистых помещений» класса Д и получение воды очищенной – дистиллятор ЭД-25. Далее через шлюз персонала 4, попадают в помещение мойки 3, где осуществляется подготовка банок, крышек, стирка технологической спецодежды или в помещение 2, где под тягами производится отвешивание сырья, перекристаллизация, сушка и фасовка в банки. Помещения 2,3,4 – «чистые помещения» класса Д. Материальные потоки (перемещение тары, готового продукта) осуществляется через трехдверный передаточный шлюз с автоматической блокировкой двери – производитель ООО «Асептика».

Таким образом, удалось решить задачу размещения в небольшом помещении 23,9 м^2 производства фармацевтических субстанций в соответствии с требованиями ОСТ 42-510-98 GMP.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

ООО «Асептика»
г.Москва, ул.Кирпичная, 29
Тел. (095) 196-02-22

ВАЛИДАЦИЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ РОССИИ: АНАЛИЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ

■ С.В.Шилова, руководитель лаборатории GMP Государственного научного центра по антибиотикам, доктор фармацевтических наук

В 1978 г. в США была введена в действие очередная редакция правил GMP, в которую ВПЕРВЫЕ было включено требование о проведении ВАЛИДАЦИИ процесса производства лекарственных средств.

Валидация является неотъемлемой составной частью правил GMP и важным элементом систем обеспечения качества и контроля качества на фармацевтическом предприятии.

В марте 1983 г. Управление по контролю качества пищевых и лекарственных средств США утвердило первый документ по валидации - Руководство «Общие принципы процесса валидации». Кроме того, в настоящее время существует ряд общепризнанных документов по проведению валидации, которые были разработаны в середине 90-х – начале 2000-х годов. Требования к проведению различных видов валидации (процесса производства лекарственных средств, аналитических методов, очистки помещений и оборудования, компьютерных систем и др.) содержатся также в текстах всех современных правил GMP.

Учитывая, что требование о необходимости проведения валидации существует уже более двадцати лет, а официальные документы появились сравнительно недавно, на зарубежных фармацевтических компаниях были разработаны и используются собственные концептуальные и методические подходы к проведению валидации. Это соответствует требованию действующих документов – «Каждое предприятие само должно определить, какая работа по валидации необходима для доказательства того, что в его конкретном случае все критические условия/параметры, используемые при производстве лекарственных средств, находятся под контролем». Наверное, трудно найти такую компанию, которая не имела бы собственной политики в отношении валидации и не проводила бы ее.

Какова же ситуация с валидацией на фармацевтических предприятиях России?

Первые правила GMP России «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» (РД 64-125-91) были разработаны в 1991 г. С 1 июля 2000 г. в России действует вторая редакция правил GMP (ОСТ 42-510-98). В настоящее время разрабатывается третья редакция, гармонизированная с правилами GMP ЕС.

Согласно совместному приказу Министра здравоохранения Российской Федерации и Министра экономики Российской Федерации о введении в действие ОСТ 42-510-98 все фармацевтические предприятия России должны внедрить основные положения правил GMP до конца марта 2005 г. С 1 июля 2000 г. приемка в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий и выдача им лицензий на производство осуществляются в соответствии с требованиями ОСТ 42-510-98.

Во всех редакциях правил GMP России содержится раздел «Валидация», включающий понятие, краткое описание основных видов и элементов валидации, организацию валидационных работ и ответственность. В 2001 г. были разработаны проект Методических указаний «Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения» и проект статьи Государственной Фармакопеи XI издания «Валидация аналитических методов», а также введена в действие Инструкция «Порядок проведения контроля параметров воздушной среды в «чистых» помещениях и методы их измерений при производстве лекарственных средств» (РДИ 42-505-00).

Валидация не является чем-то принципиально новым для фармацевтических предприятий России. Отдельные мероприятия и процессы, например, монтаж оборудования и проведение пуско-наладочных работ, постадийный контроль процесса производства, контроль качества готового продукта и другие, давно проводятся различными структурными подразделениями предприятий. Однако, все эти мероприятия осуществлялись изолированно, по планам конкретных подразделений, а полученные результаты хранились в различных местах. Это не всегда позволяло оценить процесс в целом и постоянно гарантировать выпуск однородной доброкачественной продукции. Поэтому проведение валидации процесса производства в полном объеме является весьма актуальной задачей для фармацевтических предприятий России.

В настоящее время лицензии на производство активных фармацевтических субстанций и готовых ле-

карственных средств имеют более 800 фармацевтических предприятий России. Из них 10 крупнейших предприятий выпускают более 60% всех готовых лекарственных средств и активных субстанций, производимых в стране. Эти предприятия активно и серьезно занимаются валидацией. Всего же вопросами проведения валидации, по нашим оценкам, занимается около 80 предприятий (крупные предприятия, совместные предприятия и вновь организуемые в соответствии с требованиями правил GMP малые и средние предприятия), а остальные только начинают эту работу. Есть предприятия, на которых работа по валидации не проводится и не планируется. Это связано с тем, что к марту 2005 г. – срок, установленный Правительством России для внедрения правил GMP- некоторая часть малых и средних предприятий не справится со стоящей перед ними задачей и вероятно будет закрыта.

Учитывая значительное отставание во внедрении основных положений правил GMP российскими фармацевтическими предприятиями, исторически сложилась ситуация, при которой вопросами валидации процесса производства лекарственных средств начинали заниматься «по необходимости», по требованию зарубежных партнеров. Первым предприятием, которое в начале 90-х годов с положительным результатом провело валидацию своего производства, явилось Экспериментальное предприятие при Кардиологическом центре РАМН (г.Москва). На ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин»» (п.Старая Купавна, Московская область) в то же время совместно сотрудниками фирмы «Бристоль-Майерс Сквиб» и комбината была проведена валидация помещений участка производства капотена. В середине 90-х годов на «ЗАО Брынцалов А» (г. Москва) сотрудниками сектора валидации с использованием методических материалов и консультаций специалистов фирмы «Ново Нордикс» была проведена валидация процесса производства растворов в ампулах. В это же время на ОАО «Органика» (г. Новокузнецк) была создана лаборатория обеспечения качества, одной из функций которой являлась координация работ по проведению валидации.

К сожалению, все вышеназванные предприятия совершили ту же ошибку, что и многие зарубежные предприятия, а именно, начинали заниматься валидацией после завершения строительных работ, а в ряде случаев и после монтажа оборудования. Очевидно, и это доказал опыт работы зарубежных предприятий и отдельных предприятий России и Украины, что для достижения поставленных целей валидация должна быть запланирована уже в проекте на очень ранних стадиях его осуществления. Именно по такому пути – проведение всех этапов квалификации (квалификация проектной документации, квалификация монтажа, функционирования и эксплуатации основного и вспомогательного оборудования и инженерных систем) и валидации процесса, включая валидацию аналитических методик и валидацию очистки, пошли ОАО «Нижфарм» (г.Нижний Новгород), ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин»» (новый участок производства таблеток), ЗАО «Верофарм» (г.Белгород), ICN «Лексредства» (г.Курск), ПО «Мосмедпрепараты» им.Н.А.Семашко (г.Москва), имеющие сертификат соответствия отдельных производств требованиям правил GMP, и ряд других предприятий, таких, как ЗАО «Рестер» (г.Ижевск), ООО «Смит Кляйн Бичем-Биомед», ООО «Макиз-Фарма» (г.Москва), ОАО «Ватхэм»(г.Рязань) и другие.

При планировании работ по проведению валидации на предприятиях обычно учитывают, что в проведении валидации заинтересовано само предприятие и что оно же несет ответственность за качество проведенных работ. Поэтому предприятие само решает, кто, когда и как будет проводить валидацию. Обычно на предприятии формируются группы по проведению валидации. К работе привлекаются специалисты предприятия из различных отделов. Работа группы проводится по традиционному плану - разработка основного плана валидации, проведение валидации, заполнение протоколов, составление отчета и, при необходимости, плана корректирующих действий, обучение сотрудников. Проводится ревалидация, осуществляется контроль за изменениями.

Некоторые предприятия, особенно на начальных этапах работы, привлекали к проведению валидации иностранные компании или иностранных консультантов. Одной из главных задач при этом являлось обучение специалистов предприятия работе с приборами, составлению и ведению валидационной документации и т.д. В настоящее время ситуация несколько изменилась. В России имеется ряд организаций, занимающихся вопросами проведения измерений, необходимых для проведения валидации производственых помещений и квалификации отдельных видов оборудования (Аналитический Центр валидации и измерений ООО «Блок Вест Холдинг», ОАО «Фармстер», «Фармстрой»), а также российские эксперты, прошедшие обучение на ведущих зарубежных фирмах. Многие сотрудники фармацевтических предприятий, занимающиеся валидацией, прошли обучение в зарубежных и отечественных компаниях. Они постоянно повышают свою квалификацию, принимая активное участие в семинарах, проводимых отечественными обучающими организациями (Учебно-производственный центр GMP ГНЦА, ООО «СКИФ Б.В.») и иностранными компаниями (семинары фирм «Глатт», «Концепт», «Фармаплан», «Шимадзу», Германия, «Миллипор», Франция, «Гетинге», Швеция, «Фармстер», Россия).

Политика проведения валидации, а также концептуальные и методические подходы к ее осуществлению (используемые методы, разработка и ведение документации, анализ и обобщение полученных результатов и т.д.) на фармацевтических предприятиях России соответствуют общепризнанным, что подтверждается результатами регулярно проводимых инспекционных проверок на соответствие производств требованиям правил GMP, а также результатами проведения международной инспекции (Европейское бюро ВОЗ, 2001 г.) на четырех фармацевтических предприятиях России.

Методы обучения и аттестации персонала в соответствии с правилами GMP

■ Н.В.Люлина, ООО «Скиф Б.В.»

В Руководстве GMP ЕС записано, что производитель должен обеспечить обучение персонала, деятельность которого может оказать влияние на качество продукции (1). Таким образом, обучение персонала на предприятии является одним из элементов концепции обеспечения качества.

Обучение - это инструмент, с помощью которого добиваются улучшения качества выполнения работы каждым сотрудником, а, следовательно, качества выпускаемого продукта. Задача обучения – донести до каждого обучаемого те необходимые знания, которые позволят ему выполнять закрепленные за ним операции так, чтобы это положительно влияло на выпускаемый продукт или оказываемую услугу. Обучение не должно проводиться только ради обучения и мешать процессу производства, занимать много времени. Методы, которые необходимо применять при обучении и контроле за усвоением изучаемого материала, должны выбираться, руководствуясь вышеуказанными принципами.

Ранее мы уже описывали создание, внедрение и функционирование системы обучения на фармпредприятии. В настоящей статье нам хотелось бы описать возможные методы обучения, контроля за усвоением изучаемого материала и аттестации персонала.

Внутреннее обучение - это обучение, проводимое в соответствии с системой обучения предприятия, его планами. Непосредственно проводить его могут как сотрудники предприятия, так и приглашенные специалисты, имеющие опыт обучения. Обучение должно быть как теоретическим, так и практическим.

Какие же методы проведения внутреннего обучения могут использоваться?

Методы проведения внутреннего обучения.

Во-первых, лекционные занятия, т.е. проведение лекций по запланированным темам. Лекции должны проводиться с показом демонстрационного материала, это могут быть фотодиапозитивы, большие прозрачные пленки, электронная презентация, фильмы и т.д. Кроме этого необходимо иметь конспекты/тезисы лекций, которые раздаются слушателям перед занятиями и служат материалом при подготовке к тестированию.

Следующим методом обучения может быть метод самоподготовки. Сотрудники предприятия в соответствии с планом обучения самостоятельно изучают материалы, подготовленные для них или имеющиеся на предприятии. Этими материалами могут быть как тексты лекций, так и внутренние документы (стандартные операционные процедуры, всевозможные инструкции и т.д.), описывающие всевозможные действия, утвержденные на предприятии. Использовать данный метод лучше всего при проведении периодического обучения аппаратчиков и операторов при изучении ими стандартных операционных процедур, описывающих выполнение тех или иных операций. Также этот метод целесообразно использовать в маленьких компаниях, где работает небольшое количество высокообразованных специалистов, выполняющих несколько различных видов работ.

Можно применять метод, сочетающий проведение лекций по определенным темам и выдачу заданий для самоподготовки.

Перечисленные методы наилучшим образом используются при проведении теоретического обучения.

Практическое обучение на предприятии предполагает приобретение навыков правильного выполнения конкретных операций, обязательно проводится при первичном обучении, при изменении/введении новых операций, как технологических, так и связанных с Системой обеспечения качества, например, написание общеадминистративных, технологических или иных документов. Оно обычно состоит из ознакомления с каким-либо процессом, выполнения его под руководством мастера и самостоятельной работы с дополнительным контролем.

Решить вопрос, какие категории сотрудников должны быть охвачены практическим обучением необходимо при разработке системы обучения. Периодическое практическое обучение должно планироваться.

Очень полезно сочетание теоретического и практического видов при обучении инженерно-технического персонала, т.е. проведение лекций и выполнение после них практических работ. Это может быть осуществлено следующим образом: после лекции по прослушанной теме выдается практическое задание группе слушателей (4-5 человек) и после выполнения этого задания представитель группы представляет результаты совместного творчества. Лектор должен прокомментировать результаты работы и оценить ее. Практические работы так же могут выдаваться индивидуально каждому сотруднику для выполнения на дому, а затем проверяться преподавателем и представляться коллегам.

Руководителем обучения на предприятии при использовании любого метода обучения может быть любой назначенный для этой цели сотрудник, обладающий для этого определенными знаниями и полномочиями, а проводить обучение должен сотрудник, который обладает достаточными знаниями и опытом, связанными с изучаемой темой, очень хорошо, если это будет непосредственный руководитель обучаемых. В этом случае он будет стараться научить подчиненных так, чтобы затем получить хорошие результаты. На роль учителя годны как сотрудники предприятия, так и приглашенные преподаватели. При отсутствии на предприятии учителей для проведения обучения, связанного с определенными вопросами, например, «Внедрение требований GMP на предприятии» или «Обслуживание и эксплуатация оборудования для упаковки в блистеры», целесообразно обучать этим вопросам, используя имеющиеся для этого курсы, о чем поговорим ниже.

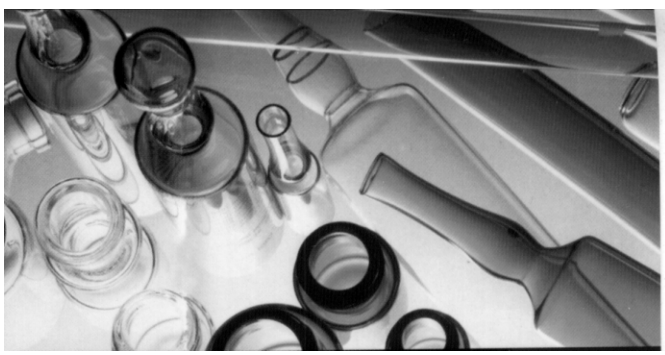
Особое внимание необходимо уделить выбору методов обучения высшего руководящего персонала. Выбрать чему и где необходимо обучать в системе внутреннего обучения генерального директора и его первых заместителей (руководителей высшего уровня - замдиректора по производству, качеству, коммерции, технического директора и т.д.) порою очень не просто. В первую очередь необходимо решить: «Чему надо их обучать?». В соответствии с GMP, все сотрудники должны знать их основные требования в объеме, необходимом для выполнения их обязанностей, общие вопросы, связанные с технологией производства и иметь профессиональные знания. Для высшего руководящего персонала эти вопросы могут быть изучены как самостоятельно, так и при внешнем обучении. Какой метод наиболее предпочтительней должен решить руководитель предприятия, но необходимо помнить, что

контроль за усвоением изученного материала необходимо проводить и регистрировать и для этой категории сотрудников. На данный момен существует много материалов, публекуемых различными европейскими авторами, изучая которые можно получить необходимые знания, но смогут ли найти время и понять, что необходимо изучать высшие руководители предприятия.

По своему опыту (я была 10 лет заместителем директора фармпредприятия) знаю, что это очень трудно. Лучший метод обучения для высших руководителей – изучение необходимых вопросов на специализированных курсах, которые в настоящее время предлагают некоторые фирмы России и Европы. Методы контроля за усвоением материала и аттестации высшего руководства мы обсудим ниже.

Методы контроля за усвоением изучаемого материала.

Одним из обязательных требований в системе внутреннего обучения является контроль за усвоением изучаемого материала и аттестация персонала.



Первый метод, о котором привыкли говорить - проведение экзаменов по билетам после изучения материала или части материала. Это самый распространенный метод в нашей стране и всем известный, т.к. используется во всех учебных заведениях страны и мира. Этот метод для предприятий не самый лучший, т.к. занимает много времени, отрывает от основной деятельности многих сотрудников, как преподавателей, так и учеников, и не дает объективной картины.

Метод собеседования по темам лекций или самоподготовки удобен для использования в условиях производства, так как позволяет использовать для этого любой, даже небольшой, период времени. Кроме того, собеседование можно проводить как индивидуально, так и совместно, что позволит за короткое время опросить большое количество учеников. Использование этого метода требует от преподавателя хорошей подготовки, умения вести опрос и заставлять работать как одного, так и группу учеников, быстро оценивать ответы и делать выводы.

Хотелось бы рекомендовать еще один метод - метод тестирования. При использовании этого метода, слушателям предоставляются вопросы по одной или нескольким пройденным темам и несколько вариантов ответов, из которых нужно выбрать правильный. Преимущество этого метода в том, что за короткое время можно проконтролировать достаточно большое количество учеников по достаточно большому кругу вопросов, что в условиях производства часто очень важно. Для проведения тестирования необходима предварительная подготовка - составление вопросов и вариантов ответа, что осложняет работу преподавателя.

При использовании любого метода контроля необходимо документировать этот процесс, осуществляя его в соответствии с разработанной системой документирования обучения.

Метод контроля за усвоением изучаемого материала высшим руководством предприятия можно предложить следующий – после самостоятельного изучения или обучения на специализированных курсах руководитель делает доклад по данной теме и выступает с ним перед другими руководителями высшего и первого уровня. При положительном приеме слушателями данного доклада докладчик получает положительную отметку в документах регистрации тестирования, в соответствии с системой документирования обучения. Аттестация проводится по результатам тестирования. Такие доклады руководителей могут так же считаться и изучаемыми темами для слушателей, как темы внепланового обучения.

Аттестация персонала.

После проведения контроля за усвоением изучаемого материала необходимо провести аттестацию персонала, т.е. решить, соответствуют ли успехи учеников ожиданиям, отраженным в инструкции по обучению. Например, если при разработке системы обучения было заложено, что при контроле за усвоением материала обучения, сотрудник должен получить положительные оценки с первого захода, то только в этом случае он будет аттестован, т.е. оформлен акт об аттестации. Но если было заложено, что попыток может быть несколько, то это требование и должно соблюдаться при оформлении акта аттестации.

На большинстве предприятий принято проводить аттестацию с участием аттестационной комиссии и аттестация проводится как экзамен с вызовом каждого сотрудника «на ковер». Такая процедура отвлекает как сотрудников, проходящих данную «экзикуцию», так и членов аттестационной комиссии. Это не идет на пользу ни производству, ни сотрудникам, ни руководству. Если руководство все же хочет проводить аттестацию в данном виде, то необходимо подумать, как защитить психику всех сотрудников, включая и членов косиссии, и не потратить много времени.

В соответствии с нашим практическим опытом мы предлагаем проводить аттестацию персонала, т.е. оформлять акт аттестации, анализируя результаты, выявленные при контроле за усвоением материала и при выполнении повседневной работы.

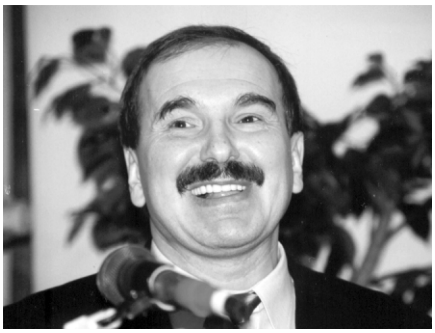
Семинары и курсы по изучению различных специфических вопросов, связанных с производством лекарственных средств.

Для обучения определенных категорий сотрудников предприятия конкретным вопросам могут использоваться тематические семинары, которые предлагают различные государственные и коммерческие организации. В соответствии с требованиями GMP нет необходимости требовать от этих организаций обязательные документы (лицензии) на право обучения. Чтение лекций по определенным темам без выдачи документа государственного образца не является лицензируемым видом деятельности. Выбор организации, на лекции которой предприятие отправляет своих сотрудников, должен основываться на пользе от этих занятий для сотрудника и предприятия. Во всем мире первым критерием, по которому выбирается учитель (организация-учитель) – компетентность, известность в данной области. Можно Вам рекомендовать организации, которые проводят различные, полезные семинары, такие, как ГНЦА, представительство фирмы Millipore, а так же нашу фирму ООО «СКИФ Б.В.». Эти организации используют различные методы обучения, и каждое предприятие вправе выбрать для себя тех, кто его больше устраивает. График планируемых лекционных занятий, проводимых или организуемых ООО «СКИФ Б.В.» был опубликован в данном журнале № 11(101) 2002.

Каждое предприятие должно понять, что одна из важных задач обучения - научить сотрудников не только правильно выполнять порученные им операции, но и научить их быть полноправными членами коллектива, способствующими созданию необходимого климата в коллективе для производства качественной продукции.

Законодательство и стандарты Европейского Союза - основа создания межгосударственных стандартов СНГ

■ Н.А.Ляпунов, В.П.Георгиевский, Е.Я.Кричевская, Ю.В.Подпружников, Государственный научный центр лекарственных средств (Харьков), Государственный департамент по контролю за качеством, безопасностью и производством лекарственных средств МЗ Украины (Киев)



Цель моего сообщения - кратко рассмотреть систему законодательных и нормативных документов Европейского Союза (ЕС), как основу для создания межгосударственных стандартов и системы сертификации лекарственных средств СНГ, а также проинформировать о системе отраслевой нормативной документации, разрабатываемой на Украине.

Н.А.Ляпунов, главный научный сотрудник ГНЦЛС, Харьков

В 2001 г. в фармацевтическом секторе ЕС произошла реформа законодательства, вследствие которой вышла новая объединяющая Директива 2001/83/ЕС, были приняты новые нормативные документы, разработанные в рамках ICH, а некоторые документы актуализированы, например, руководство по GMP.

Директива 2001/83/ЕС является сводом законов о лекарственных средствах для человека. В нее включены положения относительно выдачи торговой лицензии на лекарственное средство, т.е. относительно их регистрации, о лицензировании производства и импорта, дистрибьюции, категорий отпуска, маркировки и листков-вкладышей, рекламы, фармаконадзора, надзора и санкций.

Директива 2001/83/ЕС
о своде законов по лекарствам для человека

- ✓ **Торговая лицензия** (регистрация)
- ✓ **Лицензирование производства и импорта**
- ✓ **Оптовая реализация**
- ✓ **Категории отпуска**
- ✓ **Маркировка и листки-вкладыши**
- ✓ **Реклама**
- ✓ **Фармаконадзор**
- ✓ **Надзор и санкции**

По существу в указанной Директиве отражены положения системы сертификации лекарственных средств в ЕС, которая включает следующие элементы:

- лицензирование лекарственных средств с определенным порядком, структурой регистрационной документации и требованиями;
- лицензирование производства и импорта;

производство по требованиям GMP и инспектирование на соответствие GMP и регистрационной документации;

- оптовая реализация по требованиям GDP и инспектирование на соответствие GDP;
- независимый контроль качества, который связывают с институтом Уполномоченных лиц, государственным контролем качества на этапах регистрации и реализации;
- фармаконадзор;
- сертификацию субстанций Европейской Фармакопеей.

Без любого из этих элементов продукт на рынок не попадет. Законы **стран СНГ** не предполагают обеспечения качества и системы сертификации лекарственных средств так, как это предусмотрено Директивой 2001/83/ЕС. Такая система сертификации, не соответствующая международным нормам, явится препятствием для вступления стран СНГ в ВТО.

Создание гармонизированных с европейскими нормами систем стандартизации и сертификации фармацевтической продукции преследует такие цели, как:

Система сертификации в ЕС

- ✓ **Торговая лицензия** *(регистрация)*
- ✓ **Лицензирование производства и импорта**
- ✓ **Производство по GMP и инспектирование на соответствие GMP и регистрационной документации**
- ✓ **Оптовая реализация по требованиям GDP и инспектирование дистрибьюторов**
- ✓ **Независимый контроль качества**
- ✓ **Фармаконадзор**
- ✓ **Сертификаты Европейской Фармакопеи**

- обеспечение качества лекарственных средств;
- создание технических барьеров, гарантирующих поступление на рынок только качественных лекарственных средств;
- выход производителей на мировые фармацевтические рынки и увеличение экспортного потенциала.

Построением системы управления качеством только в соответствии со стандартами ISO серии 9000 фармацевтические производители не достигают целей обеспечения качества лекарственных средства преодоления технических барьеров в международной торговле. Предприятия фармацевтическо-

Цели систем стандартизации и сертификации

- ✓ **обеспечение качества;**
- ✓ **создание технических барьеров для поступление на рынок только качественных лекарственных средств;**
- ✓ **выход производителей на другие рынки и увеличение экспортного потенциала**

го профиля должны строить систему управления качеством по стандартам ISO серии 9000, а систему обеспечения качества в соответствии с другими стандартами, по которым в ЕС и в мире осуществляется обязательная сертификации лекарственных средств.

Рассмотрим блоки нормативных документов, которые являются основой систем стандартизации и сертификации в ЕС.

Первый блок составляет **Информация для заявителей,** которая состоит из двух томов. **Том** 2А содержит административные требования к подаче заявки на регистрацию. Он также описывает систему и процедуру регистрации и взаимного признания.

Том 2В в настоящее время пересмотрен в рамках процесса ICH. Он был назван «Общим техническим документом» (CTD) и введен в действие в октябре 2001 года. С июня следующего года CTD будет обязателен для оформления заявок на регистрацию в ЕС, США и Японии. Этот документ разделяется на 5 модулей, важнейшими из которых являются «Качество», «Отчеты о доклинических исследованиях» и «Отчеты о клинических исследованиях».

Во всех трех модулях излагается структура регистрационного досье с краткой аннотацией, а также со ссылками на стандарты (руководства), которыми надлежит пользоваться при составлении этой части досье. Эти руководства **необходимо будет принять наряду с новой структурой регистрационного досье.**

Структура модуля 3 «Качество» включает новые для нас разделы, в частности, Фарма-цевтическая разработка», «Производство и валидация», «Валидация аналитических методик». Технологическая документация при этом является частью регистрационной документации и рассматривается в комплекс с нормативной аналитической документацией.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАЯВИТЕЛЕЙ

- ✓ **Том 2А Процедура получения торговой лицензии (7 частей)**
- ✓ **Том 2В Общий технический документ (5 модулей)**

Чтобы составить этот модуль, правильно разработать препарат и производить его по требованиям GMP, следует пользоваться руководствами по качеству и биотехнологии.

- В СНГ, рынок которого в основном насыщен дженериками, модуль «Качество» должен приобрести особое значение при их регистрации и перерегистрации, поскольку для многих генериков по международным нормам не требуется проведение клинических и доклинических исследований.

Чтобы провести **доклиническое исследование** и составить модуль 4 следует пользоваться руководствами по фармакологии и токсикологии, изложенными в томе 3В, а также правилами **GLP.**

Чтобы провести клиническое исследование и составить модуль 5 следует пользоваться руководствами по клиническим испытаниям, включая правила **GCP,** изложенные в томе 3С.

Информация для заявителей (том 2В) Common Technical Document (CTD)

1. **Административная информация**
2. **Заключения о качестве, доклинических и клинических исследованиях**
3. **Модуль «Качество»**
4. **Отчеты о доклинических исследованиях**
5. **Отчеты о клинических исследованиях**

В томе 4 Правил управления лекарственными препаратами в ЕС приведено **руководство по GMP.** В 2001 году это руководство было актуализировано: 3 приложения к нему пересмотрены и дополнительно введены 4 новых приложения: «Квалификация и валидация», «Выпуск по параметрам», «Сертификация Уполномоченным лицом и выпуск серии» и «Надлежащая производственная практика активных фармацевтических ингредиентов».

Хочу обратить Ваше внимание на **взаимную связь** в системе нормативной документации ЕС. Так, положения документов и принципы обеспечения качества связали воедино: фарма-цевтическую разработку и валидацию процесса, структуру регистрационного досье, регистрационную документацию, производство в соответствии с GMP, руководства по качеству и Европейскую Фармакопею. Кроме того, в систему документации по GMP входят стандарты ИСО, регламентирующие требования к работе в чистых помещениях.

Кроме того, к системе сертификации имеет отношение **Руководство по надлежащей практике дистрибуции,** а также **руководства по фармаконадзору.**

Важнейшим документом системы сертификации является также **Европейская Фармакопея,** требования которой следует выполнять как при разработке и регистрации, так и при производстве лекарственных средств. Европейская Фармакопея предполагает производство лекарственных средств в соответствии с руководством по GMP ЕС.

Таким образом, к обеспечению качества и созданию систем стандартизации и сертификации, которые являются «двумя сторонами одной медали», следует подходить комплексно и всесторонне, что .требует коллективных усилий. Очевидно, что курс на внедрение какого-то одного документа (например, фармакопеи) или на создание одного современного элемента системы сертификации (например, регистрации или инспектирования на соответствие GMP) не решает всей проблемы. Принятие системы сертификации, гармонизированной с европейскими нормами, преследует не только развитие системы управления лекарственными средствами в СНГ и экономические цели; это вопрос престижа для государств-участников СНГ - одно из звеньев, дающих возможность интеграции в ЕС и вступления в ВТО.

Теперь разрешите ознакомить вас с результатами наших работ. **В Украине законодательно утверждена стратегия интеграции в ЕС и вступления в ВТО,** что потребовало гармонизации систем стандартизации и сертификации фармацевтической продукции с соответствующими системами в ЕС. Законы о стандартизации и сертификации не распространяются на ф Госстандарт - нет, МЗ - свою систему стандартизации и сертификации.

Для выбора стратегии и осуществления работ по созданию гармонизированных законов и стандартов была проведена большая предварительная работа. В частности, были переведены на русский язык постановления, директивы и нормативные документы ЕС, документы ICH, ВОЗ и Системы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (PIC/S). После этого был осуществлен критический анализ законодательства и нормативной базы Украины, позволивший выявить их несоответствия с директивами ЕС и международными стандартами. От тотального госконтроля качества к тотальному обеспечению качества.

CTD. Модуль 3 «Качество»

- ✓ **Руководства по качеству и биотехнологии**
- ✓ **Описание**
- ✓ **Фармацевтическая разработка**
- ✓ **Производство и валидация**
- ✓ **Контроль веществ**
- ✓ **Контроль препарата**
- ✓ **Стандартные образцы**
- ✓ **Упаковка/укупорка**
- ✓ **Стабильность**

CTD. Модуль 4 «Отчеты о доклинических исследованиях»

- ✓ **Руководства по фармакологиии и токсикологии (т. 3B)**
- ✓ **Руководства по окружающей среде (т. 3B)**
- ✓ **Руководство по GLP** (Директивы 87/18/EEC, 88/320/EEC, 90/18/EEC)

- Этот анализ показал, что создание **системы сертификации** должно базироваться на элементах Системы сертификации ВОЗ и учитывать положения, изложенные в директивах ЕС, в частности, в Директиве 2001/83/ЕС. Что касается **системы нормативных документов,** то с учетом уровня требований, процессов взаимного признания и гармонизации было решено гармонизировать национальные стандарты с нормативными документами ЕС и ICH.

Мы считаем большим достижением разработку и введение в действие первого издания Государственной Фармакопеи Украины, которая гармонизирована с Европейской Фармакопеей. Работа над фармакопеей - это постоянный процесс, который в Украине осуществляет Научно-экспертный фармакопейный центр, являющийся наблюдателем Европейской Фармакопеи. Планируется, что ежегодно будут издаваться дополнения к Государственной Фармакопее Украины, и она будет развиваться с учетом процесса гармонизации Европейской Фармакопеи с Фармакопеями США и Японии.

Параллельно с Фармакопеей были разработаны и приняты **три базовых нормативных документа:** руководство по надлежащей производственной практике лекарственных средств (GMP), руководство по GMP активных фармацевтических ингредиентов и руководство по надлежащей практике дистрибуции (GDP).

В настоящее время по техническому уровню, системе управления качеством и подготовке персонала часть производителей и дистрибьюторов Украины не готова к работе по требованиям GMP и GDP. Однако эти стандарты необходимо было ввести, поскольку появились передовые производители и дистрибьюторы, вкладывающие значительные средства в развитие своих предприятий. Отсутствие нормативных документов, на соответствие которым их следует сертифицировать, не позволяет таким фирмам расширять свое присутствие на других рынках.

Кроме того, отсутствие национальных стандартов GMP даже при наличии современных производств препятствует размещению на них заказов по контракту, а также лишает возможности участвовать в международных тендерах.

Чтобы решить **конфликт** между необходимостью введения стандартов GMP и GDP, с одной стороны, и неготовностью части производителей и дистрибьюторов к их выполнению, с другой стороны, руководства по GMP и GDP были введены для **сертификации на добровольной основе.** Даты их введения в действие как обязательных будут определены впоследствии соответствующими нормативно-правовыми актами.

Параллельно с разработкой стандартов создавался национальный инспекторат по GMP. С этой целью в рамках программы ТАСИС в течение двух лет проводилось обучение и тренинг группы специалистов, чтобы они могли инспектировать предприятия в соответствии с международными требованиями и обучать других инспекторов. Создание такой группы инспекторов позволяет компетентно инспектировать не только предприятия Украины, но и зарубежные фирмы.

Система качества и работа Инспектората строятся в соответствии с требованиями Системы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (PIC/S); планируется, что национальный инспекторат по GMP станет вначале наблюдателем, а затем членом PIC/S. Это обеспечит признание результатов его работы на международном уровне.

Как говорилось ранее, к документам, связанным с GMP, относятся руководства по качеству и биотехнологии и стандарты ИСО, устанавливающие требования к работе в чистых помещениях. В Украине планируется введение в действие:

- 22 руководств по качеству;
- 20 руководств по биотехнологии;
- 22 стандартов ДСТУ ISO, устанавливающих требования к работе в чистых помещениях; а также
- рекомендаций по составлению технологической доку-ментации и валидации процессов.

Разработка национальных документов ведется в соответствии с актуализированными директивами и стандартами. Кроме того, нормативные документы разрабатываются и гармонизируются в соответствии с правилами Международной организации по стандартизации.

Создаваемая система нормативной документации должна лечь в основу систем стандартизации и сертификации фармацевтической продукции, а также нового Закона Украины «О лекарственных средствах».

26 сентября 2002 года в Украине было принято Постановление Кабинета Министров Украины № 1419 о повышении качества лекарственных средств путем создания государственной системы сертификации производства лекарственных средств в соответствии с между-

Система законов и НД по управлению лекредствами

- ✓ Директивы ЕС (т. 1 и 4) (в т.ч. GLP)
- ✓ Информация для заявителей (т. 2A и 2B)
- ✓ Руководства по качеству, биотехнологии, безопасности, эффективности и GCP (т. 3A, 3B, 3C)
- ✓ Руководство по GMP (т. 4)
- ✓ Руководство по GDP (т. 1)
- ✓ Руководство по фармаконадзору (т. 9)
- ✓ Европейская Фармакопея

Нормативные документы, принятые МЗ Украины

- ✓ Государственная Фармакопея Украины
- ✓ Руководство 42-01-2001 «Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика»
- ✓ Руководство 42-02-2002 «Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика активных фармацевтических ингредиентов»
- ✓ Руководство 42-01-2002 «Лекарственные средства. Надлежащая практика дистрибуции»

Инспекторат по GMP

- ✓ Обучение и тренинг инспекторов
- ✓ Система качества Инспектората по рекомендациям PIC/S
- ✓ Вступление в PIC/S
- ✓ Центр обучения GMP и GDP

Нормативные документы МЗ Украины (2002-2003 гг.)

- ✓ Руководства по качеству (22)
- ✓ Руководства по биотехнологии (20)
- ✓ Стандарты ДСТУ ISO по работе в чистых зонах (22);
- ✓ Методические указания по технологической документации и валидации процессов (3)

CTD. Модуль 5 «Отчеты о клинических исследованиях»

- ✓ **Общие руководства по клиническим испытаниям, в т.ч. руководство по GCP**
- ✓ **Руководства по клиническим испытаниям разных групп лекарственных средств**

Блоки НД для СНГ

- ✓ Требования к регистрации
- ✓ Фармакопея стран СНГ
- ✓ Руководство по GMP
- ✓ Руководства по качеству и биотехнологии
- ✓ Руководства по фармакологии и токсикологии
- ✓ Руководства по клиническим испытаниям и фармаконадзору
- ✓ Руководство по GDP
- ✓ Стандарты СНГ ISO (по чистым зонам)
- ✓ Системы стандартизации и сертификации

народными нормами. Постановление предусматривает, что Государственный департамент по контролю за качеством, безопасностью и производством лекарственных средств осуществляет сертификацию их производства.

Минздраву и Департаменту поручено:

во-первых, разработать нормативно-правовые акты по вопросам сертификации производства лекарственных средств в соответствии с директивами и руководствами ЕС и ВОЗ;

во-вторых, разработать мероприятия по созданию национальной системы стандартизации лекарственных средств, гармонизированной с требованиями международной системы стандартизации;

и, **в-третьих,** осуществить мероприятия по вступлению в Систему сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (PIC/S).

Эти мероприятия - необходимое звено в процессе развития фармацевтической промышленности Украины. Без них вложение значительных средств в модернизацию промышленности теряет смысл, поскольку сертификация, необходимая для международной торговли, должна проводиться национальными или региональными органами на соответствие национальным или региональным стандартам.

Развитие рынков стран СНГ в настоящее время происходит в основном за счет насыщения их препаратами зарубежных фирм, что свидетельствует о не вполне благоприятном прогнозе для развития фармацевтической промышленности стран СНГ. Такое положение дел требует осуществления определенных действий на уровне СНГ, примером для которых может служить опыт ЕС и ICH.

В отличие от стран СНГ, представители регуляторных органов и промышленности ЕС, США и Японии предпринимают совместные усилия для дальнейшего развития промышленности и самых крупных в мире фармацевтических рынков. Это достигается путем устранения технических барьеров в сфере международного обращения лекарственных средств посредством гармонизации и взаимного признания законодательных актов и стандартов в отношении разработки, исследований, регистрации, производства и реализации лекарственных средств.

Исходя из вышеизложенного участникам настоящего совещания и Руководству Департамента медицинской и био-технологической промышленности предлагается обсудить вопрос о целесообразности использования опыта ЕС и результатов работы Украины для создания системы российских и межгосударственных нормативных документов для сертификации на добровольной основе. Блоки этих нормативных документов представлены на слайде. Это будут **официальные государственные стандарты,** отсутствие которых в настоящее время сдерживает развитие не только производителей стран СНГ, но и инвестиции в фармацевтическую промышленность СНГ.

Очевидно, что для создания такой системы стандартов в России, необходимо объединить усилия Департамента медицинской и биотехнологической промышленности, Министерства здравоохранения и Госстандарта. На уровне СНГ для этого необходимо будет объединить усилия отдельных государств-участников, в первую очередь, России и Украины.

Постановление КМУ № 1419

«О повышении качества ЛС»

- ✓ Поручить сертификацию производства ЛС Государственному департаменту по контролю за качеством, безопасностью и производством ЛС.
- ✓ Разработать нормативно-правовые акты по сертификации производства ЛС.
- ✓ Создать гармонизированную национальную систему стандартизации ЛС.
- ✓ Вступить в Систему сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (PIC/S).

Отсутствие необходимого комплекта нормативных документов и современных систем стандартизации и сертификации фармацевтической продукции приводит к экономическим потерям, сертификации производителей лекарств на соответствие стандартам, которые на них не распространяются, утрате влияния на отрасль регуляторных органов и деградации фармацевтической науки.

Указанную систему стандартов для сертификации на добровольной основе можно будет временно использовать наряду с другими обязательными для исполнения национальными стандартами. Однако предприятие, работающее по стандартам для добровольной сертификации, должно иметь право не выполнять более низкие требования обязательных национальных стандартов.

Для предприятий, которые проходят сертификацию на добровольной основе, в СНГ должны быть максимально устранены препятствия в сфере межгосударственного обращения лекарственных средств. При такой стратегии будут созданы условия для развития передовых фармацевтических предприятий (без ущерба для остальных производителей лекарственных средств). При этом на момент введения этих стандартов в качестве обязательных в странах СНГ уже будут функционировать предприятия, соответствующие их требованиям.

Для практического осуществления такой стратегии необходимо принять следующие меры:

1. Разработать систему межгосударственных стандартов, включая Фармакопею стран СНГ, относительно требований к качеству, исследованиям, регистрации, производству и дистрибуции лекарственных средств и ввести их в действие вначале на уровне министерств, а затем межправительственными соглашениями.

2. Разработать и ввести в действие систему стандартизации лекарственных средств и систему их сертификации на добровольной основе, которые в остальном соответствуют техническим требованиям ЕС. Элементы системы сертификации в качестве обязательных вводить в последующем поэтапно в установленные сроки.

3. Учредить межгосударственный инспекторат по GMP или принять соглашение о совместном инспектировании предприятий на соответствие GMP и GDP.

4. Выработать и ввести в действие межправительственными соглашениями льготные условия международной торговли лекарственными средствами, которые разработаны, исследованы, зарегистрированы и производятся в соответствии с международными требова-ниями.

5. Принять данную стратегию вначале совместно Департаменту промышленной и инновационной политики в медицинской и биотехнологической промышленности. Министерству здравоохранения и Госстандарту России, а затем Совету по сотрудничеству в области здравоохранения государств-участников СНГ и реализовать ее путем заключения межправительственного соглашения.

Предлагаемые мероприятия

- ✓ Система межгосударственных стандартов, включая Фармакопею СНГ
- ✓ Система сертификации лекарственных средств на добровольной основе
- ✓ Инспекторат по GMP или соглашение о совместном инспектировании
- ✓ Условия международной торговли
- ✓ Заключение межправительственных соглашений

«СКИФ Б.В.» учит валидации

С 18 по 21 марта с.г. в Москве компанией «СКИФ Б.В.» был проведен тематический семинар «Валидация фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями ОСТ 42-510-98 (GMP). Практические вопросы». На сегодняшний день эта тема является едва ли не самой актуальной для российских производителей фармацевтической продукции и вызывает большой интерес.

В семинаре принимали участие представители как российских компаний, таких, как НПЦ «Фармзащита», ЗАО «Вертекс», ОАО «Биосинтез», ОАО «Химфарм», ОАО «ICN Лекредства», ОАО «ЮграФарм» и др., так и гости из Белорусии: ПРУП «Минскинтеркапс» и НПРУП «ЛОТИОС».

В ходе семинара рассматривались и обсуждались теоретические и практические аспекты валидации, включая общие положения, планирование процессов валидации, квалификации оборудования, инженерных систем и помещений, валидации методик тестирования, валидация очистки, производственных процессов и действующего предприятия в целом. Своим опытом по проведению валидации со слушателями делились ведущие специалисты, непосредственно занятые в производстве, участвующие в проведении инспекций фармацевтических предприятий России и хорошо знакомые с проблемами внедрения надлежащей практики (GMP) в производство. Дискуссия, развернутая по данным вопросам, показала, что тема действительно животрепещущая.

Высокий профессиональный уровень и практический опыт позволили организаторам провести семинар квалифицированно и рассмотреть наиболее сложные практические вопросы. Курс был насыщен примерами и практическими заданиями, способствующими более глубокому пониманию предмета обсуждения.

Организаторам удалось создать на семинаре атмосферу творчества. Живой интерес всей аудитории вызывало обсуждение предложенных практических заданий. Кроме того, участники задавали лекторам вопросы, главным образом, связанные с насущными проблемами предприятий, и в большинстве случаев получали исчерпывающие ответы и рекомендации по подходам к их решению. За четыре дня работы слушатели имели прекрасную возможность познакомиться со своими коллегами из других компаний и обменяться мнениями по наиболее волнующим темам.

По окончании семинара участникам были выданы свидетельства.

При подведении итогов организаторы отметили выросший за последний год уровень знаний представителей предприятий.

По данным проведенного среди участников семинара статистического опроса, 78% из них сказали, что семинар был абсолютно понятен и чрезвычайно полезен. Около 60% участников просили увеличить количество практических заданий. А 67% участников семинара подтвердили, что все полученные знания и навыки они смогут применить в своей работе, на практике. Это свидетельствует о том, что вопросам надлежащей производственной практики на предприятиях уделяется все больше внимания.

В ближайших планах компании ООО «СКИФ Б.В.» намечено проведение узко тематического семинара, посвященного подробному рассмотрению вопросов документирования «Документация предприятия в соответствии с требованиями GMP».

Более подробно с графиком проведения семинаров ООО «СКИФ Б.В.» в 2003 г.г. и программой ближайшего семинара можно познакомиться на сайте компании:

http://www.gmp-consult.ru/
или получить информацию по электронной почте: skif@gmp-consult.ru или по тел./факсу (095) 941-1091; 941-5747; 775-4746.

Требования к персоналу и его роль на фармацевтическом предприятии

■ В.Д. Барабанова, ООО «СКИФ Б.В.»

Предприятия, производящие фармацевтическую продукцию, должны выпускать ее таким образом, чтобы не подвергать риску потребителей из-за невыполнения требований по безопасности, качеству и эффективности. Ответственность за достижение такого уровня качества лежит на руководстве предприятия, а гарантией его обеспечения является система качества. Все составляющие системы качества должны быть адекватно обеспечены компетентным персоналом. Следует особо подчеркнуть, что работа по обеспечению качества требует участия всех сотрудников предприятия из различных отделов. Другими словами, все элементы системы качества и надлежащая производственная практика (GMP), их организация, поддержание на должном уровне и усовершенствование зависят от людей.

GMP - в первую очередь касается персонала и устанавливает в отношении него, следующие важные требования:

- наличие достаточного количества сотрудников, обладающих соответствующей квалификацией и практическим опытом;

- мера ответственности отдельного сотрудника не должна ставить под угрозу качество продукции;

- организационная структура, служебные обязанности должны быть изложены в письменном виде;

- не должно существовать разрывов или необъяснимых перекрытий зон ответственности;

- должны существовать взаимно независимые должности руководителя, ответственного за производство и руководителя, ответственного за контроль качества;

- должно быть Уполномоченное лицо, отвечающее за выпуск лекарственного средства на рынок;

- на производстве должны соблюдаться правила личной гигиены.

Рассмотрим подробнее, что стоит за этими требованиями и как реализовать их на предприятии.

Как определить достаточное количество персонала?

Решая эту задачу, следует разработать детальную организационную схему предприятия и определить систему взаимодействий структурных подразделений. Такие схемы полезно разработать для всех подразделений, вплоть до рабочих участков, что позволит представить, какое количество сотрудников необходимо. А будет ли это количество «достаточным», станет ясно при распределении обязанностей. При этом, устанавливая меру ответственности отдельных сотрудников за выполняемую работу, необходимо определить полномочия, достаточные для выполнения возложенных служебных обязанностей.

Структура предприятия может быть построена по иерархическому или функциональному принципу. Однако для соблюдения концепции обеспечения качества лекарственных средств важно не только правильно определить роль каждого участника в процессе производства и его обязанности, но и определить систему взаимодействий. При разработке системы взаимодействий станет понятно, достаточно ли персонала имеется в распоряжении производителя, чтобы выполнять производственные операции, операции по контролю качества и поддерживать на должном уровне систему обеспечения качества.

Какая квалификация является «соответствующей»?

Технология производства во многом определяет ответ на этот вопрос. Производство препаратов, получаемых химическим или биологическим синтезом, из растительного сырья, препаратов крови и др. безусловно, требует привлечения и использования специалистов, имеющих различную базовую подготовку. Сегодня в «Положении о лицензировании» установлены требования к базовой научной подготовке только для руководителей, отвечающих за производство, контроль, упаковку и маркировку продукции. Квалификация остального персонала - это ответственность и заинтересованность руководства предприятия.

Как правило, принимая на работу нового сотрудника, руководство предприятия, заранее знает, какие обязанности ему будут поручены и оценивает степень необходимой начальной подготовки. Иными словами, на каждую должность должны быть специфицированы требования и критерии их оценки. Согласно требованиям GMP, это должно быть документировано. В процессе производства лекарственных средств одновременно задействованы специалисты, имеющие различное базовое научное образование и персонал, вообще не имеющий специальной подготовки. Для работы в условиях надлежащей практики производства весь персонал должен быть ознакомлен с принципами GMP, в объеме, необходимом для выполнения возложенных служебных обязанностей. На предприятии должна функционировать система, обеспечивающая регулярное обучение для всех сотрудников, обязанности которых связаны с пребыванием в производственных помещениях или контрольных лабораториях, включая технический и обслуживающий персонал, лиц отвечающих за уборку и других сотрудников, деятельность которых может оказать влияние на качество продукта.

Персонал должен регулярно проходить инструктаж по требованиям гигиены и санитарии, установленным на предприятии и изучать дисциплины, связанные со спецификой осуществляемой деятельности. Кроме того, персонал, работающий в «чистых» зонах или в зонах обработки высокоактивных, токсичных, инфекционных или чувствительных материалов, должен проходить дополнительное специальное обучение, связанное со спецификой выполняемых работ.

Соблюдение правил личной гигиены на производстве

Правила GMP подчеркивают особые требования по гигиене персонала на рабочих местах. Персонал, связанный с изготовлением, контролем и хранением лекарственных средств не должен служить потенциальным источником контаминации.

Для соблюдения этого требования GMP на каждом предприятии должна быть разработана программа санитарно-гигиенических мероприятий и налажен контроль состояния здоровья персонала. Программа санитарно-гигиенических мероприятий должна быть составлена с учетом особенностей осуществляемого технологического процесса и свойств выпускаемого готового продукта. В ней обязательно должны быть прописаны правила ношения технологической одежды и правила поведения в производственных помещениях, как собственного персонала, так и посетителей. Любое лицо, посещающее производственные помещения, должно быть одето в соответствующую данному производству защитную одежду. Персонал и посетители должны быть проинструктированы о том, что в производственных помещениях запрещена любая деятельность, нарушающая гигиенические правила, в том числе прием пищи, жевание резинки, курение, хранение личных лекарств и т.д. Такие ограничения должны действовать во всех местах, где возможно влияние на качество продукта.

Каждый сотрудник при приеме на работу должен пройти медицинский осмотр. После первоначального медицинского обследования сотрудники должны проходить осмотр в случаях, связанных с производством или состоянием их здоровья. Производитель несет ответственность за выполнение инструкций, гарантирующих, что он будет проинформирован в случае, если состояние здоровья сотрудников может отразиться на качестве продукции. На производство лекарственных средств не допускаются лица, страдающие инфекционными заболеваниями или имеющие от-

крытые повреждения незащищенных одеждой участков тела.

Для персонала, работающего в зонах с особыми условиями труда, где производится, например стерильная медицинская продукция или биологическая медицинская продукция устанавливаются дополнительные специальные требования в области гигиены связанные со спецификой технологического процесса. Кроме того, сотрудники должны получить достаточную информацию и подготовку по микробиологии.

Весь персонал предприятия должен хорошо знать программу санитарно-гигиенических мероприятий. Посетители или необученные работники не могут быть допущены в производственные помещения или зоны контроля качества, как минимум они должны быть заранее ознакомлены с правилами личной гигиены, ношения защитной одежды, их движения должны находиться под постоянным наблюдением.

Гигиенические меры должны быть описаны в стандартных процедурах. Во время выполнения производственных операций необходимо избегать непосредственного контакта между руками операторов и открытой продукцией и любыми деталями оборудования, контактирующими с продукцией.

Кроме общих требований к персоналу надлежащая производственная практика устанавливает специальные требования к руководящему составу предприятия.

В условиях усиливающейся конкуренции на фармацевтическом рынке России мероприятия, направленные на повышение гарантии качества поставляемых продуктов, безусловно способствуют повышению рейтинга компании и финансовому успеху. Эффективность работы предприятия в целом зависит от эффективности работы всего коллектива. Однако, в большей степени она зависит от эффективности руководства. В концепции GMP роль руководителей состоит в том, чтобы создать условия по обеспечению качества, контролировать их соблюдение и, в конечном счете - управлять качеством. Для осуществления этой стороны деятельности в GMP особо выделяются **функции основного руководящего персонала.**

На производстве должны существовать взаимно независимые должности руководителя, ответственного за производство и руководителя, ответственного за контроль качества. Политику качества или внедрение требований GMP на предприятии проводит Уполномоченное Лицо или несколько уполномоченных лиц. Необходимость в наличии двух и более уполномоченных лиц возникает когда, предприятие имеет несколько производственных территорий, разветвленную структуру либо, предприятие находится на начальном этапе внедрения GMP и слишком велик круг вопросов, требующих непосредственного участия Уполномоченного Лица.

Какова же роль Уполномоченного Лица на предприятии?

В соответствии с положениями Руководства по GMP Всемирной Организации Здравоохранения и директивами Европейского Сообщества Уполномоченное Лицо отвечает за выдачу разрешения на продажу и распространение каждой серии готового продукта. Другими словами, лично гарантирует, что каждая серия готового лекарственного средства произведена и проверена в соответствии с требованиями лицензии и действующими государственными законами.

Перед выдачей разрешения Уполномоченное Лицо, как контролер всех аспектов качества, выполняет проверку первичной документации по производству, расфасовке, упаковке и контролю продукции на соблюдение требований GMP и на соответствие регистрационной документации.

В ходе инспектирования протокола серии проверяется:

- выполнение всех предусмотренных проверок/тестов и соответствие полученных результатов специфицированным параметрам качества,
- использование предусмотренных и актуальных производственных и контрольных процедур,
- выполнение предусмотренных проверок условий производства и их результаты,
- наличие специальных разрешений, если в процессе производства или контроля имели место нестандартные ситуации и изменения.

При соблюдении требований GMP Уполномоченное Лицо делает письменное заключение о соответствии серии готового продукта и выдает разрешение на продажу и распространение серии.

Организация работы в соответствии с GMP связана с выполнением определенных требований к таким сторонам производства лекарственных средств как управление качеством, персонал, помещения и оборудование, технологический процесс, контроль, работа по договорам, рекламации и самоинспекция. Если Уполномоченное Лицо является Директором по качеству, то в круг его обязанностей входит:

- организация или совершенствование системы обеспечения качества;
- надзор за отделом контроля качества;
- наблюдение за проведением самоинспекции в соответствии с утвержденным графиком;
- участие в инспектировании поставщиков;
- участие в программах валидации.

Уполномоченное Лицо должно быть в курсе всех аспектов производства, которые могут влиять на соответствие правовым или техническим требованиям, касающихся качества. В случае выявления в работе предприятия несоответствий с правилами GMP Уполномоченное Лицо обязано информировать об этом высшее руководство и предлагать пути устранения несоответствий.

В правилах надлежащей производственной практики процессы производства и контроля качества рассматриваются как единый процесс изготовления готового продукта. В зависимости от конкретных условий на предприятии либо руководителю отдела производства, либо руководителю отдела контроля качества могут быть делегированы полномочия по обеспечению:

- наблюдения за выполнением контроля окружающей среды на производстве;
- соблюдением программы санитарно-гигиенических мероприятий;
- утверждению поставщиков исходных материалов;
- утверждению организаций, работающих по договорам выполнения производственных услуг или по контролю и оценка качества предоставляемых услуг;
- определению условий хранения исходных материалов, полупродуктов и готовых продуктов;
- хранению протоколов;
- проверки соответствия требованиям GMP;
- проведению инспекций и расследований;

Однако GMP устанавливает и специфичные обязанности этих руководителей.

Руководитель, возглавляющий отдел производства, как правило:

- обеспечивает производство и хранение продукции в соответствии с нормативной документацией;
- утверждает инструкции связанные с производством и следит за их соблюдением;
- обеспечивает своевременный контроль протоколов серии в производственных подразделениях;
- обеспечивает надлежащее техническое обслуживание производственных помещений и оборудования, включая контрольно-измерительное;
- обеспечивает проведение валидации;
- обеспечивает начальное и последующее периодическое обучение производственного персонала.

Руководитель, ответственный за контроль качества, как правило:

- организовывает проведение и обеспечивает выполнение всех контрольных процедур на производстве, в том числе отбор образцов с целью выявления факторов, способных повлиять на качество продуктов;
- утверждает или отбраковывает исходные и упаковочные материалы полупродукты, не расфасованную продукцию и готовую продукцию;
- оценивает протоколы по выпуску серии продукции;
- обеспечивает проведение всех необходимых тестов;
- утверждает спецификации, инструкции по отбору проб, методики тестирования и другие инструкции, связанные с выполнением контроля качества;
- утверждает результаты, и в рабочем порядке контролирует работу сторонних контрольных лабораторий, работающих по контракту;
- обеспечивает выполнение валидации аналитических методов, участие в проведении валидации процессов и квалификации оборудования, включая инженерные системы;
- обеспечивает обучение персонала осуществляющего контроль производства.

Принципы и правила надлежащей производственной практики должны и могут соблюдаться персоналом в любых условиях, независимо от того насколько давно построено и работает предприятие. Для работы в условиях GMP важно установить тесное сотрудничество между руководящим персоналом и сотрудниками структурных подразделений. Роль руководителей предприятий состоит в создании надлежащих условий по обеспечению качества. Роль производственного персонала – не допускать ошибок в процессе производства.

ФАРМПРОМЫШЛЕННОСТИ ПОМОЖЕТ АНДРАГОГИКА

■ Р.У. Хабриев, Р.И. Ягудина, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Р.И. Ягудина, доктор фармацевтических наук

Андрагогика — это наука об обучении взрослых, обосновывающая деятельность обучающихся и обучающих по организации процесса обучения. В андрагогической модели готовность взрослых обучающихся учиться определяется потребностью получения новых знаний и умений для решения конкретных профессиональных проблем. В связи с этим именно обучающемуся принадлежит ведущая роль в формировании мотивации и определении целей обучения.

По мнению авторитетных эдукологов, возникновение и широкое признание андрагогики было обусловлено развитием кризиса компетентности в современном обществе и стремлением к преодолению его. В связи с этим начиная со второй половины XX века в развитых странах образование взрослых стало рассматриваться в качестве важнейшего условия успешного и стабильного социально-экономического развития общества.

Специалисты кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств факультета управления здравоохранением Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова в настоящее время заняты разработкой андрагогической модели повышения квалификации специалистов, производителей лекарственных средств.

Для этого мы проводили профессионально-андрагогическую диагностику обучающихся, включающую в себя многоаспектный анализ структуры персонала организаций, занятых в сфере обращения ЛС, определение образовательных потребностей специалистов, выявление объема и характера их профессионального опыта. Для сбора первичной информации необходимо было разработать карту структуры персонала организации и анкету специалиста, деятельность которого связана с обращением Л С. Карта предусматривала возможность характеристики персонала по должностному составу, образованию, специальности, стажу, возрасту и полу. Анкета содержала структурно-организованные блоки вопросов, позволяющие оценить удовлетворенность специалистов имеющимися программами повышения квалификации, выявить предпочтительные для них формы, направления и мотивацию обучения. Исследования проводили на базе ведущих предприятий-производителей ЛС. Проведена профессионально-андрагогическая диагностика около 2300 сотрудников и более 500 специалистов.

В ходе исследования установлен средний возраст специалистов предприятий-производителей ЛС, который составляет, по нашим данным, 37±6 лет. Дальнейший анализ показал, что средний возраст персонала в разрезе занимаемых должностей существенно различается. Так, среди химиков, мастеров, микробиологов преобладают специалисты в возрасте до 37 лет, среди технологов и начальников лабораторий — до 40 лет, среди начальников цехов и их заместителей — до 50 лет. В целом среди специалистов преобладают женщины (более 70%). На отдельных предприятиях удельный вес женщин среди специалистов колеблется от 65 до 82%. Должности начальников лабораторий, химиков, микробиологов и бактериологов на предприятиях-производителях ЛС практически на 100% укомплектованы женщинами. Женщины преобладают также среди заместителей начальников цехов (около 75%) и технологов (более 90%). Мужчины занимают преимущественно должности механиков (100%) и начальников цехов (около 70%). В группе мастеров мужчины и женщины представлены почти поровну (45 и 55% соответственно). Как показало дополнительное исследование директорского корпуса предприятий-производителей ЛС, более 87% предприятий возглавляют мужчины.

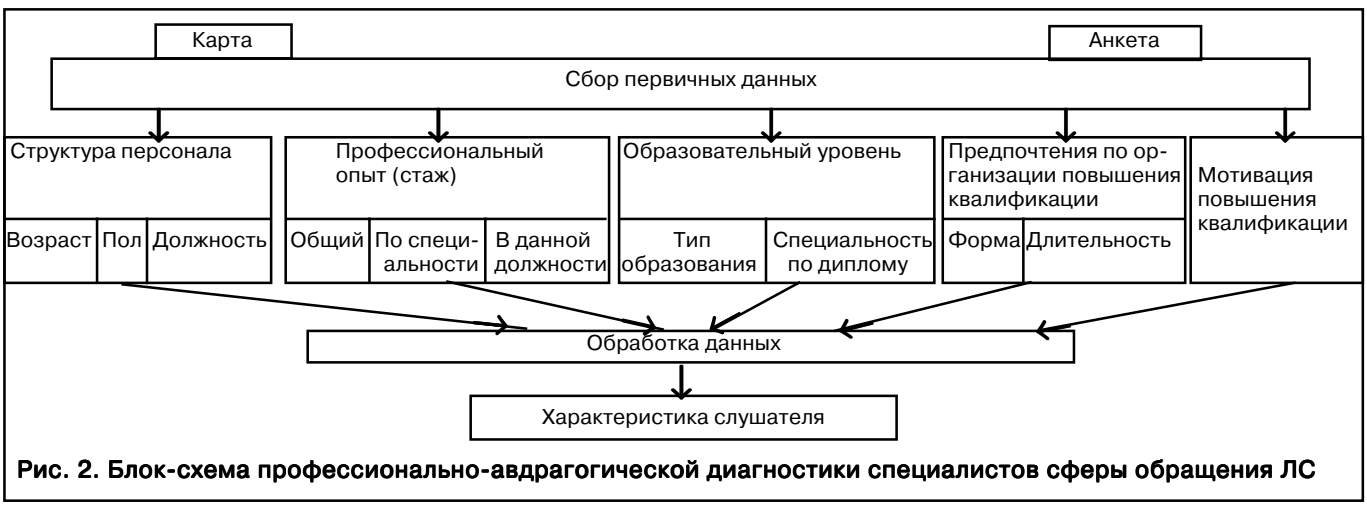


Рис. 2. Блок-схема профессионально-авдрагогической диагностики специалистов сферы обращения ЛС

На следующем этапе определяли уровень предшествующей подготовки в том направлении, в котором планируется повышение квалификации специалиста. Для этого анализировали данные об образовании, объеме и характере профессионального опыта. Результаты оценки образовательного уровня персонала предприятий-производителей ЛС показали, что около 32% специалистов имеют высшее профессиональное образование и более 30% — среднее специальное. При этом на различных предприятиях удельный вес специалистов с высшим профессиональным образованием колеблется от 20 до 85%. Дальнейший анализ образовательного уровня специалистов, работающих на этих предприятиях, показал, что большинство из них имеют такие специальности, как «химия» (более 23% специалистов), «биология» (18%), «инженер» (16%), «биохимическое производство» (12%), «биотехнология» (9%), «технология органического синтеза» и «технология химико-фармацевтических препаратов» (в сумме более 7%).

Учитывая, что важнейшим формальным критерием профессионального опыта персонала является длительность трудовой деятельности, углубленному исследованию подвергали данные о стаже специалистов предприятий-производителей ЛС. При этом следует отметить, что длительность общего стажа и стажа по специальности, как правило, коррелирует со средним возрастом специалистов. В определенной мере характеристикой профессионального роста и опыта выполнения конкретных производственных функций является такой показатель, как стаж работы в данной должности. Как выявлено в ходе исследования, наибольший опыт профессиональной деятельности по занимаемой должности имеют начальники лабораторий и заместители начальников цехов (стаж работы в данной должности в среднем более 9 лет), микробиологи и химики (в среднем более 8 лет). Меньший профессиональный опыт по занимаемой должности отмечается у начальников цехов (около 5 лет) и технологов (около 4 лет).

Завершающий этап профессионалъно-андрагогической диагностики заключался в анализе удовлетворенности специалистов качеством постдипломного обучения, субъективных предпочтений по формам и методам организации процесса повышения квалификации и определении мотивации обучения. Анализ результатов анкетирования показал, что все специалисты предприятий-производителей ЛС, несмотря на многократное прохождение различных курсов и семинаров, ощущают потребность в повышении квалификации. При этом около 40% респондентов не вполне удовлетворены качеством обучения. Как установлено в ходе исследования, около 60% специалистов предпочитают обучение с отрывом от производства. Более 50% специалистов считают наиболее приемлемой длительность повышения квалификации до 2 нед, а около 13% — до 1 мес. Лишь небольшая часть специалистов (менее 25%) предпочли пассивные формы обучения с преобладанием лекций и практических занятий, проводимых преподавателем.

В ходе анализа мотивации повышения квалификации специалистов выявлено, что наиболее выраженными мотивами являются повышение профессионального статуса (более 80% респондентов), заработной платы (более 40%) и возможность изучить новое направление для перехода на другую работу (более 20%). Вместе с тем более чем у 8% респондентов отсутствует внутренняя мотивация и повышение квалификации имеет принудительный характер (заставляет руководство).

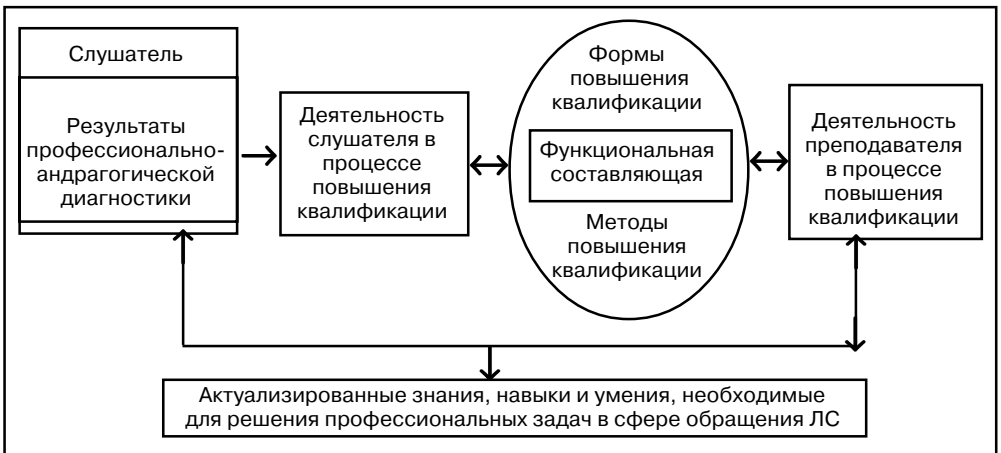
Полученные в ходе профессионально-андрагогической диагностики данные были положены в основу определения функций обучающихся и обучающих (рис. 3).

Как видно из рис. 3, функции слушателей заключаются в непосредственной реализации программы повышения квалификации и совместной деятельности по достижению целей повышения квалификации. В соответствии с андрагогическими принципами обучения для деятельности слушателей в процессе повышения квалификации должны быть характерны самостоятельность, активность, использование профессионального опыта в качестве одного из основных источников обучения, а также быстрое (неотложенное во времени) применение полученных знаний в профессиональной деятельности в сфере обращения ЛС.

При разработке функциональной составляющей технологической структуры организации процесса повышения квалификации специалистов, занятых в сфере обращения ЛС, проводили логическое вычленение последовательных составных элементов профессиональной деятельности в конкретном направлении обращения ЛС, определяли содержание деятельности на каждом этапе с учетом действующих требований в Российской Федерации. В процессе формирования отдельных элементов функциональной составляющей использовали международный опыт.

С учетом полученных результатов формировали андрагогическую модель повышения квалификации специалистов, занятых в сфере обращения ЛС. Как видно из представленной модели, функциональная составляющая, формы и методы повышения квалификации специалистов сферы обращения ЛС, с одной стороны, формируются с учетом результатов професси-онально-андрагогической диагностики специалистов, а с другой — являются формой выражения деятельности слушателей и преподавателей в процессе повышения квалификации.

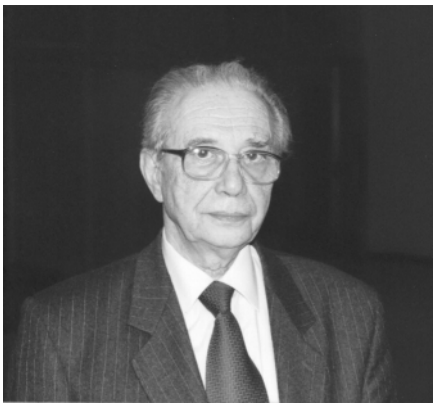
Использование андрагогической модели в процессе повышения квалификации специалистов, занятых в сфере обращения ЛС, позволяет достичь более эффективных результатов обучения. Изложенные принципы используются в работе кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств факультета управления здравоохранением Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова.



Андрагогическая модель повышения квалификации специалистов, занятых в сфере обращения ЛС.

Лабиринты нормативной базы GMP

■ **Э.И.Найденов, заместитель генерального директора, главный инженер ОАО Комплексная инженерно-проектная фирма «Бином», г. Москва**



Данная статья ни в коей мере не претендует на путеводитель по лабиринту сложившейся на сегодня нормативной базы, а всего лишь попытка проанализировать ситуацию с ее обновлением в блоке с вопросами по внедрению правил GMP в отечественную медицинскую промышленность.

Состояние нормативно-правовой базы, регламентирующей функционирование медицинской и фармацевтической промышленности, в настоящее время можно оценить, как неудовлетворительное и тормозящее, в какой-то мере, процесс поэтапного внедрения в действие Стандарта отрасли ОСТа 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)».

Он введен в действие совместным приказом № 432/512 Минздрава РФ и Минэкономики РФ от 3 декабря 1999г. в целях реализации государственной политики в области развития медицинской и фармацевтической промышленности и повышения качества медицинской продукции.

Анализ состояния дел ведомственной нормативно-правовой базы выглядит следующим образом.

В связи с вводом в действие ОСТа 42-510-98 взамен РД 64-125-91 официально утратил силу пакет МУ «Организация и контроль производств лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства» (С МУ 42-51-93 по МУ 42-51-26-93), «Сборник руководящих нормативных документов по предупреждению микробной обсемененности нестерильных лекарственных средств в процессе их производства, хранения и транспортировки» (РДИ 64-28-84 по РДИ 64-31-84), утвержденных Минмедпромом СССР в 1984 г., а также РДП 64-090-90 «Проектирование отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха чистых производств медицинских изделий из полимерных материалов», утвержденных Минмедпромом СССР в 1990г.

Следует обратить внимание на название нормативных документов и дату их ввода в действие, чтобы понять их значимость и «возраст».

Сам текст ОСТа 42-510-98 в утвержденной редакции так и не был надлежащим образом оформлен и издан отдельным официальным изданием. Его текст до сих пор можно найти только в материалах различных семинаров или в качестве приложений в трудах отдельных авторов.

По состоянию на 2002 год по материалам Института экономики медицинской промышленности в качестве действующих нормативных документов числятся 75 отраслевых стандартов и 151 **МУ,** МИ, Правил, РДМУ и РДИ, в том числе из вышеперечисленных 11 проектов РД и МУ, разработанных в 2000 г. и до сих пор не введенных в действие.

Общее число этих нормативных документов увеличилось на 38 единиц по сравнению с 2000 г. и их число составило 226.

Кроме того, Госстандартом России приняты 12 новых стандартов GMP-ГОСТ Р ИСО.

Эти стандарты являются необходимой нормативной базой, детализирующей основополагающие требования GMP, и содержат аутентичные переводы соответствующих стандартов ИСО - международной организации по стандартизации, при активном участии АСИНКОМ.

В том числе принят и ГОСТ **Р ИСО** 14644-1-2000 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Квалификация чистых помещений».

Это надо приветствовать.

Началась долгожданная гармонизация российской нормативной базы с международной.

Однако, такая гармонизация не создает гармонии. Возьмем только один вопрос.

Посудите сами, что декларировать в проектах, в заводских документах, в документах по валидации в части определения классов чистоты производственных помещений, которые определяются сегодня по:

ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств;

ГОСТ Р 50766 «Помещения чистые. Классификация, методы аттестации»;

МУ 3.3.2.056-96 «Определение классов чистоты производственных помещений и рабочих мест»;

МУ 42-51-3-93 «Методические указания. Контроль чистоты воздуха и классификация производственных помещений»,

МУ 45-116 «Определение классов чистоты производственных помещений и рабочих мест. Приборы и методы»;

РДИ 64-29-87 «Инструкции. Классификация помещений для производства нестерильных лекарственных средств по содержанию микроорганизмов в воздухе»;

и, наконец, уже упомянутый **ГОСТ Р ИСО 14644-1-2000.**

Это только один пример по классификации «чистых помещений», а по другим разделам GMP и говорить нечего.

Если внимательно вчитаться в «Указатель нормативной и организационно-методической документации...», то мы имеем на сегодня более 200 ведомственных документов, которые созданы, в большинстве своем, в 80- в начале 90-х годов и ни разу не корректировались.

В 2000-2002г.г. планировалась корректировка ОСТа 42-510-98 (GMP) и разработка более 40 различных нормативных документов, в том числе и взамен устаревших, детализирующих требования GMP.

Сегодня наработано, по имеющимся данным, всего 14 документов, однако, и эта необходимая работа не завершена.

Такие проекты ОСТов, как ОСТ 64-507-2000 «Порядок организации работ по созданию новых лекарственных средств. Основные положения», «Правила пожарной безопасности для предприятий медицинской промышленности» и другие не менее важные нормативы не утверждены в установленном порядке и не введены в действие.

В 2000 году Министерством экономики РФ, МВД РФ, Гостехнадзором РФ была создана межведомственная рабочая группа для разработки «Правил промышленной и пожарной безопасности для производств лекарственных средств и изделий медицинского назначения в чистых помещениях».

Из-за отсутствия финансирования работа по созданию указанного документа не начата.

Отдельно следует рассмотреть вопрос о функционировании отраслевой системы стандартизации.

На сегодняшний день общее число разработчиков нормативной документации составляет, по данным ФГУП «НИИЭМП», около 300 организаций.

Кроме того, активную позицию в части гармонизации отечественных норм с международными стандартами, как Вы знаете, заняла Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений «АСИНКОМ», создав ТК 184 «Промышленная чистота» при Госстандарте России. «АСИНКОМ», надо отдать ему честь, регулярно информирует о своих планах рубрику «Стандартизация» журнала «Технология чистоты», которые ни в коей мере не координируются с планами Минпромнауки РФ и Минздрава РФ, а выпускаемые ГОСТы Р ИСОЛ не согласуются с названными Министерствами.

Из вышеизложенного можно сделать вывод о необходимости срочного принятия кардинальных мер по приведению всей ведомственной нормативно-правовой базы в состояние, обеспечивающее своевременное внедрение в производство ОСТа 42-510-98 (GMP). Для этого, на мой взгляд, необходимо предпринять следующие организационные меры;

1. Незамедлительно создать межведомственную комиссию (группу, технический комитет) для разработки стратегии и тактики создания пакета нормативных документов к национальным GMP. Рекомендовать очередность разработки документов, рассматривать и вносить предложения по их утверждению в Минздрав и Минпромнауки РФ. Такие комиссии (технические комитеты) давно введены в практику за рубежом. В эти комиссии входят и российские специалисты.

2. Утвердить план разработки и корректировки нормативных документов по организации медицинских производств, а также других необходимых документов, обеспечивающих гармонизацию требований ОСТа со строительными нормами и правилами (СНиП) и другими действующими стандартами РФ. (Это было предусмотрено п. 2 приказа от 03.12.1999 г. № 432/5112).

Этим планом также было бы целесообразно предусмотреть работу по гармонизации отечественных нормативных документов со стандартами ИСО и ЕС по чистым помещениям. Уже сегодня можно принять их без изменений с присвоением ГОСТов соответствия, как это принято Госстандартом (на сегодня по другим ведомостям уже принято более 20 стандартов соответствия),

Этому вопросу уделено большое внимание в Постановлении правительства РФ № 650.

В связи с принятым Минпромнаукой решением о возложении соответствующих функций по регистрации вновь разрабатываемых и пересматриваемых нормативных документов фирме НПФ «Прогресс-Центр», возложить на указанную фирму обеспечение информацией о планировании разработки, сроках разработки, введения в действие нормативных документов через отраслевые журналы, например, «Медицинский бизнес», печатать принятые изменения, вносимые в нормативную документацию, (Это практикуется давно всеми министерствами и ведомствами).

Таким образом, все организации отрасли будут иметь современную информацию и своевременно принимать решения в касающейся области.

В штате Департамента предусмотреть должность специалиста (специалистов), курирующего вопросы, связанные с нормативной документацией.

Из практических мер я бы предложил следующее:

✓ одновременно с пересмотром ОСТ 42-510-98 внести необходимые изменения и дополнения в пакет документов, ранее относящихся к РД 64-125-91;

✓ утвердить вторую редакцию ОСТа и пакет документации одновременно;

✓ обеспечить финансирование и приступить к разработке документа «Правила промышленной и пожарной безопасности..,», адаптированного к требованиям общероссийских строительных норм и правил, нормам пожарной безопасности, правилам безопасности ПБ-09-170-97 Гостехнадзора, санитарных правил и т.д. С привлечением заинтересованных ведомств необходимо разработать:

✓ противопожарные нормы проектирования и строительства чистых производственных помещений;

✓ отраслевые нормы технологического проектирования (ОНТП);

✓ определение категорий зданий медицинской и микробиологической промышленности, взрывопожарной и пожарной опасности с методиками расчета категорий помещений, связанных с использованием пылеобразующих и пылевыделяющих взрывоопасных веществ;

✓ СНиП или ведомственные нормы на проектирование и строительство производственных зданий медицинской и микробиологической промышленности взамен ВСН 64-064-88, что позволило бы снять массу проблем при выполнении проектов реконструкции старых и строительства новых производств;

✓ Единый документ по организации складского хозяйства фармацевтических производств.

В то же время следует отметить, что по плану Минпромнауки РФ по теме «Совершенствование нормативно-методической базы...» в разделе 2 п.п. 7.8 и 9 предусмотрена разработка трех нормативных документов о планировании, порядке разработки, пересмотре нормативной документации и контроле за ее внедрением.

В заключение хотелось бы сказать, что этим не ограничивается решение проблем, связанных с созданием и поддержанием в рабочем состоянии ведомственной нормативной документации, сопровождающей внедрение в практику отечественных GMP, а затронута только часть их.

ГОМЕОПАТИЯ В ПРЕДДВЕРИИ GMP

■ Н.А. Замаренов. к.м.н., чл.корр.РАЕН, президент Российской гомеопатической Ассоциации

Сегодня повсюду идет постоянный разговор по поводу Закона « О техническом регулировании». Что это? Временная передышка для производителей лекарств, или новая удавка на их шею ? Мы знаем, что согласно этому Закону многие нормативные акты, принятые до вступления в силу упомянутого Закона «О техническом регулировании», подлежат пересмотру в соответствии с этим законом, а окончательное приведение всех нормативных актов в соответствие с Законом рассчитано на 7 лет. Для реализации и проведения в жизнь ряда положений Закона в сфере обращения лекарственных средств создан Госстандартом России Технический комитет № 450 во главе с академиком РАМН А.М. Егоровым. До 1 июля 2003 года проведен пересмотр, анализ и подготовка Перечня нормативных актов, которые подлежат переработке. Как результат этой кропотливой работы, будут разработана, уточнены и приняты технические регламенты – национальные стандарты, к которым, кстати, будет относиться также новый вариант Федерального Закона «О лекарственных средствах».

Эти технические регламенты будут иметь статус Федеральных Законов, согласно которым будут разработаны и утверждены национальные стандарты, в ранге которых сейчас часто действуют отраслевые стандарты, такие, как ОСТ 42-510-98 (по GMP).

Федеральные органы исполнительной власти (в т.ч. Минздрава России) смогут издавать только документы рекомендательного характера.

Поскольку в Закон «О лекарственных средствах» включены гомеопатические лекарственные средства, всё, что связано с их обращением, находится в сфере действия данного Закона.

Заседание гомеопатической секции на «Фармобращении-2003», Москва, октябрь

Важной особенностью введения Закона «О техническом регулировании» является разработка технического регламента является открытой и публичной процедурой, в соответствии с его статьей 9. Разработчиком технического регламента и национального стандарта может быть любое юридическое или физическое лицо.

В нашей стране всегда имело место тяготение к централизации и поэтому усилия гомеопатической общественности были направлены на тесное взаимодействие с органами государственной власти и государственными учреждениями. Здесь надо отметить, что во всех государственных учреждениях страны нашлись сторонники гомеопатии и помогли государственному становлению гомеопатии в России. Впервые был создан Координационный совет по гомеопатии при Минздраве РФ, который продолжает функционировать и сейчас, как Совет экспертов по гомеопатии. В него вошли основные представители гомеопатической общественности от Российской гомеопатической ассоциации, Российского гомеопатического общества, от фирм, производителей гомеопатических лекарственных препаратов, а также ученые, работающие на поприще гомеопатической науки.

Сейчас, когда мы уже можем говорить, что в России сложилась отечественная фармацевтическая гомеопатическая промышленность и выпускается около 2000 моно- и более 500 комплексных препаратов в соответствии с утвержденными Минздравом нормативными документами, проблемы, связанные с гомеопатическими лекарственными средствами, очень чувствительны для гомеопатической общественности. Так, крупнейшее событие отечественной гомеопатической жизни - II-й Российский гомеопатический съезд, проходивший 20—22 июня 2003 в г. Санкт-Петербурге, отметил особую важность данной проблемы. В ходе его работы был разработан комплекс предложений по дополнениям и изменениям в имеющуюся законодательную базу по гомеопатии. Они проработаны Советом экспертов при Минздраве РФ и представлены в качестве законодательной инициативы.

Как мы писали ранее (журнал «Медицинский бизнес №11 (101) 2002) гомеопатический фармацевтический рынок переживает сейчас трудное время. Необходимость перехода на GMP, при отсутствии четких инструкций относительно того, как это сделать, вызывает тревогу среди гомеопатической общественности. Главный вопрос — каким образом стандартизировать тонкое производство, особенно определение количественной составляющей - остается по-прежнему открытым. Ведь гомеопатия оперирует сверхмалыми дозами, а также энерго-информационной составляющей вещества, создать и не потерять которую всегда было задачей и заботой гомеопатической фармации. Об этих особенностях указано во всех законодательных и нормативных документах, принятых в мировом сообществе в последнее время. Это - Директива № 13147 президента США Б.Клинтона от 7 марта 2000 « О работе комиссии Белого Дома по комплиментарной и альтернативной медицине», Директива Евросоюза № 2001/83/ЕС «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека» от 6 ноября 2001 года, и других принятых ранее документах. Везде выделены особенности гомеопатических лекарственных средств и особенности их производства.

Так, в части Термины «Директивы Евросоюза 2001/83/ЕС», термин «гомеопатический лекарственный препарат» означает: «Лекарственный препарат, приготовленный из продуктов, субстанций или составов, называемых гомеопатическим сырьем, в соответствии с процедурой производства гомеопатического препарата, описанной в Европейской Фармакопее, или в случае отсутствия такого описания — в фармакопеях, официально используемых в настоящий момент в государствах-членах. Гомеопатический лекарственный препарат также может содержать более одного действующего составного вещества.»

В гомеопатии существуют свои специфические особенности системы качества, которые учтены в мировом опыте, в части производства лекарственных средств по системе GMP, которые отражены в зарубежной документации. У нас же, в отечественной нормативной документации не отражены особенности гомеопатии и ее специфика. Лишь в последнем ОСТе 91500.05.001 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», выделен в Приложении раздел XIII с перечнем требований к фармакопейным стать-

ям, без указаний и определений особенностей производства гомеопатических лекарственных средств, да и еще и с требованиями количественного определения вещества в лекарственном препарате.

Современное же состояние гомеопатии в России указывает на ряд её особенностей, которые необходимо обязательно учесть при утверждении необходимой нормативной документации. Кроме общих проблем, связанных с новыми требованиями к фармацевтическому рынку при переходе на новые условия производства (система качества GMP), согласно ОСТ 42-510-98 – сжатые сроки, отсутствие опыта и должной финансовой поддержки, гомеопатическое производство имеет и свои особые проблемы.

Прежде всего – это мелкооптовость производимой продукции, особенно в части монокомпонентных гомеопатических средств. Зачастую такая потребность может составлять 20-50 единиц товара в год на регион. А ведь монокомпонентные гомеопатические лекарства – основа гомеопатии. Другой важной проблемой является несоответствие требований производства и контроля качества к особенностям гомеопатической технологии. Так, проблема контаминации гомеопатического лекарственного средства входит в противоречие с требованиями к обеззараживанию помещений и исходных материалов из-за влияния едких веществ и критических состояний на гомеопатический препарат. Отрадным здесь может быть то, что в утвержденных недавно Минпромнауки РФ методических указаниях «Требования к помещениям для производства лекарственных средств», предусмотрено применение нового класса чистоты в производственных помещениях «К», при котором нет необходимости применения едких и стойких обеззараживающих веществ. Однако, проблемы связанные с обеззараживанием вентилируемого воздуха, остаются.

Кроме того, система регистрации гомеопатических препаратов должна учитывать специфику гомеопатии, которая за свой 200-летний возраст накопила колоссальный опыт клинического применения определенных веществ и всегда осуществляла клинические испытания лекарственного вещества, но по своим гомеопатическим правилам.

Поэтому государственная регистрации должна учитывать особенности гомеопатических лекарственных средств, их производства и применения и допускать систему упрощений, в части клинических и доклинических исследований. Клинические испытания обычного препарата основаны на методе двойного слепого контроля, который применительно к гомеопатическим лекарствам ничего не дает, так как они действуют не на составляющие и фрагменты симптомов, а на весь организм в целом. Метод не способен выявить объективные характеристики входящих ингредиентов, поэтому средства будут затрачены впустую, и средства немалые, интересы населения, потенциальных потребителей будут ущемлены.

Одной из самых болезненных проблем для гомеопатии в переходный период к работе по новой системе качества (GMP), является отсутствие кадров и системы обучения персонала, понимающего новую систему. Тем не менее, работа здесь уже начата и активно проводится. Уже создано и успешно функционирует ряд кафедр и курсов в отечественной ВУЗовской системе. Одной из ведущих здесь стала кафедра «Производства и реализации лекарственных средств» Московской медакадемии (ММА) им. И.М.-Сеченова (заведующий – член-корреспондент РАМН, профессор В.В. Береговых), где успешно проводятся циклы подготовки специалистов по GMP для гомеопатии и подготовка необходимой для гомеопатии нормативно-технической документации.

Крупнейшей проблемой отечественной гомеопатии является отсутствие отечественной гомеопатической фармакопеи. Однако, последнее время созданы предпосылки для формирования Государственной гомеопатической фармакопеи России, как отдельного тома или как Приложения (по аналогии с Францией) к очередному изданию Государственной фармакопеи, поскольку утверждено на государственном уровне 16 общих фармакопейных статей на лекарственные формы, применяемые в гомеопатии (настойки матричные спиртовые, водные и ферментированные, гранулы, тритурации (растирания), разведения, оподельдоки, таблетки, мази и др.), а также около 25 частных статей на матричные настойки.

Научные исследования, проводимые в НИИ фармации МЗ РФ (ныне Научно-исследовательском Институте фармации ММА им. И.М. Сеченова), Химико-фармацевтическом Институте Санкт-Петербурга, Всероссийском институте лекарственных растений, а также в крупнейших фирмах по выпуску гомеопатических препаратов ОАО «Холдинг-Эдас», ООО «Материя Медика», ООО «Гомеофарма», ООО «ОЛЛО», ООО «Доктор Н», ООО «Фитасинтекс», крупнейших региональных производственных гомеопатических центрах, таких, как Новосибирский и Краснодарский, способствовало тому, что гомеопатическая фармация из аптеки вышла на производственный уровень.

Сегодня проводится целый ряд теоретических исследований для разработки методик объективизации. В частности, усилиями отечественных ученых, совместно с рядом гомеопатических фирм и государственных учреждений разрабатываются методики объективизации в системе контроля качества гомеопатических лекарственных средств. Так, отечественным ученым-физиком Ф.Р.Черниковым создана методическая разработка «АГЛС» (совместно с ОАО «ЭДАС»), основанная на методе контроля рылеевского рассеяния в флюктуирующей жидкости. Тезиметрический метод контроля качества гомеопатических лекарственных средств, использующий принципы кристаллографии, был открыт учеными-медиками В.В. и В.А. Воробьевыми и Н.А. Замареновым (совместно с ООО «Гомеофарма»). На эти открытия и созданные на их основе методы и устройства возлагается большая надежда при стандартизации гомеопатического производства.

В нынешнем году создано «Содружество российских производителей гомеопатических лекарственных средств», которое активно включилось в процесс развития законотворчества в гомеопатии. «Содружество» наладило тесное взаимоотношение со всеми заинтересованными государственными, общественными и научно-практическими структурами, кому не безразлична судьба гомеопатии в России.

Фото сделаны на выставке «Аптека-2003»

Вниманию фармпроизводителей: GCP также важны, как и GMP

III-я международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств», состоявшаяся 15-17 октября 2003 года в Москве, была организована РАМН, РАН, Минздравом РФ, региональным фондом поддержки здравоохранения «Здоровье», Ассоциацией Российских фармацевтических производителей (АРФП) и Ассоциацией международных фармацевтических производителей.

Высокая квалификация отечественных исследователей и наличие большого контингента больных с заболеваниями различного профиля делает привлекательным Россию для проведения международных мультицентровых клинических исследований (ММКИ).

В течение 2002 г в Российской Федерации проведено 292 клинических исследования лекарственных средств, из них 143 ММКИ и 84 исследования биоэквивалентности. Для сравнения в 2001 году Минздравом России выдано 263 Разрешения на проведение клинических исследований лекарственных средств, в том числе на 154 ММКИ. Однако, несмотря на стабильность ежегодного количества ММКИ в Российской Федерации, по отдельным оценкам, отечественный рынок для проведения клинических исследований лекарственных средств задействован не более 5-10% своих возможностей.

Во время работы конференции

В конференции приняли участие ведущие российские ученые, занимающиеся разработкой и внедрением отечественных лекарственных средств, клинические фармакологи и специалисты, имеющие большой опыт проведения клинических исследований лекарственных средств, в том числе, и ММКИ, а также представители контрольно-разрешительной системы в сфере обращения лекарственных средств Минздрава России и иностранных компаний-производителей оригинальных лекарственных средств, врачи лечебно-профилактических учреждений страны. В рамках конференции состоялся обмен мнениями по важнейшим проблемам гармонизации требований к проведению клинических исследований лекарственных средств с представителями регуляторных органов по регистрации и контролю качества лекарств Украины и Республики Беларусь, а также Евросоюза.

Нормативная и правовая основа, а также методологические аспекты проведения клинических исследований лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп, вопросы преемственности доклинических и клинических исследований, проблемы и перспективы внедрения в клиническую практику современных лекарственных средств, в том числе, и оригинальных отечественных разработок, были в центре обсуждения на Пленарном заседании и 13 симпозиумах, проведенных в рамках конференции.

На конференции сделано более 110 докладов, опубликованные материалы конференции включают более 200 тезисных научных работ. В работе конференции приняли участие более 500 человек. Во время конференции проведены конкурс научных работ и школа-семинар для молодых клинических исследователей лекарственных средств.

Конференция отметила, что Правила клинической практики в Российской Федерации», разработанные в соответствии с указанным Законом и утвержденные приказом Минздрава России (№266 от 19.06.2003 г.), не в полной мере отвечают методологии проведения Качественной Клинической Практики (ICH GCP). Необоснованность и избыточность требований, а иногда противоречие формулировок в нормативных документах контрольно-разрешительной системы Минздрава России в сфере обращения лекарственных средств, не способствуют гармонизации «национальных правил» с международными стандартами. С одной стороны, проведение клинических исследований отечественных лекарственных средств в соответствии с указанными Правилами не позволит представить даже новый перспективный лекарственный препарат на мировой фармацевтический рынок. С другой стороны, принятые Правила могут послужить тормозом для проведения ММКИ в Российской Федерации.

Участники конференции также отметили, что до настоящего времени недостаточно выполняются отдельные положения действующего законодательства. Например, не определены правовые аспекты деятельности Фармакологического и Фармакопейного комитетов, а также комитета по этике при Минздраве России. Межведомственный экспертный совет по обращению лекарственных средств, созданный Постановлением Правительства Российской Федерации (№485 от 03.05.1999 г.) с целью подготовки предложений, направленных на реализацию единой государственной политики в области обеспечения населения России лекарственными средствами, не в полной мере решает поставленные задачи. В стране не налажена система фармаконадзора за побочными эффектами /побочным действием лекарственных средств. Несмотря на необходимость создания Информационного фонда сведений о побочном действии и об особенностях взаимодействия лекарственных средств в соответствии с Приказом Минздрава России об утверждении Положения об информационной системе, обеспечивающей субъекты обращения лекарственных средств необходимой информацией (приказ № 224 от 28.05.2003 г.), подобный фонд информации не создан. Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России недостаточно активно привлекает к экспертизе лекарственных средств ведущих специалистов в области фармакологии и клинической фармакологии. До настоящего времени не утверждены положения об этических комитетах при учреждениях здравоохранения.

Остаются нерешенными вопросы разработки и утверждения стандартных операционных процедур (СОП) для органов контрольно-разрешительной системы Минздрава России в области обращения лекарственных средств, способствующих упорядочиванию и стандартизации работы этой системы. Так, по данным AIPM, среднее общее время от начальной заявки в Минздрав России до получения всех необходимых разрешений,

позволяющих начать ММКИ, более чем в 2 раза превышает сроки рассмотрения в странах Европейского Союза. Необоснованность подобной задержки проведения экспертизы поданных материалов и выдачи соответствующих разрешений ведет к снижению конкурентоспособности российских центров по сравнению с клиническими центрами других стран. Также необоснованно увеличены сроки выдачи разрешений на вывоз биологических образцов и ввоз исследуемого лекарственного препарата для проведения клинических исследований. До настоящего времени не решен вопрос об отмене, противоречащей российскому законодательству, практики взимания Государственным таможенным комитетом 20% НДС при ввозе лекарственного препарата, предназначенного для проведения клинических исследований.

Отсутствует реестр клинических центров, имеющих опыт проведения клинических исследованиях, не ведется реестр главных клинических исследователей с учетом их стажа и объема проведенных клинических исследований.

В системе Минздрава России отсутствуют структурные подразделения, контролирующие проведение клинических исследований лекарственных средств со стороны государства, например, государственное инспектирование данных исследований.

Современная методология клинических исследований очень медленно внедряется в практику при разработке отечественных лекарственных средств; методы проведения, оценки эффективности и безопасности новых отечественных лекарственных средств, часто не соответствуют международным стандартам.

В настоящее время в связи с введением в действие Федерального Закона «О техническом регулировании» сложилась благоприятная ситуация по разработке новых технических регламентов и национальных стандартов в области обращения лекарственных средств. Научно-координационный Совет по комплексным проблемам клинических исследований лекарственных средств при Президиуме РАМН совместно с AIPM и Международной Конфедерацией обществ потребителей (КонфОП) разработали и представили в Госстандарт Российской Федерации национальный **стандарт «Надлежащая клиническая практика»**. Данный проект соответствует тексту ICH GCP - Руководства по надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов для человека. Цели и принципы стандартизации, заложенные в указанном российском национальном стандарте, а также своевременная разработка Федерального Закона «О техническом регулировании в сфере обращения лекарственных средств» позволят преодолеть все отрицательные стороны действующего Закона «О лекарственных средствах» и будут способствовать интеграции России в мировое сообщество, в том числе, во Всемирную Торговую Организацию (ВТО).

В числе приоретных решений конференции были названы следующие:

✓Просить Минздрав России, РАМН, Экспертный совет по разработке проекта Федерального закона «О техническом регламенте на лекарственные средства» при Администрации Президента Российской Федерации, а также все заинтересованные организации проанализировать правовую и нормативную базу в сфере обращения лекарственных средств и, в частности, для проведения клинических исследований лекарственных средств, и способствовать разработке указанного Федерального Закона и ряда национальных стандартов.

✓ Способствовать завершению процедуры присоединения России к «Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине» (1997 г.) и инициировать процесс ее ратификации.

✓Просить всех участников конференции принять активное участие в публичном обсуждении разработанного НКС по комплексным проблемам клинических исследований лекарственных средств при Президиуме РАМН совместно с AIPM и КонфОП проекта национального стандарта «Надлежащая клиническая практика».

✓Просить Минздрав России разработать перечень конкретных мероприятий, направленных на совершенствование структурной организации и сокращению сроков рассмотрения материалов в контрольно-разрешительной системе в области обращения лекарственных средств, а также внедрения стандартных операционных процедур (СОП), способствующих стабильности правил подачи и рассмотрения материалов, процедуры оформления ввоза и вывоза лекарственных препаратов и биологических материалов, используемых при клинических исследованиях лекарственных средств.

✓В связи и вступлением в силу с 01.01.2004 года нового Таможенного Кодекса просить Минздрав России, РАМН, АРФП, AIPM и другие заинтересованные организации подготовить и представить в Государственный таможенный комитет запрос о необходимости разработки специальной процедуры ускоренного таможенного оформления вывозимых биологических образцов для целей клинических исследований лекарственных средств.

✓ Просить Минздрав, РАМН при содействии Регионального общественного Фонда поддержки здравоохранения «Здоровье» организовать учебно-методический центр по подготовке и переподготовке специалистов по доклиническим и клиническим исследованиям лекарственных средств, включая вопросы этической экспертизы.

✓ Просить Минздрав России как участника Межведомственного экспертного совета по обращению лекарственных средств при Правительстве Российской Федерации, создать секцию независимых экспертов по клиническим исследованиям лекарственных средств.

✓Просить Президиум РАМН, Минздрав России и творческий коллектив по созданию Руководства по клиническим исследованиям лекарственных средств (методические указания) подготовить издание указанного Руководства к 60-летнему юбилею РАМН (2004 г.).

✓ Просить Президиум РАМН и Минздрав России включить в план научно-практических мероприятий на 2004 год 4-ую Международную конференцию «Клинические исследования лекарственных средств» по проблемам законодательного и правового обеспечения организации и проведения клинических исследований лекарственных средств в Российской Федерации после вступления в силу Федерального Закона «О техническом регулировании», а также по вопросам гармонизации требований к документации и процедурам регуляторных органов стран СНГ в области обращения лекарственных средств: «Гармонизация требований в области обращения лекарственных средств стран СНГ с международными стандартами - основа эффективности и безопасности лекарственных средств в клинической практике».

Фото стендов фармпредприятий сделаны на выставке «Аптека-2003»

Департамент государственного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники сообщает перечень предприятий-производителей лекарственных средств по состоянию на 31.12.2003 г. с учетом списка предприятий, представленных в письмах № 295-22/256 от 20.11.2003 и № 295-22/282 от 16.12.2003, которым выданы **заключения о соответствии организации производства лекарственных средств требованиям Федерального закона № 86-ФЗ от 22.06.98 «О лекарственных средствах»** в порядке, установленном приказом Минздрава России № 138 от 04.04.2003 «Об утверждении Порядка выдачи заключения о соответствии организации производства лекарственных средств требованиям Федерального закона «О лекарственных средствах» (зарегистрирован Минюстом России 10.04.2003 г., регистрационный № 4401).

Приложение: Перечень предприятий-производителей лекарственных средств, которым выдано Заключение о соответствии организации производства лекарственных средств требованиям Федерального закона № 86-ФЗ от 22.06.98 «О лекарственных средствах».

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Департамент государственного контроля лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и медицинской техники № 295-22/300 от 31.12.2003
Руководитель департамента В.Б. Акимочкин

Перечень предприятий-производителей лекарственных средств, которым выданы заключения о соответствии организации производства лекарственных средств требованиям Федерального закона № 86-ФЗ от 22.06.98 «О лекарственных средствах»

№	Наименование предприятия
1	ООО НПП «Техноген», Москва
2	ОАО «Красногорсклексредства», п. Опалиха, Красногорский р-н, Московская обл.
3	НПФ «Медицинские технологии», Новосибирск
4	ООО «НПП «Анил-Фарм», Тамбов
5	ОАО «Новосибхимфарм», Новосибирск
6	ОАО «Красфарма», Красноярск
7	ОАО «ЩВЗ», Щелково, Московская обл.
8	ООО «Производство медикаментов», Ростов-на-Дону
9	ОАО «Ай Си Эн Октябрь», Санкт-Петербург
10	ОАО «Ай Си Эн Марбиофарм», Йошкар-Ола
11	ООО «МедМагикФарм», Новосибрск
12	ООО «Доктор-Н», Москва
13	ОАО «Медполимер», Санкт-Петербург
14	ОАО «Ай Си Эн Полифарм», Челябинск
15	ЗАО «Фирма «Здоровье», п. Нахабино, Красногорский р-н, Московская обл.
16	ОАО «Московская фрмацевтическая фабрика», Москва
17	ЗАО «Фарма Вид», Видное, Московская обл.
18	ОГУП «Кировская фармацевтическая фабрика», Киров
19	ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика», Тверь
20	ЗАО «МБ НПК Цитомед», Санкт-Петербург
21	Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и В.А. Овчинникова, Москва
22	ООО «Фармакор продакшн», Санкт-Петербург
23	ЗАО «НПК Обновление», Новосибирск
24	ЗАО «Рестер», Москва
25	ЗАО «Анапо-2000», Москва
26	ОАО «Фармакон», Санкт-Петербург
27	«Макиз-Фарма», Москва
28	ЗАО «Пульмомед», Москва
29	МУ «СПК «САНГВИС» , Екатеринбург
30	ФГУП «Покровский завод биопрепаратов», п. Вольгинский, Петушинский р-он, Владимирская обл.
31	ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова,п/о Петрово-Дальнее, Красногорский р-н, Московская обл.
32	ОАО «Биосинтез», Пенза
33	ЗАО "Ярославская фармацевтическая фабрика», Ярославль
34	ООО «Возрождение и Развитие», Воронеж
35	ОАО «Ай Си Эн Томскхимфарм», Томск
36	ОАО «Татхимфармпрепараты», Казань
37	ЗАО «Фармпроект», Санкт-Петербург
38	ООО «Алиум», д.Ангелово, Красногорский р-он, Московская обл.
39	ООО «Сантэфарм», Копейск, Челябинская обл.
40	ООО «МАКСФАРМ», Рязань
41	ЗАО «Медминипром», Москва
42	ООО «Технофос», Казань
43	ООО «Сендересис», Москва
44	ЗАО «Медико-технологический холдинг «МТХ», Москва-Зеленоград
45	ГП НПЦ «Фармзащита», Химки, Московская обл.
46	ОАО «Восток», п.Восточный, Омутнинский р-он, Кировская обл.
47	ЗАО «Инфамед», Видное, Московская обл.
48	ЗАО «АЛСИ Фарма», Киров
49	ООО «Томская фармацевтическая фабрика», Томск
50	ООО «Русичи-Фарма», п.Вольгинский, Петушинский р-он, Владимирская обл.
51	ЗАО «Канонфарма продакшн», Щелково, Московская обл.
52	ЗАО «Мир-Фарм», Обнинск, Московская обл.
53	ОАО «Биохимик», Саранск
54	ЗАО «Норбиофарм», п.Вольгинский, Петушинский р-он, Владимирская обл.
55	ЗАО «Скопинский фармацевтический завод», с. Успенское, Скопинский р-н, Рязанская обл.
56	ЗАО «Брынцалов-А», Москва
57	ЗАО «Фарм-Синтез», Москва
58	ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», Санкт-Петербург
59	ООО «РОСБИО», Санкт-Петербург
60	ЗАО «Силма», г. Данков, Липецкая обл.
61	ООО «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург
62	ЗАО «Вертекс», Санкт-Петербург
63	ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва
64	ЗАО «Международная фармацевтическая производственно-дистрибьюторская корпорация БИОТЭК», Москва
65	ЗАО «Гедеон Рихтер-Рус», п. Шувое, Егорьевский р-н, Московская обл.
66	ОАО «Акрихин», Старая Купавна, Ногинский р-он, Московская обл.
67	ОАО «Нижфарм», Нижний Новгород
68	ЗАО «Фармацевтическаое предприятие «Оболенское», Серпуховский р-он, Московская обл.
69	ЗАО «Диоптра», Москва
70	ЗАО «Ст.-Медифарм», с.Веселое, Кочубеевский р-он, Ставропольский край
71	ООО «Самсон-Мед», Санкт-Петербург
72	ГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс «Минздрава России - Экспериментальное производство медико-биологических препаратов», Москва
73	ООО «Камелия НПП», Москва
74	ОАО «Органика», Новокунецк
75	ОАО «Ай Си Эн Лексредства», Курск
76	ООО «Материа Медика Холдинг», Челябинск

30 лет на фармацевтическом рынке проектных услуг

ОАО «Комплексная инженерно-проектная фирма «БИНОМ»

1 апреля 2004 г. ОАО «Комплексная инженерно-проектная фирма «БИНОМ» отметила 30-летие своей деятельности

А.Л.Бровенко, генеральный директор ОАО КИПФ «БИНОМ»

В апреле 1974 г. был организован научно-исследовательский конструкторский и проектный институт «ВНИИбиохиммашпроект», в составе которого было создано проектное отделение. Возглавил институт талантливый ученый и организатор Кирилл Петрович Гапонов.

Это было время бурного развития промышленной микробиологии и фармации. Институту поручили генпроектирование важнейших объектов отрасли.

В 1975 году по проектам института началось строительство научных центров в Новосибирске, Серпухове и Чехове, машиностроительных заводов в Йошкар-Оле и Киришах Ленинградской области. Институт также обеспечивал проектной документацией строящиеся заводы в Бердске, Омутнинске, Степногорске (Казахстан) и многие другие объекты.

ОАО КИПФ «БИНОМ»

При проектировании лабораторных и производственных корпусов впервые в стране технологические операции строились с учетом зонирования производственных помещений, контроля рисков допустимого биозагрязнения, с обеспечением автоматического поддержания вентиляционными системами заданных климатических параметров и перепада давления, устройства шлюзов, подготовки персонала, спецодежды, оборудования и помещений по тем требованиям, которые сегодня весь мир именует аббревиатурой **GMP**. Специалисты института по праву могут гордиться созданными объектами.

Достигнутые успехи в деле создания современных биотехнологических производств послужили основанием для создания в **1991** году на базе проектного отделения института «ВНИИбиохиммашпроект» самостоятельного Государственного проектно-изыскательского института предприятий биологической промышленности (Гипробиопром), который в **1992 г**. в процессе приватизации был преобразован в ОАО «Комплексная инженерно-проектная фирма «БИНОМ».

Новые экономические условия сказались и на деятельности фирмы ОАО КИПФ «БИНОМ». В стране стала развиваться фармацевтическая промышленность и накопленные знания

и практический опыт специалистов помогли фирме успешно работать на фармацевтическом рынке проектных услуг.

По проектам фирмы впервые в России были введены в действие производства генно-инженерного препарата интерферон, генно-инженерного инсулина человека, инфузионных растворов в полимерных контейнерах и препаратов крови, а также шприцев однократного применения.

За последние годы были разработаны проекты многих предприятий, в том числе таких известных фирм, как ЗАО «Гедеон Рихтер-Фармоград» (Московская обл.), фирма «КРКА» (Московская обл.), ЗАО «Сендересис» (Москва), ЗАО «Алиум» (Московская обл.), а также проекты отдельных производств и фармацевтических складов для ПО «Мосхимфармпрепараты» (Москва), ЗАО «Брынцалов-А» (Москва), ОАО ХФК «Акрихин» (Московская обл.) и другие.

За 30-летнюю деятельность по проектно-сметной документации ОАО КИПФ «БИНОМ» построено заново и реконструировано несколько сотен биотехнологических и фармацевтических производств, научных центров и баз, вивариев и лабораторий.

ЗАО «Сендересис», г.Москва

ОАО КИПФ «БИНОМ» использует в своих проектах только современные решения, в том числе за счет разработки и внедрения автоматизированных систем управления инженерно-техническими системами (АСУ ИТС) и автоматизированной системы контроля технологических параметров (АС КТП). Реализованная на Московском эндокринном заводе АСУ ИТС работает в непрерывном режиме с апреля 1997 года.

В предпроектной разработке находятся новые перспективные технологии и современное оборудование, на основе которых готовятся программы перестройки предприятий пищевой, биотехнологической и фармацевтической промышленностей.

Специалисты ОАО «БИНОМ» участвуют в разработке нормативной документации и являются членами Технических комитетов по стандартизации Федеральной службы по техническому регулированию и метрологии, в том числе ТК 458 «Производство и контроль лекарственных средств».

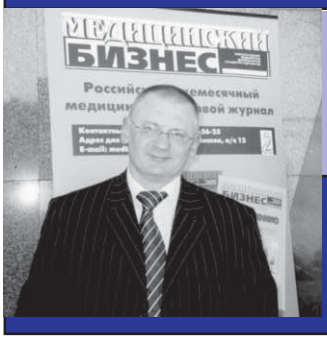
ОАО КИПФ «БИНОМ» – ваш надежный партнер в проектировании, строительстве и реконструкции объектов.

Фармацевтическая фабрика фирмы «КРКА», г.Истра Московской области

БиНом

Россия, 127299,
г.Москва,
ул.Клары Цеткин, 4/6
тел.:(095) 150-25-36
Факс (095) 150-94-88
E-mail:binom@asvt.ru
http://www.kipfbinom.ru

Принципы технического регулирования для лекарственных средств. Объекты, оценка соответствия, формы подтверждения соответствия



■ А.В. Буран, начальник отдела Департамента государственного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Минздрава России

Главной целью Федерального закона «О техническом регулировании» является обеспечение безопасности продукции и процессов. При этом предполагается, что полезные свойства товаров будут оцениваться самими потребителями и регулироваться рыночными механизмами, с использованием добровольных стандартов и схем подтверждения соответствия. В отношении лекарственных средств такой подход не применим. В международной практике, в документах международных организаций неоднократно указывалось, что лекарственные средства не должны рассматриваться, как обычный товар. По сведениям международных организаций, занимающихся проблемой качества лекарственных средств (ВОЗ, PIC, ICH), ни в одной стране мира фармацевтическое законодательство не пересматривается в сторону его приведения в соответствие к межотраслевым принципам технического регулирования. В промышленно развитых странах функционирует национальная система обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, основанная на директивах ЕС и международных стандартах профессиональной деятельности. В материалах ВОЗ, а также в итоговых материалах X конференции представителей национальных органов нормативного контроля лекарств (ICDRA), которая проходила в 2002 году в Гонконге, отмечалось, что к лекарственному рынку практически неприменимы или мало применимы многие принципы и подходы, широко используемые в других секторах экономики. Речь, в частности, идет о соглашении по техническим барьерам в торговле ТБТ ВТО, большинстве стандартов ИСО, МЭК, СЕН, СЕНЕЛЕК и других. Некоторые из этих материалов могут использоваться в фармацевтическом секторе после надлежащей адаптации.

При этом конечный потребитель (пациент) не в состоянии сам оценить не только безопасность, но и потребительские свойства лекарственных средств. С учетом этого все требования к свойствам лекарственного средства должны носить обязательный характер. Другими словами в сфере лекарственных средств не могут использоваться добровольные стандарты качества, добровольная сертификация лекарственных средств и т.п. Иначе говоря, к лекарственным средствам практически не применимы рыночные механизмы технического регулирования, основанные на суждении потребителя о полезных свойствах товара.

Безопасность и эффективность лекарственных средств могут быть оценены только с точки зрения соблюдения качественных показателей, таких как подлинность, количественное содержание, отсутствие примесей и т.д. Качественной

может считаться лишь продукция, отвечающая всему установленному комплексу показателей. При этом, поскольку при определении качества лекарственных средств применяются разрушающие методы контроля, качество серии лекарственного средства может быть подтверждено только на основании проверки качества крайне незначительной доли продукции.

Для гарантированного подтверждения пригодности лекарственных средств к применению необходима комплексная оценка соответствия используемых материалов и процессов, причем, такая оценка должна осуществляться на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства. Совокупность таких видов оценки соответствия, а также постоянный контроль и надзор в сфере лекарственных средств, образуют механизм гарантирования качества, эффективности и безопасности лекарственных средств для потребителя не только в проверяемых образцах, но и во всей партии продукции.

По причине существенных отличий лекарственных средств от большинства других товаров, ряд положений Федерального закона «О техническом регулировании» не применим в полной мере к фармацевтической продукции. Поэтому действие Федерального закона «О лекарственных средствах» не может быть отменено после введения технического регламента в отношении безопасности лекарственных средств. Эти документы должны в полной мере дополнять друг друга.

Безусловно, в закон «О лекарственных средствах» должны быть внесены соответствующие изменения и дополнения. В первую очередь будут внесены уточнения в ключевой термин «качество лекарственного средства», как соответствие государственному стандарту. Это понятие будет прописано следующим образом: Качество лекарственных средств – соответствие лекарственных средств качественным и количественным показателям, устанавливаемым при оценке соответствия в форме регистрации в Российской Федерации, и изложенным в нормативных документах на лекарственные средства.

Другими словами, качество лекарственных средств должно пониматься, как соответствие всем положениям регистрационного досье на лекарственное средство. Неотъемлемой частью соответствия лекарственного средства положениям регистрационного досье на него, является соответствие условий производства данного лекарственного средства требованиям GMP.

Действующие сегодня «российские GMP» стандарт ОСТ 42-510-98 очень похожи на оригинал – Европейские Правила, особенно если смотреть издалека (в них похожие термины, названия заголовков и т. п.), однако характер требований зачастую существенно меняется.

ОСТ 42-510-98 внедряется медленно. Из более 800 предприятий, имеющих сегодня лицензию на право производства лекарственных средств, в лучшем случае 1/10 часть может быть оценена на соответствие GMP. Контроль за ходом внедрения ОСТа осуществляется крайне слабо, вследствие отсутствия достаточного количества квалифицированных инспекторов. Проверка предприятий на соответствие ОСТу осуществляется на комиссионной основе. В отдельных случаях делаются попытки привлечения к проверкам иностранных специалистов. Однако этого явно недостаточно. В настоящее время проблема подготовки квали-

фицированных инспекторов встала во весь рост, в связи с подготовкой к вступлению России в ВТО. Эту проблему можно разделить на две составляющие, неразрывно связанные между собой:

- мировые тенденции глобализации в области разработки, производства, торговли и потребления лекарственных средств требуют создания и гармонизации форм проверки соответствия требованиям безопасности, эффективности и качества лекарственных средств на всех этапах обращения; подобная гармонизация осуществляется в рамках международных организаций сотрудничества, таких, как ВОЗ, PIC, ICH и других; в этой связи важным является осуществляемый под руководством Минздрава России процесс вхождения Российской Федерации в международные структуры, а также формы двустороннего сотрудничества (например, с FDA и PIC).

- наличие в распоряжении регуляторного органа постоянно действующего фармацевтического инспектората является неотъемлемым требованием функционирования контрольно-разрешительной системы. Кроме того, отсутствует стройная последовательность действий в отношении порядка лицензирования фармацевтического производства, функция лицензирования оторвана от механизма инспекционных обследований. Исключительно важен уровень квалификации государственных инспекторов. Именно по этой причине задерживается заключение соглашения между Евросоюзом и США о взаимном признании результатов инспектирования по GMP, хотя в странах Евросоюза действуют единые требования GMP. Уровень подготовки государственных инспекторов в странах южной Европы существенно отстает от достигнутого в США, Великобритании и скандинавских странах. В настоящее время отношения между США и странами Европы складываются на основе двусторонних соглашений по отдельным продуктам.

Для Российской Федерации проблема подготовки и международной аттестации фармацевтического инспектората является архиважнейшей на сегодняшний день. Время, отпущенное нашей стране на создание института инспекторов, не превышает одного года. Конкретная дата уже названа Президентом Российской Федерации В.В.Путиным: 1 января 2005 года.

В целом, регистрация лекарственных средств, объединяющая в себе требования правил GLP и GCP с экспертной оценкой результатов изучения новых препаратов, условий их производства на дорыночном этапе сферы лекарственных средств, является важнейшим этапом оценки соответствия лекарственных средств по вопросам качества, эффективности и безопасности их применения.

Правила GMP предусматривают использование в процессе производства лекарственных средств технологической и контрольной документации, утверждаемой регистрационным органом. Соблюдение такого порядка обеспечивает выпуск лекарственных средств, отвечающих по своим свойствам условиям регистрации, что гарантирует их лечебный эффект в той мере, в которой он одобрен экспертами на этапе регистрации.

Только на этом основании предприятие-производитель имеет право декларировать соответствие качества своей продукции зарегистрированным параметрам в объеме всего выпуска.

Последующее обращение лекарственных средств регламентируется соответствующими правилами GDP, GPP и GSP, соблюдение которых обеспечивает сохранение полезных свойств препаратов в соответствии с условиями их регистрации. Причем, положения GMP являются доминирующими и распространяются на другие этапы лекарственного обращения, такие, как оптовая и розничная торговля лекарственными средствами, требования к условиям хранения, транспортирования и уничтожения лекарственных средств, к организации деятельности контрольно-аналитических лабораторий в сфере обращения лекарственных средств.

Заслуживают внимания обсуждаемые в настоящее время на международном уровне предложения FDA по совершенствованию контрольно-разрешительных систем, основанные на системах качества и анализе рисков. Их можно сформулировать следующим образом:

- дальнейшая детализация требований к регистрационным материалам по разделу «Качество» (по американской классификации CMC «Химия, производство и контроль) –то есть представление заявителями более подробной информации в разработки технологии, методов анализа и контроля производства, включая данные в отношении исследований, надежности процессов с использованием методов математической статистики;

- разделение правил GMP на обязательные требования в отношении того, что надо сделать, и материалы рекомендательного характера. Как можно выполнить установленные требования;

- расширение перечня изменений, которые предприятие может вносить в организацию производства без предварительного согласования с регистрационным органом;

- объединение экспертизы регистрационных материалов с инспекционной оценкой технического уровня производства и соблюдения правил GMP;

- классификация продуктов, процессов и производственных участков на несколько категорий в зависимости от соответствующей им степени риска для потребителя (установление приоритетов в государственной инспекционной программе в соответствии с прогнозируемыми рисками).

В соответствии с Федеральным законом «О техническом регулировании» все принципиальные решения по разработке технических регламентов, включая установление минимально необходимых требований, выбор форм и схем подтверждения соответствия, принимаются с учетом степени риска причинения вреда продукцией.

Классификация лекарственных средств по степени риска

I класс	**Инфузионные и инъекционные растворы** к которым предъявляются обязательные требования – вирусной безопасности, стерильности, апирогенности (препараты полученные из человеческой крови, инсулины и др.)
II класс	**Стерильные лекарственные формы** (наркотические и психотропные, радиофармацевтические, рентгеноконтрасные, препараты для наркоза (кроме газов мед.), лекарственные формы для детей)
III класс	**Нестерильные лекарственные формы**
IV класс	**Препараты безрецептурного отпуска**

Основным критерием для принятия решений по выбору форм и схем является степень риска недостижения установленных в регламенте целей (п.2 ст. 23 Закона).

Методы анализа должны обеспечить качественное ранжирование или классификацию продукции по степени опасности: очень опасные, средне опасные, мало опасные. Так предлагается в рекомендациях по разработке технических регламентов.

Мы в свою очередь попытались разработать свою классификацию применительно к специфике нашей продукции.

С точки зрения реализации Закона организация работ по определению допустимого уровня риска является крайне важной задачей. Причем, впрямую это не вопрос бизнеса – он непосредственно в решении этой проблемы не заинтересован, а задача государственная, связанная с обеспечением надлежащего уровня безопасности для населения.

Согласно закону «О техническом регулировании» обязательное подтверждение соответствие осуществляется в формах:

- декларирования соответствия (принятие декларации о соответствии);

- обязательной сертификации.

Подтверждение соответствия продукции требованиям технических регламентов в рамках установленной формы обязательного подтверждения соответствия осуществляется согласно схемам обязательного соответствия (далее – схемы), каждая из которых представляет собой полный набор операций и условий их выполнения участниками подтверждения соответствия.

Схемы подтверждения соответствия могут включать одну или несколько операций, результаты которых необходимы

ВЫВОД

- Для установления соответствующих форм и схем подтверждения соответствия продукции требованиям технического регламента могут быть использованы методы анализа риска с учетом следующего принципа:
- **Соответствие более опасной продукции должно обеспечиваться более «жесткими» формами и схемами подтверждения соответствия (большей доказательной базой соответствия), соответствие менее опасной продукции обеспечивается меньшей доказательной базой.-**

Для принятия декларации о соответствии должны существовать следующие условия:

1. В наличии должны иметься достаточные исторические данные, свидетельствующие, о том, что:

А) производители понимают технические, нормативные и рыночные требования, которым должны соответствовать их лекарственные препараты;

Б) риск нанесения ущерба для здоровья человека в достаточной степени защищен техническими, нормативными или рыночными механизмами;

В) удовлетворяется потребность в уверенности принимающих сторон (органов власти и организаций, занимающихся вопросами качества и безопасности лекарственных средств)

для подтверждения соответствия продукции установленным требованиям, в том числе:

- испытания (типовых образцов, партий или единиц продукции);
- сертификацию системы качества (производства);
- инспекционный контроль (за продукцией, производством, системой качества).

Сложившаяся ситуация на российском фармацевтическом рынке обострила проблему качества и безопасности лекарственных средств. В настоящее время на российский рынок поступает значительное количество недоброкачественной и фальсифицированной (опасной) продукции, что может нанести серьезный вред здоровью людей, и вместе с тем продукция, находящаяся в теневом обращении приводит к недополучению бюджетом миллиардов рублей.

Первый обязательный способ подтверждения соответствия в виде декларирования соответствия предусматривает ответственность производителя, который в своей декларации заявляет, что выпускаемая им продукция соответствует требованиям безопасности. Производитель при этом должен принять собственные меры по оценке соответствия и подтвердить регулирующему органу, что поставке предшествовали необходимые меры по обеспечению качества и безопасности продукции. Такие действия нужны производителю для защиты своей позиции при надзоре или при рассмотрении своих исков в судах, юридической ответственности за качество продукции. Для большей уверенности в своей продукции на рынке производители, как показывает Европейская практика, часто идут добровольно на оценку соответствия своей продукции в специально уполномоченных органах.

Второй обязательный способ подтверждения соответствия в виде сертификации включает процедуры, в соответствии с которыми продукция оценивается до ее поступления на рынок.

При сертификации используются различные виды оценки, проводимые третьей стороной. Они могут использоваться как каждая в отдельности, так и в совокупности, образуя схемы сертификации. Наиболее общими видами из них являются:

- контроль каждого отдельного образца конкретного вида продукции. Этот вид является чрезвычайно жесткой процедурой оценки и обременительной для изготовителя. Практически не применяется на практике;
- испытание образца, взятого из партии, с последующим инспекционным контролем;
- оценка производства предприятия-производителя лекарственных средств или системы качества на этом производстве.

Только при наличии необходимых данных, действенной системы инспекционного контроля и равных требований к аккредитации контрольных лабораторий поставщика декларирование соответствия может стать заслуживающим доверия методом подтверждения соответствия продукции. История доказывает безответственность мнения о том, что сама рыночная конкуренция заставит предприятия производить лекарственные средства, соответствующего качества.

Опыт развитых стран говорит о том, что результативное регулирование лекарственного рынка с позиций качества продукции возможно лишь при наличии независимого специализированного органа исполнительной власти (Drug Regulatory authority), находящегося в системе здравоохранения и объединяющего в своих руках все основные направления работы в области лекарственных средств. В практике индустриальных государств независимость такого органа обеспечивается соответствующим законом, в котором указывается его точное название и основные функции, а также определяется статус руководителя (назначение на уровне Правительства) и финансирование отдельной строкой в бюджете.

С 1 июля 2003 года в России вступил в силу Федеральный закон «О техническом регулировании», который ввел на территории страны понятие технического регламента, как свода минимально необходимых требований к безопасности продукции на рынке, процессам ее производства, применения, транспортировки, хранения и уничтожения.

Поскольку лекарственные средства, изделия медицинского назначения и медицинская техника также оказались в сфере действия данного закона, Министерством здравоохранения Российской Федерации в соответствии с указанным Федеральным законом была разработана Программа по созданию и принятию технических регламентов, определяющих требования к обеспечению безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения, а также процессам их разработки, испытаний, производства, и продажи. Все эти документы включены в проект Государственной программы разработки и принятия технических регламентов в Российской Федерации, рассчитанной на период до 2010 года. Минздрав России планирует осуществить разработку своих документов не позднее декабря 2005 года. После их принятия они получат статус Федеральных законов, обязательных для исполнения на всей территории России.

В первую очередь Минздравом России разрабатывается общий технический регламент «О безопасности лекарственных средств», в котором будут определены общие требования к разработке, испытаниям лекарственных средств с целью их регистрации (одобрения), а также требования к условиям производства и продажи лекарственных средств. В ближайшее время этот документ будет опубликован в средствах массовой информации для его широкого обсуждения. Система требований к регистрации лекарственных средств и проведению пострегистрационного мониторинга, определенная данным техническим регламентом, будет предельно прозрачной и доступной и призвана обеспечить равные права всех участников рынка. Кроме того, в данном документе в достаточной степени будет применена концепция оценки рисков применения конкретных лекарственных средств и использования соответствующих процедур при их предрегистрационной и пострегистрационной экспертизе и мониторинге.

Президентом Российской Федерации В.В.Путиным в августе 2003 года был определен срок введения в России требований международных Правил GMP с 1 января 2005 года. В связи с важностью данной проблемы Минздравом России совместно с Госстандартом России еще в мае был разработан на основе требований GMP Евросоюза и внесен на рассмотрение Правительства Российской Федерации проект специального технического регламента «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». В связи с дефицитом времени, отпущенного Президентом Российской Федерации на создание нормативной правовой базы в области производства лекарственных средств, соответствующей международным требованиям, принятие данного документа предполагается в 2004 году в виде национального стандарта. 26 марта с.г. состоялось обсуждение окончательного варианта данного проекта на заседании ТК 458 по стандартизации в области GMP. Данный документ является результатом совместной работы всех заинтересованных сторон.

Для принятия декларации о соответствии должны существовать следующие условия:
(продолжение)

2. В наличии должна иметься действующая и эффективная система инспекционного контроля после выхода лекарственного средства на рынок обращения продукции

3. В наличии должна быть система санкций за несоответствие лекарственных средств установленным требованиям:

- *Гражданская и уголовная ответственность;*
- *Отзыв с рынка с последующим уничтожением;*
- *Запрет обращения на рынке.*

Российская фармацевтическая промышленность – сегодня и завтра

30-31 марта 2004 г. в Президент-Отеле состоялась международная конференция «Российская фармацевтическая промышленность. Сегодня и завтра»

В конференции приняли участие руководители фармацевтических предприятий, работники Минздрава и соцразвития РФ, Министерства промышленности и энергетики РФ, Комитета по развитию биологической и медицинской промышленности Торгово-промышленной палаты РФ, представители коммерческих структур и средств массовой информации.

В резолюции конференции отмечалось, что объем российского фармрынка по итогам 2003 г. составил 3,35 млрд. долл., что безусловно недостаточно для страны с населением около 145 млн. человек. Сохраняется тенденция сокращения доли отечественных препаратов: в прошлом году она снизилась с 27% до 25%. Российскими производителями выпускаются, в основном, устаревшие, дешевые и малоэффективные лекарства, низок уровень рентабельности отечественного фармацевтического производства. Мало внедряются новые разработки.

И.И.Тюляев, генеральный директор ОАО «Химфармкомбинат «Акрихин» и Н.К.Дараган, заместитель руководителя департамента Минпромэнерго РФ

Сегодня государство не обеспечивает в полном объеме наличие эффективных лекарственных средств в больницах, госпиталях и других лечебных учреждениях. Остро стоит проблема ограниченной доступности лекарств для многих потребителей. Российскому фармобращению также свойственны такие проблемы, как неудовлетворительное качество лекарств, их нерациональное использование, оборот фальсифицированных лекарственных средств. По данным Всемирной организации здравоохранения, до 40% лекарств в России не имеют подтвержденной клинической эффективности.

Затянувшаяся неопределенность с переходом на современные международные стандарты государственного регулирования обращения ЛС не способствует росту эффективности медикаментов и препятствует конкурентоспособности российской фармпромышленности.

Участники конференции подчеркивают, что попытка распространить положения Федерального Закона «О техническом регулировании» на лекарственные средства противоречила бы мировому опыту и негативно сказалась бы на качестве лекарственного обеспечения населения, ослабила бы оперативный государственный контроль в данной сфере и затормозила бы развитие отечественного фармрынка.

Низок уровень государственных расходов на нужды лекарственного обеспечения и здравоохранения в целом. Доля здравоохранения в структуре бюджетов всех уровней составляет около 2,2%, в структуре федерального бюджета – 1,66%. Для сравнения, в среднем по Европе и в Японии на здравоохранение выделяется порядка 6-7% госбюджета, в США – 14%. Более 2/3 общего объема потребления лекарств в стране оплачивается непосредственно гражданами, и лишь 31% - из бюджетных средств и по каналам ФОМС.

Н.Васильева, директор выставки «Фармтех»

В то же время, по мнению участников конференции, положение дел в российской фармотрасли может быть кардинально изменено к лучшему. Отечественная фармацевтическая промышленность способна быть одним из лидеров национальной экономики по темпам роста, технологичности, инновационности, социальной значимости и ответственности, экспортировать продукцию высокой степени переработки.

В кулуарах совещания

Ключевым условием динамичного и устойчивого развития является придание приоритетного значения вопросам здоровья нации на правительственном уровне, пересмотр всей политики в области лекарственного обеспечения и осуществление государственных мер по развитию отечественной фармацевтической отрасли. Конференция констатировала, что политическая ситуация в стране благоприятна для решения указанных задач и приветствует тот факт, что власть начала разворачиваться в сторону решения этих проблем.

Участники конференции поддерживают выдвинутую Комитетом ТПП РФ по развитию биологической и медицинской промышленности инициативу по разработке и принятию Национальной лекарственной доктрины (НЛД) Российской Федерации на основе рекомендаций ВОЗ и с учетом российской специфики. Аналогичные национальные лекарственные доктрины приняты на государственном уровне или разрабатываются в почти 140 странах мира.

Участники конференции намерены осуществить под эгидой Комитета ТПП РФ по развитию биологической и медицинской промышленности предварительную работу по обсуждению различных аспектов НЛД, привлекая к этой деятельности наиболее авторитетных и компетентных представителелей всех заинтересованных сторон – министерств и ведомств, практической медицины, фармацевтической и медицинской науки, фармацевтического бизнеса, ассоциаций потребителей, страховых компаний, независимых экспертов и международных организаций.

Фото М.Кушнаревой

Проектирование и оборудование

От приемки сырья до готового медикамента. Современнейшая технология для производства жидких ГЛС по стандарту GMP - проектировано фирмой Glatt:

- Приёмка сырья и входной контроль
- Приготовление раствора
- Розлив в первичную упаковку
- Стерилизация
- Сублимационная сушка
- Обеспечение качества
- Вторичная упаковка и хранение
- Чистые помещения
- Инженерно-технические сети

Pharm Tech 2004

Посетите нас на Красной Пресне в павильоне «Форум»

в Москве с 29.11. - 03.12.2004 г.

Glatt - Ваш партнёр
для организации производства твердых и жидких ГЛС

для производства жидких ГЛС

Интегрированные технологические процессы с гарантией высокой экономичности и максимального качества продукта. Современнейшее оборудование - произведено фирмой Glatt:

- Системы взвешивания и приготовления раствора
- Установки очистки CIP/SIP
- Установки для производства очищенной воды
- Установки для производства воды для инъекций
- Системы стерильной фильтрации
- Установки для производства чистого пара
- Вентильные узлы
- Установки обезвреживания сточных вод
- Системы чистых помещений

Glatt Ingenieurtechnik GmbH

Nordstrasse 12
99427 Weimar/Germany
Телефон: +49 -3643 47-0
Факс: +49 -3643 47-12 31
eMail: info@glatt-weimar.de

119034 Москва/Россия
Гагаринский пер., здание 3,
подъезд No 7, 4-ый этаж
Телефон: +7 -095 787 2408
Факс: +7 -095 787 2409
eMail: info.glatt-moscow@sovintel.ru

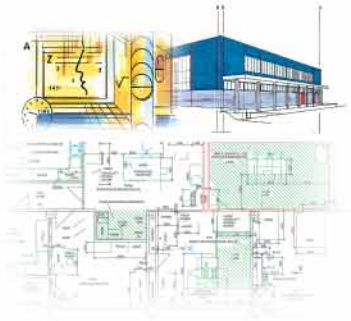
www.glatt.de/liquida

Glatt®

Мы устанавливаем стандарты

Проектирование фармацевтических процессов

- Обоснование проекта
- Концептуальный дизайн
- Базовое проектирование
- Детальное проектирование
- Закупка и поставка
- Монтаж
- Квалификация и пусконаладка



Производственные линии и заводы для изготовления твердых и жидких ГЛС, а также производство сырья и активных веществ химическими и биотехнологическими процессами от Glatt:

- Таблетки
- Драже
- Капсулы
- Суппозитории
- Мази/Кремы
- Капли
- Соки
- Вакцины
  (в готовых шприцах ампулах/флаконах)
- Инъекционные растворы
  (в готовых шприцах ампулах/флаконах)
- Инфузионные растворы
  (в бутылках и мешках)
- Продукты из плазмы крови

Посетите нас на Красной Пресне в павильоне «Форум» в Москве с 29.11. - 03.12.2004 г.

Pharm Tech 2004

Glatt Ingenieurtechnik GmbH

Nordstrasse 12, 99427 Weimar/Germany
Телефон: +49 -3643 47-0
Факс: +49 -3643 47-12 31
eMail: info@glatt-weimar.de

119034 Москва/Россия
Гагаринский пер., здание 3, подъезд No 7, 4-ый этаж
Телефон: +7 -095 787 2408
Факс: +7 -095 787 2409
eMail: info.glatt-moscow@sovintel.ru

www.glatt.de/projects

Glatt®

Мы устанавливаем стандарты

Третья Международная практическая Конференция

« Инженерная практика GEP - основа GMP фармацевтических предприятий»

18-19 октября 2004 г. в Москве в отеле «Ренессанс», зал «Одесса» состоится 3-я международная практическая конференция, в оргкомитет которой вошли: **Воробьев А. А.,** академик РАМН, председатель общества биотехнологов России, заместитель академика-секретаря Отделения профилактической медицины РАМН, **Хабриев Р.У.,** чл.-корр. РАМН, руководитель службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, **Береговых В.В.,** чл.-корр. РАМН, заместитель председателя Технического комитета по стандартизации «Лекарственные средства», зав. кафедрой ММА им. И.М. Сеченова, **Бугреев В.Н.,** директор программ по биотехнологии и фармации ЗАО НПО «Элевар», **Бутов В. С.,** генеральный директор ЗАО «БИОТЕХ-интер», **Васильев Р.Г.,** д.б.н., исполнительный директор Общества биотехнологов России, **Егоров А.М.,** академик РАМН, председатель Технического комитета по стандартизации «Лекарственные средства», заведующий лабораторией МГУ им. М.В. Ломоносова, **Михайлов О.Р.,** исполнительный директор Ассоциации российских фармацевтических производителей, **Красильников И.В.,** д.б.н, Медико-технологический холдинг (МТХ) ЗАО, **Марданлы С.Г.,** академик АМТН, президент Ассоциации производителей МИБП, президент предприятия ООО «ЭКОлаб», **Пащенко Д.А.,** юрисконсульт ЗАО «БИОТЕХ-интер», **Топников И.В.**, главный инженер ГУП ГипроНИИмедпром, **Яроцкий С.В.,** директор по технологии и развитию ООО «Фармапарк».

ПОДДЕРЖКА: Государственной Думы РФ, Российской Академии медицинских наук, Российской Академии Сельскохозяйственных наук, Партии Единая Россия, Комитета по развитию биологической и медицинской промышленности Торгово-промышленной палаты Российской Федерации , Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:Журнал «Медицинский бизнес», Журнал «Фармацевтическая промышленность»

СПОНСОРЫ:ЗАО «БИОТЕХ-интер», ЗАО НПО «Элевар»

18 ОКТЯБРЯ 2004 Г.

9:15-10:00 Регистрация участников конференции
Осмотр выставки
Кофе-велком

ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

Председатели: В.В.Береговых, чл.-корр. РАМН, заместитель председателя технического комитета по стандартизации «Лекарственные средства», зав. кафедрой ММА им. И.М. Сеченова, **Р.Г.Васильев**, д.б.н., исполнительный директор Общества биотехнологов России, **А.А.Воробьев**, академик РАМН, председатель общества биотехнологов России, заместитель академика-секретаря Отделения профилактической медицины РАМН, **Р.У.Хабриев** – чл.-корр. РАМН, руководитель службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

10:00-10:15 Приветствие организаторов Конференции

10:15-10:30 «Государственная политика в области технического регулирования в сфере обращения лекарственных средств» - Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития – **Р.У. Хабриев**

10:30-10:45 **Д.В. Рейхарт,** заместитель руководителя департамента Министерства здравоохранения и социального развития (тема выступления находится на согласовании).

10:45-11:05 «Идеология GMP» - главный инженер ГУП ГипроНИИмедпром – **И.В. Топников**

11:00 –11:25 «GMP и GEP – основа создания фармацевтического предприятия» - чл.-корр. РАМН, заместитель председателя Технического комитета по стандартизации «Лекарственные средства», зав. кафедрой ММА им. И.М. Сеченова - **В.В.Береговых**

11:25-12:00 Кофе-брейк

12:00-12:15 «Льготное финансирование и кредитование инжиниринговых работ» - руководитель представительства компании «ФАВЕЯ» - **В. Клеандров**

12:15-12:30 академик РАМН, председатель Технического комитета по стандартизации «Лекарственные средства», заведующий лабораторией МГУ им. М.В. Ломоносова - **А.М. Егоров** (тема выступления согласовывается)

12:30-12:45 «GMP: самоинспекция и аудит» - эксперт ВОЗ ООН – **А.П. Мешковский**

12:45-13:00 «Разработка концептуального дизайна фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP » - президент бельгильской компании I.P.D.S., соучредитель валидационной компании ООО Лаборатория «Медфармтест» - **У. Бодуэн**

13:00-14:30 Обед

ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

14:30 – 14:45 генеральный директор ООО «Блоквест-Холдинг» - **Г.С. Овсянников** (тема выступления согласовывается).

14:45 – 15:00 «Проблемы, связанные с поставкой оборудования в Россию, для выполнения условий GMP» - генеральный директор «Владисарт» - **Е.Е. Каталевский**

15:15-15:30 генеральный директор ОАО «Бином» - **А.Л. Бровенко** (тема выступления согласовывается).

15:30 – 16:00 Кофе-брейк

16:00 –16:15 «Проблема чистых помещений на фармпредприятиях России » - представитель ЗАО «Фармконструкция» - **М.В. Сухарев**

16:15 – 16:30 «Промышленная и лабораторная фильтрация, контроль качества продукции, очистка воды, валидация» - директор представительсва компании «Миллипор» С.А.С. США - **А.С. Ельфимов**

16:30 - 16:45 глава представительства «Си Ви Си Технолоджиз» - **В.П. Ройзман** (тема выступления согласовывается).

16:45 - 16:55 « Участие фирмы «Сарториус» в становлении GMP на рынке российских фармпроизводителей » - руководитель отдела Восточной Европы – **Г. Питлик**

16:55 – 17:10 « Построение эффективной системы менеджмента качества на фармацевтическом предприятии » - директор АНО Центр профессиональной подготовки российско-бельгийской компании «ФАРМСТРОЙ ГРУПП», д.т.н. - **И.В. Сударев**

17:30 – 18:00 Итоги первого дня

19 ОКТЯБРЯ 2004 ГОДА

9:15- 10:00 Регистрация участников конференции
Кофе-велком

Председатели: **А. А.Воробьев,** академик РАМН, председатель общества биотехнологов России, заместитель академика-секретаря Отделения профилактической медицины РАМН, **В.В.Береговых**, чл.-корр. РАМН, заместитель председателя технического комитета по стандартизации «Лекарственные средства», зав. кафедрой ММА им. И.М. Сеченова, **В.С.Бутов**, генеральный директор ЗАО «БИОТЕХ-интер», **А.М.-Егоров**, академик РАМН, председатель Технического комитета по стандартизации «Лекарственные средства», заведующий лабораторией МГУ им. М.В. Ломоносова, **О.Р.Михайлов**, исполнительный директор Ассоциации российских фармацевтических производителей.

11:35 – 11:50 « » - генеральный директор ЗАО НПО «Элевар» - **С.А. Анисимов** (тема выступления согласовывается).

11:50 – 12:20 Кофе – брейк

12:30 - 17:30
КРУГЛЫЙ СТОЛ:
«Как создать фармпредприятие»

12:00 – 13:45 «Проектирование, строительство, поставка оборудования» - главный инженер ГУП ГипроНИИмедпром - ведущий **И.В.Топников**

13:45 –14:15 Кофе – брейк

14:45- 15:15 «Регистрация, валидация фармпроизводства»

15:15 – 16:30 «Подготовка кадров, менеджмент качества» - академик РАМН, председатель Технического комитета по стандартизации «Лекарственные средства», заведующий лабораторией МГУ им. М.В. Ломоносова - ведущий **А.М. Егоров**

16:30 – 17:30 «Самоинспекция, аудит, инспекция»

17:30 - Фуршет

Компания «Басф» - международная конференция «Вспомогательные вещества в фармации»

18 июня 2004 г. в отеле «Шератон- Палас» в Москве состоялась международная конференция «Вспомогательные вещества в фармации», организованная Бизнес-центром БАСФ и Фармакопейным Государственным комитетом МЗ РФ при участии Департамента МЗ РФ и Европейского директората качества лекарственных средств. На конференции обсуждались новейшие достижения в области разработки и технологии применения вспомогательных веществ, регулятивные аспекты стандартизации, контроля и использования вспомогательных веществ в фармацевтической промышленности, гармонизация требований к качеству вспомогательных веществ в современных фармакопеях. Был обобщен опыт применения вспомогательных веществ, выпускаемых БАСФ АГ, в российской фармацевтической промышленности.

Слева направо - Клод Коун (ЕД ККЛС), Маттиас Хоф (Басф) и А.П.Арзамасцев, председатель Фармакопейного комитета

Слева направо - Стефано Ферригато («Басф»), Детлеф Циль («Глатт»), Флориан Вильдчек («Басф»), Клаус Эйшлер («Глатт»)

Соб.корр. Фото Л.Крячко

Компания «Фармаплан» - симпозиум «Модернизация фармацевтического предприятия в соответствии с GMP»

8-9 сентября с.г. в Москве состоялся симпозиум «Модернизация фармацевтического предприятия в соответствии с GMP», организованный немецкой компанией «Фармаплан», в котором приняли участие около 70 директоров, руководителей отделов валидации, служб обеспечения качества и технологов российских фармпредприятий.

Участников и гостей приветствовал **Дмитрий Волошин**, директор московского представительства «Фармаплан». На симпозиуме с интересными докладами по проблемам планирования и строительства технологических линий для фармацевтической промышленности выступили ведущие специалисты «Фармаплана». Прозвучали выступления доктора **Томаса Шрайнера** о строительстве фармпроизводств в соответствии с требованиями GMP, ведущего инженера **Хартмута Шаца** - о современных технологиях розлива стерильных инъекционных препаратов. Модульному стерильному производству, реализуемому по методу «Fast Track», который предлагает сегодня «Фармаплан», было посвящено выступление генерального директора компании **Георга Якоби**. С большим интересом присутствующие технологи прослушали доклад об инновационных технологиях подготовки воды для фармацевтических целей, который сделал г-н **Йохен Шмидт-Наврот** из компании Ondeo Industrial Solutions GmbH Hager + Elsässer Centre of Excellence. Также прозвучали выступления генерального директора «Фарматек» **Райнера Шмидта**, ведущего инженера **Томаса Фёлькеля** и др.

XV конференция АСИНКОМ в Москве

Слева - А.Е.Федотов, президент «АСИНКОМ»

29-30 июня с.г. в Москве прошла XV конференция «АСИНКОМ» «Техника чистых помещений и Правила GMP», на которой состоялась презентация ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Конференция, проходившая в Федеральном агентстве по техническому регулирвоанию и метрологии, собрала около 250 участников, членов «АСИНКОМ» не только из России но и стран ближнего и дальнего зарубежья.

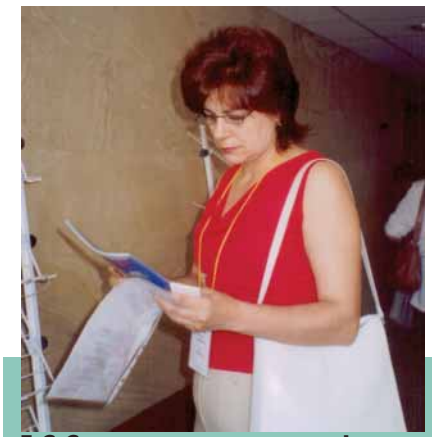
В.Биленький, руководитель по сбыту в Восточной Европе немецкой компании «Uhde»

А.Е.Федотов, президент АСИНКОМ, председатель ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств», председатель ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты», доктор технических наук представил доклад о проделанной работе за год и рассказал собравшимся о новом ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». По проблеме технического регулирования в области производства ЛС также выступили **Р.У.Хабриев**, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, д.м.н., член-кор. РАМН, **М.А.-Гетьман**, советник руководителя Федеральной службы, к.ф.н., **В.А.Дмитриев**, исполнительный директор Ассоциации российских фармацевтических производителей. О внедрении стандартов ИСО 9000, как составной части GMP на предприятиях по производству медицинских иммуннобиологических препаратов сделал сообщение **В.М.Колышкин**, директор МП БП ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» МЗ РФ, к.б.н.

М.В.Чигирин, технолог цеха ОАО «Югра Фарм», Тюмень

Особенно интересной оказалась та часть конференции, где ее участники делились своим опытом внедрения GMP. Так, **Б.М.Жоров**, директор по производству ОАО «ЮГАРФАРМ» из Тюмени рассказал о подготовке к работе по GMP на его вновь строящемся предприятии, где начато производство твердых форм и инфузионных препаратов. Интересным было так же выступление **В.А.Михайленко**, заместителя главного инженера НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод» из Киева. С докладом об основных требованиях GMP к технологическому оборудованию при его изготовлении выступила **Р.Я.-Слуцкая**, генеральный директор ЗАО «НПФ «Прогресс-Центр», Санкт-Петербург, а **В.Ф.Столыпин**, научный консультант НПЦ «ЭРЕКТОН», к.х.н. рассказал о требованиях GMP к упаковке ЛС.

Второй день работы конференции был посвящен задачам реформирования системы нормативных документов по проектированию и строительству фармацевтического производства. По этой теме прозвучали сообщения **Э.И.Найденова**, заместителя генерального директора ОАО КИПФ «Бином», **Г.П.Кондратьевой**, директора «БелгородГипроНИИМед-пром», **В.Н.Бугреева**, директора программ по биотехнологии и фармации ЗАО НПО «ЭЛЕВАР», к.б.н., **В.П.Рябова**, генерального директора ООО «Медпроект», из Санкт-Петербурга. Об аттестации систем подготовки воды рассказал на конференции **А.А.Пантелеев**, генеральный директор ООО НПК «Медиана-Фильтр», д.ф.м.н. Вопросам валидации аналитических методик было посвящено сообщение



Г.С.Степанян, менеджер фармацевтической компании «Ликвор», Армения

А.А.Трапковой, заместителя начальника отдела по разработке и внедрению GMP ФГУ «НЦ ЭСМЭ» МЗ РФ, к.б.н.

В работе конференции приняли участие и зарубежные специалисты. Прозвучали выступления членов Международной организации инженеров фармцевтической промышленности - ISPE. О концепции чистых помещений сделали сообщения **Андреас Нум** и **Виктор Биленький** из немецкой компании Uhde. О мониторинге чистоты воздуха в соответствии с новыми требованиями Правил GMP рассказал **Дэвид Холл**, руководитель Европейского представительства фирмы PMS (Particle Measuring Systems, США). **Грэхем Роско** руководитель Европейского представительства фирмы Ionics Instruments (приборы Sievers, США) сообщил о контроле общего органического углерода в воде в соответствии с требованиями Европейской и Американской Фармакопеи. Фильтрам для очистки воздуха было посвящено выступление **Рольфа Костера** из компании AAF International B.V. (США).

Слева - Рольф Костер, региональный менеджер по Северной Европе, П.А.Авдеев, менеджер по продажам ООО «Американские воздушные фильтры»

На конференции работал корреспондент «Медицинского бизнеса». Было распространено около 200 журналов.

Фото Л.Крячко

УТВЕРЖДЕН НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ ГОСТ Р 52249-2004 «ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

■ А. Е. Федотов, президент АСИНКОМ

Госстандартом России утвержден национальный стандарт **ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».** Стандарт является аутентичным переводом Правил GMP Европейского Союза – *Good Manufacturing Practice* (GMP ЕС).

Роль этого стандарта далеко выходит за пределы собственно фармацевтической промышленности. Создан прецедент: впервые в нашей истории для целой отрасли промышленности приняты европейские правила без каких бы то ни было изменений – методом прямого введения.

АСИНКОМ еще в 1993 г. была поставлена задача прямого введения в России Правил GMP ЕС, как ясного и хорошо отработанного документа, вобравшего в себя почти сорокалетний опыт работы по GMP лучших предприятий и специалистов фармацевтической промышленности Европы.

В мировом сообществе вектор развития стандартизации в последние десятилетия направлен на гармонизацию нормативных документов, устранение технических барьеров в торговле, создание единого международного механизма технического регулирования. Этот объективный процесс охватил и нормирование в области производства лекарственных средств.

Первые Правила GMP появились в Европе и США в начале 60-х годов. Первоначально это были национальные правила, которые разрабатывала и принимала каждая страна. Широкую известность получили, например, Правила GMP Великобритании, издававшиеся в обложке характерного оранжевого цвета и получившие название «Orange Guide» – оранжевая книга.

Со временем обнаружились неудобство, непрактичность и ненужность такого национально ориентированного подхода. В 1987 году в ЕС была поставлена задача создания единого документа, единых Правил GMP для всей Европы. Эта задача была решена, и с 1993 г. в Европейском Союзе действуют единые правила – *Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal products*, переводимые дословно, как *Руководство по надлежащей практике производства лекарственных средств*. По-русски оно звучит лучше и точнее, как «Правила производства лекарственных средств».

Первый перевод Правил GMP ЕС на русский язык был выполнен АСИНКОМ в 1996 году. В 1997 году он был издан отдельной книгой. С тех пор перевод постоянно совершенствовался и несколько раз переиздавался. Всего за 1997 – 2001 годы вышло пять тиражей Правил GMP ЕС на русском языке (издание АСИНКОМ) общим объемом 1500 экз.

В России идея прямого введения Правил GMP ЕС была воспринята не сразу и не всеми. Конференции АСИНКОМ трижды (1996, 97 и 98 годы) обращались в органы власти с рекомендацией принять Правила GMP ЕС в России. Первым поддержал эту идею Госстандарт России еще в 1997 г.

Постепенно мысль о бесперспективности национальной изоляции была поддержана и предприятиями.

АСИНКОМ обращалась за поддержкой к заводам-изготовителям лекарственных средств, получила ее и выражает искреннюю благодарность руководителям и специалистам ОАО «Уфавита», ОАО «Тюменский химфармзавод» (ОАО «Юграфарм) и другим предприятиям.

Закон «О техническом регулировании»

Положение круто изменилось в 2002 г. с принятием Федерального закона «О техническом регулировании», курсом на вступление России во Всемирную Торговую Организацию (ВТО) и необходимостью выполнения требований Соглашения о технических барьерах в торговле ВТО.

Этим законом был установлен приоритет международных норм. Статья 12 закона прямо говорит, что основой разработки национальных стандартов являются международные стандарты.

Основная цель, поставленная законом, это обеспечение соответствия российских стандартов международным нормам и правилам.

Таблица 1. Система документов по правилам производства лекарственных средств

Документы	США	Европейский Союз		Российская Федерация
Обязательные	21 CFR (Code of Federal regulations) – Часть 211 "Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals" (GMP)	Директива 2003/94/EC «Принципы и правила GMP ..." от 08.10.2003	⇔	Технический регламент «Основные требования к производству и контролю качества лекарственных средств» (проект) ⇓
Рекомендательные	FDA «Руководство по асептическому производству стерильных лекарственных средств» Другие руководства FDA Стандарты ИСО и др.	Правила GMP ЕС Стандарты ИСО, CEN Рекомендации PIC	⇔	ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» - GMP ⇓ Комплекс стандартов ГОСТ Р ИСО, ГОСТ Р Рекомендации PIC ⇓
Рекомендации профессиональных обществ	Рекомендации ISPE, PDA, IEST и др.	Рекомендации ISPE, PDA, Parenteral Society и др.	⇔	Рекомендации ISPE, PDA, и др.

Закон четко разграничивает обязательные и добровольные документы: технические регламенты и стандарты.

Технический регламент устанавливает ***обязательные*** для применения и исполнения требования к объектам технического регулирования (продукции, в т. ч. зданиям, строениям и сооружениям, процессам производства, эксплуатации, хранению, перевозкам, реализации и утилизации). Технические регламенты принимаются в целях:

- защиты жизни и здоровья граждан, имущества физических или юридических лиц, государственного или муниципального имущества;
- охраны окружающей среды, жизни или здоровья животных и растений;
- предупреждения действий, вводящих в заблуждение потребителей.

Технические регламенты устанавливают обязательные требования, которые имеют исчерпывающий характер и имеют прямое действие на всей территории Российской Федерации.

Стандарт в целях ***добровольного*** многократного использования устанавливает характеристики продукции, правила осуществления и характеристики процессов производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнения работ или оказание услуг. Национальный стандарт применяется на добровольной основе и может служить доказательной базой выполнения требований соответствующего технического регламента.

Технический регламент может устанавливать требования к процессам производства лекарственных средств, которые, в свою очередь, направлены на обеспечение жизни и здоровья граждан, а также животных.

Требования закона «О техническом регулировании» явились организационной канвой, в соответствии с которой была предложена структура нормативных документов по GMP.

В конце 2002 года Минздравом России совместно с Госстандартом России было принято решение о прямом введении в Российской Федерации Правил GMP ЕС. Первоначально предполагалось ввести русский перевод полного текста этих Правил в качестве технического регламента.

Подготовительная работа была поручена АСИНКОМ, как автору перевода Правил и организации, объединяющей многих ведущих специалистов по этой проблеме.

Соответствующий текст был готов к маю 2003 года. С введением в действие с 1 июля 2003 года Федерального закона «О техническом регулировании» вступил в силу порядок публичного обсуждения проектов технических регламентов и стандартов. В обсуждении представленного проекта приняли участие многие специалисты и организации. В течение нескольких месяцев шел сбор, анализ и учет поступивших замечаний и предложений.

Одновременно мы провели встречи и консультации с ведущими специалистами PIC, ISPE, CEN и ИСО, более глубоко вникли в тонкости различий ***обязательных*** и ***рекомендательных*** требований к организации производства лекарственных средств.

В Европе ***обязательные требования*** регламентируются соответствующей ***Директивой***.

8 октября 2003 года в Европейском Союзе была принята Директива 2003/94/ЕС *"Commission Directive 2003 от 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use"*.

Она устанавливает принципы и правила GMP в отношении лекарственных средств для человека и лекарственных средств для человека, предназначенных для исследования. Аналогичная Директива существует и в отношении ветеринарных препаратов.

Правила GMP ЕС (полное название - «***Guideline to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products and Active Pharmaceutical Ingredients***») являются Руководством, которое носит рекомендательный характер, направленный на обеспечение обязательных требований Директивы ЕС.

Директива является обязательным и кратким документом (5 страниц мелким шрифтом). Она устанавливает основные требования и содержит ссылку на другой документ (Правила GMP), который носит характер руководства. Следование ему позволяет выполнить требования Директивы и доказать это инспекции.

Не возбраняется выполнять требования Директивы и другим путем, отличающимся от Правил GMP. Но тогда производитель должен доказать, что его нестандартный подход обеспечит выполнение требований Директивы не хуже, чем при следовании Правилам GMP.

Таким образом, прослеживается аналогия статуса нашего технического регламента и Европейской Директивы. А европейские руководства (Правила GMP) в нашей терминологии имеют форму стандарта.

Стремление к четкому разграничению между обязательными и добровольными требованиями в увязке их с соответствующими документами Европейского Союза привели к выводу, что Правила GMP ЕС следует принимать в качестве национального стандарта, а в основу специализированного регламента положить текст Директивы 2003/94/ЕС.

Примерно в то же время Ассоциация российских фармацевтических производителей (АРФП) вышла с предложением принять перевод Правил GMP ЕС в качестве национального стандарта России.

Спустя некоторое время АСИНКОМ и АРФП приняли решение объединить свои усилия.

На разных этапах работы ценный вклад от АРФП внесли известные специалисты М. А. Гетьман и И. А. Касакин.

В январе 2004 г. Госстандартом России был образован технический комитет по стандартизации ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств», который взял на себя подготовку и представление на утверждение проекта стандарта. Экспертиза проекта была выполнена ВНИИС.

Подготовка стандарта и работа над переводом потребовали аккумулирования усилий и координации действий многих специалистов. Буквально каждая фраза, каждый оборот и каждое слово Правил GMP содержат определенный специфический смысл, который нужно было понять и адекватно изложить по-русски.

Много усилий ушло на то, чтобы уйти от несвойственных нам структуры предложений и оборотов речи, затрудняющих понимание и искажающих смысл. Эта работа шла многие месяцы.

Все замечания можно разделить на четыре группы (таблица 2). Каждое из них было внимательно рассмотрено, большинство замечаний учтены.

Таблица 2. Замечания по проекту национального стандарта «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» - GMP ЕС

1) Несогласие с прямым введением GMP ЕС	**Нет доводов:** - что именно не подходит, - кому не подходит, - нет обоснования преимуществ других решений (по эффекту, затратам и пр.), - ни одного примера «национальной специфики»
2) Предложения, выходящие за рамки данного стандарта (безопасность имунных препаратов, специальные вопросы)	Обязательные требования к **безопасности** – в **техническом регламенте**. По специальным вопросам целесообразна разработка **отдельных стандартов**
3) Термины	**Учтено почти все** **Дискуссия**
4) Правка перевода	**Учтено почти все**

В подготовке текста приняли участие многие специалисты различных предприятий. Самой высокой благодарности заслуживают проф. А. Я. Найденов, проф. С. Е. Строгов (ОАО «БИОХИММАШ»), проф. В. М. Русанов (Московская станция переливания крови), докт. биол. наук В. Г. Петухов (ГИСК им. Л. А. Тарасевича), канд. биол. наук В. М. Колышкин (ФГУП «НПО «МИКРОГЕН»), канд. биол. наук Б. В. Виолин (ВГНКИ «Медпрепараты»), канд. биол. наук А. А. Трапкова (ФГУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России), Л. А. Астафьева (ОАО «Ай Си Эн «Октябрь»), Т. С. Боброва (АСИНКОМ), А. В. Буран (Минздрав России), М. А. Гетьман (Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития), В. А. Голиков (ООО «ФАРМАПАРК»), И. А. Касакин (ОАО «Нижфарм»), Э. И. Найденов (ОАО КИПФ «БИНОМ»), В. В. Поздеев (ФГУП Филиал НИФХИ им. Л. Я. Карпова, г. Обнинск), В. Ю. Федорович (ООО «ЭКОТЕСТ»), В. Д. Якухина (ООО «НПК ИНВАР») и многие другие. Особенно следует отметить А. А. Трапкову, ответственного секретаря ТК 458.

Координацию работы, перевод и редактирование в течение всех прошедших лет осуществлял президент АСНИКОМ А. Е. Федотов.

ГОСТ Р 52249-2004 содержит основные требования и 18 приложений.

Основные требования

1 Управление качеством
2 Персонал
3 Помещения и оборудование
4 Документация
5 Производство
6 Контроль качества
7 Контракты на производство продукции и проведение анализов
8 Рекламации и отзыв продукции
9 Самоконтроль

Приложения:

1 Производство стерильных лекарственных средств
2 Производство биологической медицинской продукции для людей
3 Производство радиоактивных фармацевтических препаратов
4 Производство ветеринарной медицинской продукции, кроме иммунной ветеринарной медицинской продукции
5 Производство иммунной ветеринарной медицинской продукции
6 Производство медицинских газов
7 Производство лекарственных средств растительного происхождения
8 Отбор проб исходных и упаковочных материалов
9 Производство жидкостей, кремов и мазей
10 Производство аэрозолей для ингаляций
11 Компьютерные системы
12 Использование ионизирующего излучения в производстве медицинской продукции
13 Практика доброкачественного производства медицинской продукции для клинических исследований
14 Производство продукции из человеческой крови или плазмы
15 Дополнительное руководство по аттестации и валидации
16 Дополнительное руководство по сертификации, выполняемой Уполномоченным лицом, и выпуску серии
17 Выпуск по параметрам
18 Дополнительное руководство: Правила производства Активных Фармацевтических Субстанций (АФС)

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Правила GMP приняты, как национальный стандарт России.

Рассмотрение проекта технического регламента приостановилось. Во-первых, из-за обнаружившейся оппозиции, в т. ч. и со стороны отдельных депутатов Госдумы, во-вторых, из-за ошибки в самом законе «О техническом регулировании», который требует, ***чтобы технический регламент содержал исчерпывающие требования к безопасности***, а никакой иной документ не мог их устанавливать.

Конечно, возможен и другой путь – вообще обойтись без технического регламента на производство лекарственных средств, а включить соответствующие положения в общий закон о лекарственных средствах.

По нашему мнению, целесообразно все-таки принять *специальный технический регламент* «Основные требования к производству и контролю качества лекарственных средств».

Во-первых, важность этих требований настолько высока, что они заслуживают отдельного документа.

Во-вторых, принятие добровольного стандарта без соответствующего обязательного документа – специального технического регламента – решение половинчатое и неэффективное.

В-третьих, идя по этому пути мы обеспечиваем соответствие и непротиворечивость документов ЕС и России.

Перевод на русский язык Директивы 2003/94/ЕС можно заказать в АСИНКОМ.

Очевидное предложение о прямом введении в России Правил GMP ЕС было сделано АСИНКОМ еще в 1993 г. Прошло 10 лет, чтобы появилось решение о принятии этого предложения. Обидно, если та же история повторится и с Директивой.

Система нормативных документов по GMP

Идет формирование комплекса стандартов и правил по производству и контролю качества лекарственных средств. К настоящему времени принято множество противоречивых методических указаний и прочих документов весьма низкого уровня.

Обсуждать их бессмысленно. Их нужно отменить.

Основополагающий национальный стандарт ГОСТ Р 52249-2004 принят.

Но это только начало большой работы. На заседании технического комитета по стандартизации ТК 458, состоявшемся 26 марта 2004 г., рассмотрена структура системы нормативных документов по GMP и общая схема введения Правил GMP .

Эта работа требует усилий многих организаций и специалистов. Задача ТК 458 – обеспечить экспертизу проектов стандартов на соответствие требованиям закона, необходимому уровню и на непротиворечивость.

Важно, чтобы стандарты разных уровней соответствовали друг другу и в системе стандартизации не было противоречий.

Нужно, наконец, внести изменения в СНиПы, пожарные и прочие нормы, внеся современные требования и избавившись от анахронизмов.

ГОСТ Р 52249-20904 – *системообразующий стандарт.* **В развитие его следует формировать систему специальных стандартов и рекомендаций. Работа эта начата. Есть весомые результаты. В течение последних лет принят ряд стандартов, в основном, являющихся прямым введением стандартов ИСО.**

Эта работа велась по двум направлениям:

- Технике чистых помещений;
- Асептическому производству, валидации процессов стерилизации и другим аспектам внедрения правил GMP.

ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ

§ *ГОСТ ИСО 14644-1 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха;*

§ *ГОСТ Р ИСО 14644-2 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Требования к контролю и мониторингу для подтверждения непрерывного соответствия ГОСТ Р ИСО 14644-1;*

§ *ГОСТ Р ИСО 14644-4 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию.*

Валидация процессов стерилизации и биоиндикаторы

§ *ГОСТ Р ИСО 11134 Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Промышленная стерилизация влажным теплом;*

§ *ГОСТ Р ИСО 13683 Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю стерилизации влажным теплом в медицинских учреждениях;*

§ *ГОСТ Р ИСО 11135 Медицинские изделия. Валидация и текущий контроль стерилизации оксидом этилена;*

§ *ГОСТ Р ИСО 11137 Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Радиационная стерилизация;*

§ *ГОСТ Р ИСО 11138-1 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 1. Общие требования;*

§ *ГОСТ Р ИСО 11138-2 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 2. Биологические индикаторы для стерилизации оксидом этилена;*

§ *ГОСТ Р ИСО 11138-3 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 3. Биологические индикаторы для стерилизации влажным теплом;*

§ *ГОСТ Р ИСО 11140-1 Стерилизация медицинской продукции. Химические индикаторы. Часть 1. Общие требования;*

§ *ГОСТ Р ИСО 14160 Стерилизация одноразовых медицинских изделий, содержащих материалы животного происхождения. Валидация и текущий контроль стерилизации с помощью жидких стерилизующих веществ.*

Методы микробиологической оценки

§ *ГОСТ Р ИСО 11737-1 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции;*

§ *ГОСТ Р ИСО 11737-2 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации.*

Приняты также:

§ *ГОСТ Р ИСО 13408-1 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования*

§ *ГОСТ Р 51251-99 Фильтры очистки воздуха. Классификация. Маркировка (соответствует европейским стандартом по фильтрам EN 779 и EN 1822)*

В настоящее время начата работа по подготовке стандартов на организационно-технологическую документацию, требования к системам управления качеством, требования к технологической одежде и пр.

Мы приглашаем всех специалистов подключиться к этой работе.

В чем трудности внедрения GMP?

Как правило, основным препятствием считают необходимость крупных вложений средств. Это справедливо, но лишь отчасти и не всегда. Серьезных капитальных затрат требует технологическое оборудование, а для стерильного производства - и чистые помещения.

Между тем, основа GMP - система управления качеством, комплекс организационных мероприятий, включая создание системы организационной документации, в т. ч. сплошного документирования, воспитания персонала работать и вести себя только так, как записано в инструкции. Это не требует значительных материальных средств.

Особую трудность представляет именно персонал. В июне 2002 г. на семинаре в Госстандарте России выступал один из руководящих работников FDA США Патрик Вильсон. По его мнению, весь смысл документирования по GMP сводится к двум простым задачам:

- все, что делается, нужно оформлять документально;
- делать нужно только так, как записано в документе.

Это – предельно простые правила. Но их реализация порой наталкивается на непреодолимые препятствия. Точнее говоря - ***непреодолимые для данного контингента и данной системы контроля***. Нужно отчетливо понимать, что это - реальная трудность. Люди, привыкшие в повседневной жизни ходить на красный сигнал светофора, т. е. постоянно нарушать правила, склонны переносить этот стиль поведения и на производство. Человек, привыкший работать «на авось» и «как-нибудь», не станет работать четко без специальных мер, а порой он просто не пригоден для ответственной работы.

Но этот стиль нужно ломать. Нужно вводить адекватную систему контроля и стимулирования, при которой персонал утратил бы желание нарушать правила. Не сделав этого, расходовать деньги на технологию и чистые помещения – пустая затея.

Суть GMP заключается в абсолютной исполнительской дисциплине на основе всеобщего документирования и доказательства правильности функционирования оборудования и технологических процессов.

Проблема персонала трудна не только у нас. На одной из крупных международных конференций известный специалист д-р Клеменс прямо заявил, что приучить персонал мыть руки после туалета, не вытирать пальцами нос и не курить в неположенных местах – это уже половина дела. Общеизвестны проблемы с гигиеной персонала и применением косметики, причем не только в фармацевтическом производстве, но и везде, где есть чистые технологии. Все эти проблемы должны быть решены на предприятии в

начальный период внедрения GMP и проходить красной нитью в производственной жизни. ***Это – первая и основная трудность.***

Вторая трудность заключается ***не в отсутствии денег***, а в том, что они расходуются ***нерационально.*** Это вызвано низким качеством и ненужным усложнением проектов, устаревшими нормами и правилами, искусственными усложнениями (ОСТ 42-510-98) и пр. Большие средства, порой искусственно завышенные, идут на «валидацию».

На практике данные о расходовании средств на GMP часто включают затраты, не имеющие отношения к GMP. Это, например:

- благоустройство территории;
- оборудование проходной с шлагбаумом;
- прокладку и переустройство коммуникаций;
- ремонт зданий, разного рода общестроительные работы, включая отделку фасадов;
- введение элементарной культуры производства;
- выполнение строительных и санитарных норм и правил, которые существовали десятилетиями до появления GMP.

Отдельно остановимся на последнем пункте таблицы 3. Чистые помещения невысоких классов (зоны C и D по GMP или классы 7 ИСО и 8 ИСО) не требуют больших затрат на обеспечение чистоты. Более того, для обеспечения чистоты в них вполне достаточно кратностей воздухообмена, определяемых по санитарным нормам, условий удаления вредных веществ и пр. Но поскольку эти требования далеко не всегда выполнялись, их приходится планировать при внедрении GMP.

Этапы внедрения

Внедрить GMP за два – три года в масштабе всей страны нельзя. Для этого нет материально-технической базы и средств, нет достаточного опыта. В ближайшие годы в стране можно и нужно решить следующие задачи:

1) Первой и неотложной задачей является введение ***организационно-технологических требований GMP, системы управления качеством,*** обеспечение ***культуры производства и гигиены персонала,*** создание ***системы обучения по GMP*** на каждом предприятии. Как уже упоминалось, эта работа практически не требует затрат. Вот ее и нужно выполнить буквально за несколько лет. Каждое предприятие должно составить поэтапный график работы в этом направлении, а государственные органы установить жесткий контроль за его реализацией.

Исключительно вредной является позиция некоторых производственников: вот когда у нас будут деньги, когда нам дадут новое оборудование и помещения, тогда мы и начнем внедрять GMP. Такая позиция не отражает ничего, кроме косности и лени. Находясь на ней, бессмысленно говорить о GMP.

2) Большинство предприятий может внедрить правила GMP ***на отдельных ключевых участках*** с тем, чтобы приобрести необходимый опыт и в последующий период распространить его на все производство. Важно выделить приоритеты в этой работе, исходя из того, что препараты, имеющие перспективу экспорта, должны изготавливаться по GMP.

3) Следует создать ***Инспекцию по GMP***, обучив за один-два года инспекторов в Европе и США. База для этого есть, на производстве есть грамотные специалисты. И речь, скорее, нужно вести не об обучении, а об ознакомлении и стажировке.

4) Давно пора начать работу по созданию ***материально - технической базы GMP***. Простая арифметика показывает финансовую невозможность быстрого внедрения GMP в условиях полной зависимости от импорта техники. Значит, нужно делать упор на развитие ***«производства средств производства»,*** т.е. производства панелей для чистых помещений, кондиционеров, фильтров, а главное – современного производства технологического оборудования.

Возьмем, например, стерилизаторы. Это дорогостоящее и, как принято говорить, критическое оборудование. Оно подлежит обязательной валидации. Стерилизатор, не пригодный для валидации, не может использоваться в производстве лекарственных средств. Каким же требованиям должен удовлетворять стерилизатор? На этот вопрос есть ответ. Госстандартом России еще в 2000 г. был принят ГОСТ Р ИСО 11134-2000 «Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Промышленная стерилизация влажным теплом». Если стерилизатор соответствует этому ГОСТу, то он соответствует и GMP.

Почему бы нашим заводам, которые специализируются на производстве стерилизаторов, не работать по этому ГОСТу? Не думаю, что есть какие-то принципиальные трудности. Скорее нет спроса, нет требований, когда выпущенное «не по GMP» оборудование не могло бы найти сбыт. Полагаю, что эта тема могла бы стать предметом обсуждения в официальных органах.

Проблема подъема технического уровня нашей промышленности не так страшна, как кажется. Важно только следовать универсальному правилу: четко и правильно поставить задачу, руководствоваться правильными критериями и нормами и привлечь к ее выполнению людей, способных эту задачу решить.

5) К настоящему времени разработано достаточно много ***проектов производства лекарственных средств***. Все они заявлены «как соответствующие требованиям GMP«. А кто это проверял? Ознакомление с некоторыми проектами, в том числе выполненными зарубежными фирмами, говорит, что заказчики - производители лекарственных средств находятся в опасном положении.

Многие проекты далеки от требований GMP, а их разработчики проявили некомпетентность. Автор этой статьи убеждался в этом неоднократно. Предприятия-заказчики рискуют вложить крупные средства в реализацию ошибочных решений. Думать, что раз проект выполнен зарубежной фирмой, то он уже соответствует требованиям GMP – ошибка.

В интересах предприятий - выполнить аттестацию проектов на соответствие GMP. И чем раньше, тем лучше.

Наконец - экономика

Страна уже не та, что была 10 лет назад. Есть предприятия, вложившие крупные средства в развитие производства и внедрение GMP. Они выпускают доброкачественные, эффективные и безопасные лекарства на мировом уровне. Но что это означает на языке экономики?

Это означает, что ***себестоимость*** таких лекарств ***выше,*** чем у соседей, которые продолжают выпускать дешевую и неэффективную продукцию, надеясь, что внедрение GMP - очередная компания, и ее надо просто пережить.

Развивается инфраструктура, обеспечивающая введение GMP. Появились отечественные проектные фирмы, производители отдельных видов оборудования, которые осваивают мировой опыт, внедряют современные решения, обучают свой персонал за рубежом. Их работа и их продукция по определению стоят дороже, чем у тех, кто не ставит собственное развитие в ранг первого приоритета.

Это означает, что ***без твердой установки государства на внедрение GMP и твердой позиции, что без GMP производству не быть,*** вся наша работа будет убыточным любительством и те, кто работают по GMP, будут постоянно в проигрыше.

Внедрение правил GMP должно опираться на прочный фундамент ***экономической целесообразности*** и непроницаемый барьер ***обязательных требований*** по их выполнению, исходя из необходимости обеспечения безопасности, качества и эффективности лекарственных средств.

Ключевая роль в этом принадлежит инспекции, а также органам по сертификации и испытательным лабораториям.

Материал предоставлен «АСИНКОМ», 15.08.04.)

Логистика складской зоны

■ В.Ф.Столыпин, Л.Л.Гурарий

Фото сделано на выставке «Фармупак-2004», Москва, апрель

Как известно, театр начинается с вешалки. Такой вешалкой для предприятия — производителя лекарственных средств является склад или складская зона. Складская зона есть одно из важнейших функциональных подразделений любого предприятия. Мы постараемся рассмотреть складскую зону в понятийном и структурном аппарате логистики.

Логистика — наука об управлении и оптимизации материальных потоков от первичного источника сырья до конечного потребителя готовой продукции и связанных с ними информационных и финансовых потоках на основе системного подхода для достижения поставленных целей.

Как следует из этого определения, предприятие — производитель является интегрированной составной частью в логистической цепи обращения лекарственных средств. В то же время само предприятие — производитель лекарственных средств представляет собой сложнейшую логистическую цепь со множеством функциональных звеньев. На рис. 1 представлена логистическая функциональная блок-схема предприятия — производителя лекарственных средств, отражающая главные звенья, связанные с реализацией материальных (товарных) потоков и сопутствующих им информационных потоков, без рассмотрения роли администрации. На территории предприятия товары (продукция) от поставщиков поступают на **склад входящих сырья и материалов**, где при их одобрении **Отделом Контроля Качества (ОКК)** становятся по статусу годными к производству и впоследствии поступают на производство. Само производство потребляет эти материальные потоки, превращая их, опять же при одобрении ОКК (отвлекаясь от возможного внутрипроизводственного контроля), в готовую продукцию, которая также в виде материальных потоков поступает на **склад готовой продукции**. Откуда при положительном решении (с непосредственным участием ОКК) о возможности ее реализации поступает к потребителю (в широком смысле этого слова). Если ОКК имеет прямое отношение к собственно материальным потокам посредством отбора проб и регулирования направления этих потоков, а также путем создания многосторонних информационных потоков, то Отдел Обеспечения Качества (ООК) оперирует только информационными потоками, сопровождающими материальные потоки производственного характера. В функции ООК, являющегося надпроизводственной структурой, входит реализация и контроль за реализацией системы обеспечения качества предприятия, в том числе и в складской зоне.

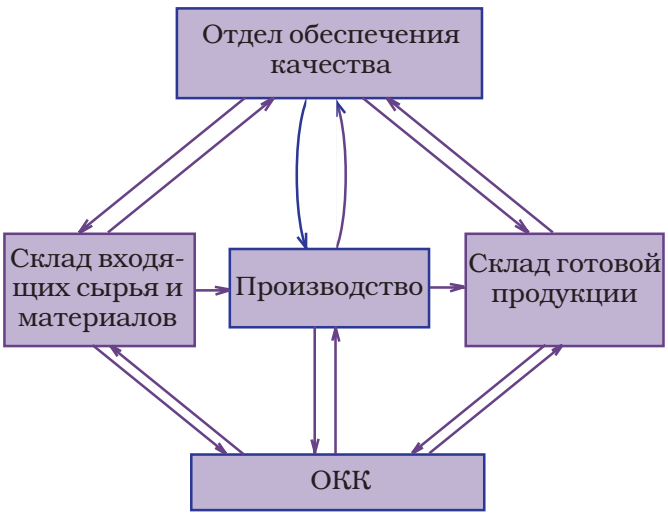


Рис. 1. Функциональная блок-схема предприятия — производителя лекарственных средств

Также и складская зона может рассматриваться как звено потоков (и материальных, и информационных, и финансовых) логистической цепи предприятия. **Складская зона предприятия — производителя лекарственных средств** — это совокупность специально оборудованных помещений, предназначенных для приемки продуктов и материалов, регистрации, отбора проб, определения и изменения их статуса, маркировки, хранения с соблюдением требуемого температурно-влажностного режима в соответствии с физико-химическими свойствами лекарственных средств, отпуска продукции на реализацию, а также обеспечения сохранности продуктов и материалов в соответствии со стандартными или особыми требованиями, если они предусмотрены нормативной документацией. Таким образом, складская зона — многофункциональное структурное подразделение предприятия, являющееся неотъемлемой частью производственного процесса. Хранение исходных сырья и материалов, равно как и готовой продукции, — хотя и важная, но не единственная функция склада. Продукты и материалы в пределах складской зоны находятся в постоянном движении. Многократно меняется их статус. Здесь проводятся важные производственные операции, критичные по своей сути: отбор проб, отвешивание сырья, вспомогательных материалов и др. Непрерывным потоком следует грамотно управлять во избежание перепутывания, контаминации, «зависания объекта хранения», когда продукт выпадает из поля зрения работников до истечения срока годности и т.д.

В складской зоне пересекаются производственные интересы буквально всех служб предприятия, а ее руководитель взаимодействует с администрацией и руководителями структурных подразделений, что налагает на него соответствующую ответственность.

Следует отметить, что порядка 80 % случаев несоответствия выпускаемых лекарственных средств установленным требованиям качества обусловлены **нарушениями стандарта GMP в складской зоне.** Складская зона — важное производственное подразделение, имеющее внутреннюю логику строго организованных действий, играющих существенную роль в системе обеспечения качества.

1. Система обеспечения качества в складской зоне

В промышленности управление качеством, в основном, определяется как аспект функции управления, устанавливающий и осуществляющий «политику в области качества», то есть все цели и направления организации касательно качества, официально продекларированные и утвержденные высшим руководством.

Основными элементами управления качеством являются:

* соответствующая инфраструктура, или «система качества», охватывающая организационную структуру, методики, процессы и ресурсы;

* систематические действия, необходимые для обеспечения достаточной уверенности, что продукция (услуга) удовлетворяет предъявляемым требованиям к качеству.

Совокупность этих действий и определяется термином «обеспечение качества».

В рамках организации обеспечение качества используется, как инструмент управления. В контрактных ситуациях обеспечение качества также позволяет удостовериться в надежности поставщика.

Концепция обеспечения качества, GMP и контроля качества представляют собой взаимосвязанные аспекты управления качеством. Они описываются здесь для того, чтобы подчеркнуть их связь и фундаментальное значение для производства и контроля лекарственных средств.

1. Принцип. «Обеспечение качества» — это широкое понятие, охватывающее все факторы, которые по отдельности или все вместе влияют на качество продукции. Это комплекс мероприятий, выполняемых с целью обеспечения требуемого качества лекарственных средств в соответствии с их назначением.

1.2. Система обеспечения качества для складской зоны производства лекарственных средств, должна гарантировать, что:

а) технологические процессы и работы по контролю ясно установлены в письменном виде и соответствуют требованиям GMP;

б) в должностных инструкциях четко установлены ответственность и обязанности руководителей;

в) созданы условия для производства, поставки и использования выбранного исходного сырья и упаковочных материалов;

г) был проведен весь необходимый контроль исходного сырья, промежуточной и нерасфасованной продукции, а также контроль в процессе производства; осуществлены калибровка и валидация;

д) готовая продукция проверена в соответствии с установленными методиками;

ж) лекарственные средства не продаются и не поставляются до того, как уполномоченные лица не удостоверят, что каждая произведенная серия изготовлена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и любыми другими положениями, относящимися к производству, контролю и выдаче разрешения на реализацию лекарственных средств;

з) создаются соответствующие условия для того, чтобы, насколько это возможно, лекарственные средства при хранении у производителя, распространении и последующем обращении сохранили свое качество в течение всего срока годности;

и) существует методика для проведения внутренней инспекции и/или аудита качества, что дает возможность постоянно оценивать эффективность и пригодность системы обеспечения качества.

1.3. Для того, чтобы действительно достичь цели качества, должна существовать комплексно спланированная и правильно осуществляемая система обеспечения качества. Эта система должна быть полностью документирована, а ее эффективность должна контролироваться. Все части системы обеспечения качества должны быть укомплектованы достаточным числом компетентного персонала и располагать подходящими и достаточными помещениями, оборудованием и средствами.

2. Требования к помещениям

1. Принцип. Помещения должны располагаться, проектироваться, конструироваться, приспосабливаться и эксплуатироваться таким образом, чтобы соответствовать выполняемым операциям. Их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания с целью исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

2.1. Общие требования

2. Помещения должны быть расположены в окружающей среде, которая, принимая во внимание меры по защите производства, представляет минимальный риск в плане контаминации исходного сырья, материалов и продукции.

3. Помещения должны быть спроектированы и построены таким образом, чтобы облегчить санитарную обработку.

4. Помещения следует бережно эксплуатировать и обслуживать, гарантируя, что ремонт и эксплуатация не представляют никакой опасности для качества продукции. Помещения следует убирать и дезинфицировать в соответствии с подробными письменными методиками.

5. Электроснабжение, освещение, температура, влажность и вентиляция должны быть соответствующими и не оказывать прямого или косвенного неблагоприятного воздействия ни на фармацевтические препараты во время их производства, ни на надежность и точность функционирования оборудования.

6. Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от проникновения в них насекомых и грызунов.

2.2. Складские зоны

7. Складские зоны должны быть достаточной вместимости, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, продукции, находящейся в карантине, разрешенной для реализации, бракованной, возвращенной и отозванной продукции.

8. Складские зоны должны быть спроектированы или приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения. В частности, они должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура и влажность), то они должны быть обеспечены, проверены и проконтролированы.

9. В местах приемки и отправки должна быть обеспечена защита материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы тара с поступающими материалами перед складированием, при необходимости, была очищена.

10. Если статус карантина гарантируется только хранением продукции в отдельных зонах, то такие зоны должны быть ясно маркированы, а доступ туда разрешен только уполномоченному персоналу. Любая система, применяющаяся вместо физического карантина, должна обеспечить идентичную безопасность.

11. Обычно должна быть отдельная зона для отбора проб исходного сырья. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то он должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

12. Для хранения бракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.

13. Сильнодействующие вещества, наркотики, другие опасные лекарства, а также вещества, представляющие собой риск в плане злоупотребления, огнеопасности или взрывоопасности, должны храниться в безопасных и защищенных зонах.

14. Маркированные упаковочные материалы считаются критическими для соответствия лекарственного средства его маркировке; следует уделять особое внимание безопасному и надежному хранению этих материалов.

2.3. Зоны взвешивания могут находиться как в складских, так и производственных зонах.

15. Взвешивание исходного сырья и определение выхода путем взвешивания обычно должны проводиться в отдельных зонах для взвешивания, специально предназначенных для этого, например, предусматривающих меры против запыленности.

3. Организационная структура складской зоны

Структура складской зоны во многом зависит от объема производства, номенклатуры продуктов, особенностей маркетинга и других факторов. Тем не менее, как правило, должны быть выделены следующие подразделения:

* Склад (участок) входящих сырья и материалов; * Склад (участок) готовой продукции;

* Склад (участок) хранения отбракованной продукции;

* Склад (участок) продукции, возвращенной в связи с рекламацией;

* Склад (участок) производственных отходов. При необходимости выделяют:

* Склад (участок) хранения специальных продуктов (наркотические и ядовитые вещества и другие продукты, требующие специальных условий хранения и работы с ними);

* Склад (участок) хранения материалов и продукции при пониженных температурах;

* Склад (участок) хранения горючих и взрывоопасных продуктов и материалов.

Складская зона обычно находится в ведении заместителя директора предприятия по производству. В работе по управлению складской зоной он взаимодействует с ее персоналом и прежде всего с Руководителем, службами снабжения и сбыта, отделом обеспечения качества, ОКК, производственными и техническими подразделениями предприятия. Непосредственное руководство складской зоной обеспечивает ее Руководитель. Численность персонала и должностные уровни определяются в зависимости от объема и характера производства предприятия, объема работ в складской зоне, уровня механизации и автоматизации и регламентируется штатным расписанием предприятия.

Сотрудники обязаны строго следовать указаниям нормативных и распорядительных документов, установленных на предприятии. Законы, Указы Президента и постановления Правительства Российской Федерации и ведомственных организаций должны быть доведены до конкретных исполнителей внутренними распорядительными и информационными документами администрации предприятия.

Работа в складской зоне регламентируется следующими обязательными документами предприятия:

* «Положение о складской зоне»;

* «Положение о Руководителе складской зоны»;

* Должностные инструкции сотрудников складской зоны;

* Инструкции или Стандартные операционные процедуры (СОП), определяющие общий порядок работы в складской зоне;

* Инструкции или СОПы, регламентирующие отдельные виды работ для конкретных операций;

* «Правила (инструкции) по профилактике перекрестной и микробной контаминации в складской зоне»;

* «Правила (инструкции) по охране труда в складской зоне»;

* «Правила (инструкции) по противопожарной безопасности в складской зоне»;

* «Правила (инструкции) предприятия по ликвидации аварийных ситуаций и аварий»;

* «Правила (инструкции) по производственной санитарии и гигиене в складской зоне»;

* «Инструкция по оказанию первой (доврачебной) помощи»;

* Приказы и распоряжения руководства предприятия;

* Распорядительные документы Руководителя складской зоны.

4. Склад входящих сырья и материалов

4.1. Организационная структура

В складе входящих сырья и материалов выделяются следующие участки:

* участок приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов с выделением отдельного рабочего места регистратора;
* участок промежуточного хранения поступивших сырья и материалов (ожидание отбора средней пробы для контроля ОКК);
* участок карантинного хранения сырья;
* участок карантинного хранения вспомогательных материалов;
* участок хранения упаковочных материалов, этикеток и другой полиграфической продукции;
* участок «ожидания на производство» субстанций, одобренных ОКК;
* участок «ожидания на производство» вспомогательных материалов, одобренных ОКК;
* участок сырья, вспомогательных и упаковочных материалов, отбракованных при поступлении или в процессе внутризаводского контроля (по результатам анализа ОКК);
* участок хранения легко воспламеняющихся, ядовитых веществ и химических реактивов;
* участок продуктов, требующих при хранении специальных условий.

4.2. Приемы разделения продуктов на этапах продвижения

Допустимыми являются следующие приемы разделения продуктов в складской зоне в зависимости от характера продукта и этапа его продвижения в технологическом процессе складирования:

А. Разделение цветной маркировкой секторов единого помещения складской зоны (окраска стен или пола). При этом характер цветной маркировки площадей складской зоны должен соответствовать маркировке продукта (материала), что определяется его статусом. В цветной маркировке используется «правило светофора», в котором зеленый цвет означает свободное движение, желтый — ожидание, красный — остановку (запрещающий знак). Поступивший продукт на первом этапе маркируется белой идентификационной (информационной) этикеткой, с которой без дополнительной цветной маркировки ему определен единственный путь — в зону ожидания отбора пробы.

После отбора пробы и перехода продукта в сектор карантинного хранения на него наклеивается этикетка желтого цвета, что означает карантинное хранение.

При получении разрешения ОКК на выдачу продукта в производство цвет его маркировки меняется на зеленый.

При выявлении очевидного несоответствия или явного брака на продукт наклеивается этикетка красного цвета и он отправляется на участок отбракованной продукции.

Б. Прием административного разделения. Продукт маркируется, как описано выше, но с изменением статуса физически не перемещается. Меняется лишь его маркировка и вносится запись в стеллажную карточку. Это возможно и оправдано, когда используется ограниченный ассортимент продукции в больших объемах. При этом легко спланировать волнообразное или маятниковое перемещение стеллажных карточек с изменением цветной маркировки без дополнительной перегрузки больших объемов продукции. Однако, этот вариант практически трудно осуществить при широком ассортименте поступающих продуктов и в такой ситуации следует предпочесть перемещение продукта в соответствии с меняющимся статусом.

В. Полное физическое разделение продуктов в различных помещениях или зданиях. Чаще всего этот вариант используется для отделения входящих продуктов и материалов от готовой продукции, что вполне целесообразно. Физическое разделение с перемещением продуктов в отдельных зданиях оправдывает себя на крупных предприятиях с широким ассортиментом производимой продукции. Это же относится к антибиотикам, наркотическим и прочим веществам, работа с которыми имеет ряд специфических особенностей.

Предприятие само избирает тот или иной вариант. Обязательным является лишь то, что процедура должна быть описана в инструкции (СОП) — «Разделение (маркировка) продуктов и материалов на этапах продвижения в складской зоне».

4.3. Участок приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов

4.3.1. Организация работы на участке

Участок должен соответствовать требованиям, предъявляемым к помещениям целевого назначения и при входе иметь табличку «Склад входящих сырья и материалов». Необходимо организовать три рабочих места: приемки, растаривания и регистрации. Рабочие места должны быть обозначены табличками: «Приемка сырья и материалов», «Растаривание», «Регистрация».

В процессе приемки входящих сырья и материалов необходимо строго регламентировать порядок действий исполнителей с целью обеспечения гарантии того, что:

* на рабочих местах имеются инструкции или СОПы;
* все исполнители ознакомлены с порядком проведения работ по приемке входящих сырья и материалов;
* все доставленные и поступившие в складскую зону сырье и материалы соответствуют по количеству и качеству указанным в соответствующей заявке;
* упаковка продукции не повреждена и находится в приемлемом состоянии;
* все входящие материалы должным образом промаркированы;
* исполнители работ информированы о возможных несоответствиях и знают порядок действий при их выявлении.

Для правильной организации приемки исходных сырья и материалов приемщик должен получить следующие обязательные документы.

Из отдела снабжения:

* копию закупочной накладной. От экспедитора, доставившего груз:
* копию заказа;
* товарно-транспортную накладную на товар;
* Сертификат качества доставленной продукции;
* документы бухгалтерского учета.

4.3.2. Действия при подготовке к приемке

В процессе приемки сырья и материалов необходимо строго соблюдать последовательность действий участников процесса. Процедура должна быть регламентирована инструкцией или СОПом — «Подготовка к приемке входящих сырья и материалов».

Перед началом приемки работник складской зоны (заведующий складом или лицо, уполномоченное вести приемку, — далее приемщик):

* получает в отделе снабжения копию соответствующей закупочной накладной;
* проверяет готовность рабочих мест и персонала;
* проверяет готовность к регистрации (на рабочем месте регистратора не должно быть документов предыдущей поставки, должны быть необходимые формуляры, идентификационные (информационные) этикетки или должна быть готова к работе электронная система регистрации);
* ставит в известность о доставке сырья и материалов ОКК. Участок приемки должен быть полностью освобожден от продукции и транспортной тары предыдущей поставки, мусора и любых посторонних предметов, кроме такелажного оборудования. На рабочем месте должно быть достаточное количество вспомогательного персонала и средств механизации.

4.3.3. Действия в процессе приемки

Доставленную продукцию разрешается выгружать в зону приемки только при наличии обязательных сопроводительных документов.

Заведующий складом (приемщик):

* получает сопроводительные документы у экспедитора, доставившего груз;
* проверяет наличие и правильное заполнение товарно-транспортной накладной, которую представляет экспедитор груза, сверяет количество мест, указанных в накладной и фактически доставленное на склад;
* совместно с контролером ОКК проверяет соответствие маркировки на первичной и вторичной упаковке, указанной в Сертификате качества;
* производит визуальный осмотр груза и делает отметку в товарно-транспортной накладной, если не обнаружены видимые повреждения транспортной упаковки и груз подлежит приемке;
* проверяет транспорт, которым доставлен груз, особенно для груза, имеющего ограничения по температурному режиму хранения, сопоставив при этом время года, длительность перевозки, наличие термостатирующего кузова;
* если доставленная продукция требует специальных условий хранения по температурному режиму, то проверяются термоиндикаторы; делает регистрационные записи на каждое наименование полученного товара в карточках складского учета.

Процедура должна быть описана в инструкции (СОПе) — «Приемка входящих сырья и материалов».

Контролер ОКК осуществляет следующие действия:

* вместе с зав. складом (приемщиком) осматривает каждую упаковку товара;
* производит отбор проб для контрольных аналитических работ;
* вносит контрольный номер ОКК в регистрационные документы (контрольный номер ОКК соответствует порядковому номеру записи в журнале регистрации проб ОКК);
* маркирует продукт желтой этикеткой с контрольным номером ОКК (только контролер ОКК может дать разрешение на размещение товара в карантинной зоне хранения!).

На пути продвижения поступивших сырья и материалов от регистратора до места карантинного хранения следует иметь участок промежуточного хранения, где материал ожидает контроля. Пока он должен иметь лишь информационную этикетку белого цвета. Только после отбора пробы он получает желтую этикетку и перемещается на участок карантинного хранения. На этикетке должна быть надпись «Карантин» и текст, отражающий:

* ФИО сотрудника, отобравшего пробу;
* контрольный номер ОКК;
* дату и время отбора пробы;
* подпись лица, отобравшего пробу.

Желтая этикетка (марка) со стандартным текстом ОКК наклеивается на сырье и материал после отбора пробы и перемещения продукта в зону карантинного хранения. Голубая метка (цвет ОКК) наносится лишь на ту упаковку, которая вскрывалась для отбора пробы, причем, на место вскрытия упаковки. Голубая метка облегчает контроль факта отбора пробы и определяет очередность передачи материала в производство (материал, упаковка которого вскрывалась, выдается в производство первым в своей серии). Таким образом, соблюдается один из главных принципов GMP в части обеспечения последовательности (с точки зрения логистики — поточности) продвижения материалов и продуктов в технологическом процессе. Процесс выстроен по логистической цепочке (схеме): выгрузка — приемка — очистка — растаривание — сортировка — группировка — регистрация — идентификация (этикетка белого цвета) — ожидание контроля — отбор пробы — смена статуса (этикетка желтого цвета) — карантин. Процедура должна быть детально («по шагам») описана в инструкции (СОПе) — «Маркировка сырья и материалов в складской зоне». Данная процедура должна быть валидирована, то есть должна иметь документальное подтверждение того, что в реальных условиях работы складской зоны процедура может быть выполнена должным образом, применительно к любой упаковке любой поступившей продукции.

4.3.4. Факты несоответствия требованиям нормативной документации

При обнаружении несоответствия в наименовании сырья от написанного в закупочной накладной приемщик должен просмотреть лист синонимов. Если записанное в сопроводительных документах наименование сырья присутствует в нем и соответствует наименованию в закупочной накладной, то сырье может быть принято. Если наименование другое, то сырье не подлежит приемке. Если наименование входящего сырья неполное или вызывает сомнение, работник склада должен немедленно известить об этом руководителя ОКК и руководителя отдела снабжения, которые далее принимают решение о приемке или возврате данного сырья. При обнаружении каких-либо повреждений или значительных загрязнений любые действия с поступившими сырьем и материалами приостанавливаются и вызываются представители ОКК для оценки влияния повреждения или загрязнений на качество входящих сырья, вспомогательных и упаковочных материалов. Приемка такой входящей продукции осуществляется только после выдачи представителями ОКК положительного заключения о возможности использования данной продукции в производстве.

При обнаружении очевидных повреждений упаковки доставленной продукции или иных явных признаков несоответствия приемщик должен незамедлительно поставить в известность об этом своего непосредственного руководителя, руководителей отдела снабжения и ОКК. Проводится детальная оценка состояния доставленного това-

ра. В случае принятия решения об отказе в приемке поставки и возврате некондиционных материалов поставщику составляется «Коммерческий акт отбраковки продукции» в двух экземплярах. Акт составляется комиссионно и подписывается приемщиком, представителями отдела снабжения и ОКК, а также экспедитором, доставившим груз. Если груз был доставлен в сопровождении экспедитора поставщика, приемка прекращается и груз отправляется поставщику.

Соответствующая запись делается в «Журнале регистрации и учета входящих сырья и материалов (отбракованная продукция)». Информация о забракованных поставках вносится *в* компьютерную базу данных.

4.3.5. Регистрация входящих сырья и материалов

При соответствии поступивших сырья и материалов всем необходимым требованиям приемщик принимает серию (или партию, если этот материал не фармацевтической квалификации), подписывает накладную. Принятые входящие материалы очищаются, освобождаются при необходимости от транспортной упаковки и сортируются по принадлежности в соответствии с номерами серий. При этом они перемещаются с рабочего места первичного размещения через контрастную линию на участок регистрации. При регистрации входящих сырья и материалов последовательность действий должна быть следующей.

Заполняются «Карточка складского учета» и «Стеллажная карточка» на каждую серию поступивших материалов. Вносится запись в «Журнал регистрации и учета продуктов и материалов» в соответствии с общими правилами оформления регистрационных журналов, установленных на предприятии (отдельно для сырья, вспомогательных материалов, упаковочных материалов, этикеток и прочей полиграфической продукции). Форма журнала должна быть стандартной для предприятия. Пример конкретной формы и конкретного содержания (оно является общим для любого предприятия независимо от формы) «Журнала регистрации и учета продуктов и материалов» приводится на следующих двух страницах.

Запись о приемке в «Журнале регистрации и учета продукции и материалов» заверяется приемщиком и представителем ОКК.

Процедура регистрации должна быть описана инструкцией (СОП) — «Регистрация поступающих продуктов и материалов».

4.5.6. Карточки складского учета и стеллажные

На все продукты и материалы, поступившие в складскую зону, заводится карточка складского учета установленного образца, которая оформляется в соответствии с инструкцией (СОП) — «Оформление и ведение карточки складского учета». В ней фиксируются все действия с каждой серией продуктов и материалов, что позволяет контролировать прохождение в складской зоне любого продукта и материала.

Стеллажную карточку оформляет регистратор участка приемки в процессе регистрации поступающих на склад продуктов и материалов, подлежащих хранению в складской зоне. Карточка заводится отдельно на каждую серию продуктов и материалов. В дальнейшем записи вносятся лицами, ответственными за те или иные операции в подтверждение их проведения. Стеллажная карточка оформляется в соответствии с инструкцией (СОП) — «Оформление и ведение стеллажной карточки». В эти карточки вносится следующая информация:

* код продукта или материала;
* наименование продукта или материала;
* упаковка;
* серия поставщика;
* статус материала;
* наименование поставщика;
* наименование производителя;
* идентификационный номер;
* номер серии (из накладной поставщика);
* номер контейнера, общее количество контейнеров данной серии;
* дата производства продукта или материала;
* срок годности;
* дата приемки;
* подпись приемщика.

В виде таблицы приводятся сведения о продвижении продукта каждой серии с указанием:

* даты поступления на склад; "
* даты отбора пробы;
* номера протокола анализа;

Наименование предприятия		Склад входящих сырья и материалов
Участок приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов		Всего страниц n, текущая стр.
Название:		Журнал регистрации и учета продукции и материалов
Версия №: 01	Дата выпуска:	Вместо:
Причины пересмотра: нет		
Путь: С:\Мои документы		

Наименование предприятия				
Утверждение документа	Фамилия	Должность	Подпись	Дата
Разработал				
Согласовал				
Утвердил				

Дата ввода в действие		
№ копии		
Участок		
Количество копий		
Разработал ФИО, подпись	Согласовал ФИО, подпись	Утвердил ФИО, подпись

Данный документ является контролируемым

* даты перевода продукта или материала в статус «разрешенного к производству»;
* наименование производственного участка;
* количество отпущенного продукта или материала с указанием даты выдачи в производство;
* остаток на складе.

Дублирование одного содержания в двух видах карточек необходимо по двум причинам. Документы находятся в разных, нередко отдаленных местах, и работают с ними разные исполнители. Так как расход продукта регистрируется в двух разных карточках с указанием даты и потребителя, то в случае расхождения в балансе можно легко установить, на каком этапе это произошло.

4.3.7. Идентификационная (информационная) этикетка

Каждый контейнер поступивших сырья и материалов маркируется. Для этого заполняется (в виде компьютерной распечатки или от руки под копирку) идентификационная этикетка белого цвета, в которую вносится следующая информация:
* наименование продукта или материала;
* упаковка;
* серия поставщика;
* статус материала;
* наименование поставщика;
* наименование производителя;
* идентификационный номер;
* номер серии (из накладной поставщика);
* номер контейнера, общее количество контейнеров данной серии;
* дата производства продукта или материала;
* срок годности;
* дата приемки;
* подпись приемщика.

Копии этикетки распределяются следующим образом:
* отдел снабжения;
* отдел контроля качества;
* папка документов приемщика;
* на контейнеры с продуктом (маркируется каждый контейнер), если их количество менее 16, а если более (например, в паллетах), то приклеиваются 4 этикетки с каждой стороны паллеты.

Каждая копия нумеруется и подписывается представителями указанных отделов.

4.3.8. Документальная приемка продуктов и материалов

При принятии решения о приемке продуктов и материалов составляется и подписывается документ о приемке «Акт приемки входящих продуктов и материалов». «Акт» составляется в 4 экземплярах. В нем указывается:
* наименование поставщика;
* название материала (используется стандартное наименование из внутреннего реестра предприятия);
* наименование производителя;
* количество принятого материала (кг, л и т.д.);
* число мест хранения (контейнеров и др.);
* идентификационный номер материала, присвоенный ему поставщиком;
* номер серии (из накладной поставщика);
* идентификационный номер (из внутреннего реестра);
* № ГОСТа, ТУ, ОСТа, ФС;

«Регистрация поступающих продуктов и материалов»

Наименование предприятия		Склад входящих сырья и материалов
Участок приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов		Всего страниц , текущая стр.
Название:		Журнал регистрации и учета продукции и материалов
Версия №: 01	Дата выпуска:	Вместо:
Причины пересмотра: нет		
Путь: С Д Мои документы		

№ пп	Наименование данных	Данные
1	Контрольный номер	
2	Наименование производителя	
3	Наименование поставщика	
4	Дата и время поступления	
5	Название поступившего продукта / материала	
6	Номер серии (из накладной)	
7	Общее количество продукта/ материала	
8	Число мест хранения	
9	Внутренний идентификационный номер	
10	Номер серии, присвоенный при поступлении	
11	Отпуск в производство (количество)	
12	Дата отпуска	

Приемщик	Должность	ФИО	Подпись
Представитель ОКК	Должность	ФИО	Подпись

Разработал ФИО, подпись	Согласовал ФИО, подпись	Утвердил ФИО, подпись

Данный документ является контролируемым

* дата производства;
* срок годности;
* дата приемки.

Каждый экземпляр «Акта» подписывается Руководителем ОКК, Руководителем отдела снабжения, приемщиком и распределяется следующим образом:

* первый экземпляр вместе с сопровождающими поступившую серию документами передается в отдел снабжения, после чего менеджер этого отдела подтверждает поставщику приемку товара;
* второй экземпляр вместе с сопровождающими серию Сертификатами качества (протоколы анализов, проведенные поставщиком) передается в ОКК;
* третий экземпляр остается в документах приемщика складской зоны;
* четвертый экземпляр предназначается поставщику и передается сопровождающему груз представителю предприятия (при условии прямой поставки производителем) или передается в отдел снабжения.

Товарно-транспортные накладные передаются заведующему складом, а Сертификаты соответствия на товар — контролеру ОКК. С момента регистрации продуктов и материалов все операции с ними фиксируются в «Карточке складского учета» и «Стеллажной карточке».

4.4. Участок промежуточного хранения поступившего сырья и материалов

Место хранения продуктов и материалов, ожидающих контроля ОКК, маркируется специальной табличкой с текстом «Участок приемки — ожидание контроля».

Участок отбора проб для: исходных сырья и материалов /нестерильных/ территориально должен быть расположен на пути следования продукции от участка приемки на участок карантинного хранения. Как и на всем фармацевтическом производстве должен быть соблюден принцип логистической поточности. Участок отбора проб может быть расположен в отдельном помещении либо выделен перегородкой. Если имеется специальное помещение, то в нем следует расположить вход из участка приемки и выход на участок карантинного хранения.

4.4.1. Отбор проб

Отбор проб для анализа осуществляется по распоряжению Руководителя ОКК сотрудником отдела (лаборантом, контролером, контрольным мастером) в присутствии сотрудника складской зоны. Для отбора проб на участок ожидания контроля приходят один или два (в зависимости от сложности пробоотбора) сотрудника ОКК. Пробоотбор проводится в присутствии сотрудника складской зоны в специально оборудованном месте, обычно с ламинарным потоком воздуха. Место отбора проб считается критической зоной со специальным режимом и должно быть маркировано табличкой голубого цвета (цвет ОКК): «Отбор пробы».

Общие правила отбора проб регламентированы ГФ XI.

Пробы отбирают из отдельных серий (партий) лекарственного средства (такие же требования распространяются и на исходные материалы).

Упаковочную тару (ящики, бутыли, барабаны, коробки и т.д.) подвергают наружному осмотру для проверки соответствия требованиям нормативной документации (НД), в частности, спецификации.

Пробы отбирают только из неповрежденных, укупоренных и упакованных согласно НД упаковочных единиц.

При отборе проб необходимо принимать меры предосторожности, учитывая возможную токсичность, взрывоопасность, огнеопасность, гигроскопичность и другие свойства исходных материалов, а также предохранять их от загрязнений.

При отборе проб ядовитых и наркотических лекарственных средств следует руководствоваться правилами работы, предусмотренными соответствующими приказами, инструкциями и положениями, а также с учетом требований частных статей на эти лекарственные средства.

Для проведения испытаний лекарственных средств на соответствие требованиям НД проводят многоступенчатый отбор проб.

При многоступенчатом отборе пробу (выборку) образуют по ступеням и продукцию в каждой ступени отбирают случайным образом в пропорциональных количествах из единиц отобранных в предыдущей серии. Число ступеней определяется видом упаковки.

I ступень: отбор единиц упаковочной тары (ящиков, коробок, мешков и др.);

II ступень: отбор упаковочных единиц, находящихся в упаковочной таре (коробок, флаконов, банок и др.);

III ступень: отбор продукции в первичной упаковке (ампул, флаконов, туб, контурных упаковок и др.).

Для расчета отбора количества продукции на каждой ступени используют формулу $0.4*n1/2$, где п — количество упакованных единиц данной ступени одной серии (партии). Полученное в результате дробное число округляют в сторону увеличения до целого числа, оно должно быть не менее 3 и не более 30. В случае недостаточного количества упаковочных единиц для проведения испытания повторно отбирают упаковочные единицы, как указано выше.

Из отобранных на последней ступени упаковочных единиц после контроля по внешнему виду берут пробу для исследования препарата на соответствие требованиям НД в количестве, необходимом для 4 полных физико-химических анализов (для контролирующих организаций — на 6 полных физико-химических анализов).

Порядок отбора проб для контроля лекарственных средств на стерильность, пирогенность, токсичность, наличие веществ гистаминного действия и на другие специальные виды контроля указан в частных и соответствующих общих статьях.

Отобранную пробу упаковывают и хранят в соответствии с требованиями НД на лекарственное средство.

В каждом отдельном случае отбора средней пробы составляется «Акт отбора проб продукции», форма которого строго установлена ОСТом 42-504-96 «Контроль качества лекарственных средств на промышленных предприятиях и в организациях. Основные положения. Приложение Б (обязательное)».

Контейнер с материалом, отобранным для анализа, маркируется непосредственно на месте отбора пробы. На этикетку голубого цвета наносится следующая информация:

* название материала;
* номер серии (партии);
* идентификационный номер;
* номер контейнера;
* масса навески;
* дата отбора пробы;
* контрольный номер ОКК (соответствует номеру в регистрационном журнале отбора проб);
* имя и подпись лица, отобравшего пробу, и дата.

4.5. Участок карантинного хранения сырья

После отбора пробы исходные материалы передаются на участок карантинного хранения, где будут находиться до получения результатов контрольных анализов и решения ОКК о возможности их дальнейшего использования в производстве или отбраковывания.

После отбора проб сотрудник ОКК, проводивший пробоотбор, маркирует контейнер этикеткой желтого цвета с надписью «Карантин». Кроме того, на этикетке указывается:

* ФИО сотрудника, отобравшего пробу;
* контрольный номер ОКК;
* дата отбора пробы;.
* подпись лица, отобравшего пробу.

Место отбора пробы маркируется специальной этикеткой голубого цвета с надписью «Отбор пробы».

4.6. Участок сырья, разрешенного к производству

При получении положительных результатов испытаний (аналитического и микробиологического) сотрудник ОКК приходит в сектор карантинного хранения, удаляет маркировку карантинного хранения желтого цвета и приклеивает этикетку зеленого цвета с надписью: «Разрешено к производству» и продукт перемещается на участок хранения продуктов и материалов, разрешенных к производству. Дополнительно на этикетку наносится следующая информация:

* номер анализа (из регистрационного журнала ОКК);
* дата анализа;
* подпись контролера ОКК.

Руководителем ОКК или его полномочным представителем составляется и подписывается «Протокол о допуске продукта (материала) в производство — разрешение на использование». Составляется 5 экземпляров документа. В «Разрешении» указывается:

* название материала;
* наименование поставщика;
* наименование производителя;
* количество материала (кг, л и т.д.);
* идентификационный номер материала;
* номер серии;
* номер контейнера;
* дата производства;
* срок годности;
* дата приемки;
* номер анализа;
* дата анализа;
* дата повторной проверки, если она имела место.

«Разрешение» подписывается Руководителем ОКК. К «Разрешению» прилагаются копии протоколов анализов всех входящих материалов из ОКК и копии Сертификатов качества исходного сырья от поставщика. Экземпляры документов распределяются следующим образом:

* отдел снабжения;
* отдел контроля качества;
* отдел обеспечения качества;
* служба главного технолога;
* контролер документов.

Процедура передачи в производство продуктов и материалов должна быть описана в инструкции (СОПе) — «Передача продуктов и материалов на производство».

Важнейшим принципом в организации продвижения продуктов и материалов в складской зоне является принцип «поступил первым —ушел первым». Каждая единица хранения должна быть учтена по очередности поступления. В случае наличия на складе разных серий товара одного наименования, при прочих равных условиях, на производство отгружается серия, поступившая раньше других. При строгом соблюдении этого правила исключается опасность так называемого «зависания» продукта на складе. При равных прочих условиях первым на производство должен быть отправлен продукт, упаковка которого вскрывалась в складской зоне (отбор проб, перетаривание, частичное отвешивание).

В производство разрешается отпускать продукты и материалы, получившие разрешение ОКК, имеющие зеленую маркировочную и белую идентификационную (информационную) этикетки. Отпуск производится по требованию производственного участка в соответствии с лимитной ведомостью или товарной накладной, подписанной Руководителем отдела снабжения.

Факт отпуска сырья и материалов фиксируется в «Карточке складского учета». Вместе с тем делается отметка в «Стеллажной карточке» с указанием даты и количества отпущенного продукта. В «Журнале регистрации и учета сырья и материалов» фиксируется факт и дата полного расходования продуктов и материалов. Процедура должна быть описана в инструкции (СОПе) — «Отпуск сырья и материалов на производство».

4.7. Участок хранения легковоспламеняющихся веществ и химических реактивов

Складские помещения, предназначенные для хранения огнеопасных и взрывоопасных веществ, должны полностью соответствовать действующим санитарным нормам и правилам (например, СНиП 2.11.01-85 «Складские здания», СНиП 2.01.02-85 «Противопожарные меры», СНиП 2.09.02-85 «Производственные здания», СНиП 2.01.11-87 «Взрывоопасность промышленных зданий»). Они должны быть изолированными, сухими, защищенными от действия прямых солнечных лучей, атмосферных осадков и грунтовых вод.

Помещения, а также примыкающие к ним коридоры и подсобно-вспомогательные помещения должны быть оборудованы приточно-вытяжной вентиляцией, пусковое устройство которой следует размещать снаружи помещения. Вентиляционное оборудование складских помещений для хранения горючих и взрывоопасных веществ должно быть пожаробезопасным, а электрооборудование и освещение выполнены во взрывобезопасном исполнении в соответствии с правилами устройства электроустановок.

В помещениях должны быть установлены газоанализаторы, калиброванные до взрывоопасных концентраций горючих газов.

Нормативными показателями токсичности, взрывоопасное™ и пожароопасное™ веществ являются следующие:

Предельно допустимая концентрация (ПДК) — максимальное количество вредных веществ в единице объема воздуха или воды, которое при ежедневном воздействии в течение длительного времени на организм не вызывает патологических изменений или заболеваний, а также не нарушает нормальную деятельность человека (для газообразных сред различают нормативы для воздуха населенных мест и воздуха рабочей зоны).

Предельно допустимая взрывобезопасная концентрация (ПДВК) — наибольшая концентрация горючего газа, пара или взвеси в воздухе производственного помещения или внутри технологического аппарата, при которой с нормативной вероятностью обеспечивается пожарная безопасность и взрывобезопасность данного помещения (аппарата).

Перечень исходных и вспомогательных веществ и соединений, относящихся к рассматриваемому классу, достаточно обширен. Это спирты (метанол, этанол, пропанолы, бутанболы и т.д.), альдегиды (начиная с формальдегида), кетоны (ацетон, метилэтилкетон, метилизопропилкетон и др.) эфиры простые и сложные (диэтиловый, этилацетат и пр.), ароматические соединения (бензол, толуолы, ксилолы и т.д.), гетероароматические (пиридин, пиколины и пр.) и многие — многие иные. Достаточно сказать, что в соответствие с Гигиеническими нормативами ГН 1.1.029-95 «Перечень веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека» к группе веществ с доказанной для человека канцерогенностью относятся 16 лекарственных препаратов, а к группе веществ вероятно канцерогенных для человека кроме формальдегида (и соответственно формалина) среди прочих отнесены 13 лекарственных препаратов, включая хлорамфеникол (левомицетин).

Все вышесказанное является свидетельством причины повышенных требований к помещениям, персоналу, процессу приемки, в частности, проверки целостности и сохранности тары и упаковки материалов при работе данного участка.

4.8. Участок отбракованных сырья и материалов

Субстанции, вспомогательные и упаковочные материалы, промежуточная продукция, имеющая любые отклонения от требований нормативной документации, должны быть признаны продукцией, не соответствующей Спецификациям на основании заключения ОКК.

В случае получения отрицательных результатов анализа (несоответствие продукта установленному стандарту качества (Глава V)) сотрудник ОКК в помещении карантинного контроля удаляет этикетку «Карантин» желтого цвета и наклеивает этикетку «Брак» красного цвета, на которой указывается:

* номер серии;
* количество;
* номер анализа;
* дата анализа;
* ФИО Руководителя ОКК, подпись и дата.

После этого отбракованная продукция перемещается на участок хранения отбракованной продукции.

При получении заключения ОКК о несоответствии продукта по качеству составляется «Акт об изъятии продукта», в котором указывается следующая информация:

* название материала;
* наименование поставщика;
* наименование производителя;
* количество материала (кг, л и т.д.);
* идентификационный номер материала;
* номер серии;
* номер контейнера;
* дата производства;
* срок годности;
* дата приемки;
* номер анализа;
* дата анализа;
* ФИО, подписи и даты.

К «Акту» прилагается копия результатов анализов ОКК данного продукта и копия Сертификата качества поставщика. Документ готовится в пяти экземплярах и распределяется следующим образом:

* отдел снабжения;
* отдел контроля качества;
* отдел обеспечения качества;
* служба главного технолога;
* контролер документов.

Место хранения отбракованной продукции должно быть физически выделено и маркировано специальной табличкой красного цвета с надписью «Отбракованная продукция». Так как этот участок несет в себе опасность перепутывания и перекрестной контаминации, необходимость его выделения в отдельный склад является насущной.

Продукция, помещенная на участок брака, подлежит утилизации, либо продаже организациям или частным лицам, которых удовлетворяет качество данной продукции. Уничтожение должно быть осуществлено и документально оформлено в соответствии с инструкцией (СОП) — «Уничтожение бракованной продукции».

4.9. Участок хранения упаковочных материалов

4.9.1. Общие правила

Работа с упаковочными материалами в складской зоне ведется по тем же принципам, которые предусмотрены для других продуктов и материалов. Должны существовать письменные инструкции, подробно описывающие приемку, маркировку, хранение, обращение, отбор проб, проверку и одобрение или отбраковку упаковочно-укупорочных материалов для лекарственных средств. Перечень инструкций (СОПов) полностью соответствует тому, который предусмотрен для исходного сырья и материалов.

Хранение и обращение с упаковочно-укупорочными материалами для лекарственных средств должны производиться таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение. Мешки или коробки, содержащие упаковочно-укупорочные материалы, не должны храниться на полу и должны быть расставлены с соответствующими интервалами, допускающими их осмотр и очистку.

Каждая упаковка или группа упаковок упаковочно-укупорочных материалов должна быть маркирована опознавательным кодом для каждой серии в каждой поставке. Этот код следует использовать при регистрации распоряжений относительно каждой серии. Каждая серия должна быть соответствующим образом маркирована согласно ее статусу.

4.9.2. Приемка, хранение и проверка упаковочно-укупорочных материалов

Каждая упаковка или группа упаковок упаковочных материалов и укупорочных средств по получении и до приемки должна быть осмотрена на предмет наличия соответствующей маркировки относительно содержимого, повреждений упаковки, печатей и загрязнений.

Упаковочно-укупорочные материалы должны находиться в карантине, пока они не пройдут соответствующую проверку и не будут разрешены к использованию. Хранение в карантинном помещении должно производиться в соответствии с требованиями соответствующей инструкции и статусом материала.

Ни одна серия (партия) упаковочно-укупорочных материалов для лекарственных средств не должна быть допущена к использованию, пока из серии (партии) не взята, испытана или осмотрена проба и пока серия (партия) не разрешена к использованию ОКК.

Должны быть собраны репрезентативные пробы каждой поставки, каждой серии для испытания или осмотра. Число упаковок, из которых следует брать пробы, и объемы проб материалов из каждой упаковки должны основываться на соответствующих статистических критериях относительно однородности компонентов, доверительных интервалов, желаемой точности и прошлого опыта по качеству продукции данного поставщика.

Упаковочно-укупорочные материалы следует проверять на соответствие всем соответствующим письменным инструкциям. Вместо проведения таких проверок можно принять сертификат испытаний от поставщика при условии, что будет сделана, по крайней мере, визуальная проверка подлинности этих материалов. При этом должна быть уверенность в надежности испытаний поставщика с помощью соответствующей проверки результатов испытаний его через определенные интервалы времени (аудит поставщика). Данное положение применимо к продукции производителя упаковочных и укупорочных материалов, сертифицированного на GMP.

Забракованные компоненты, упаковочные материалы и укупорочные средства должны быть маркированы и сохраняться таким образом, чтобы предотвратить их использование в операциях по производству или обработке, для которых они непригодны.

Процедура должна быть описана в инструкции (СОП) — «Проверка упаковочных материалов и укупорочных средств».

4.10. Участок хранения этикеток и другой полиграфической продукции

Печатные упаковочные и другие полиграфические материалы считаются критическими для соответствия лекарственного средства установленному стандарту качества. Закупке, обращению и контролю всех видов печатных материалов следует уделять такое же внимание, как и исходному сырью.

· Участок хранения полиграфической продукции должен быть обозначен табличкой «Полиграфическая продукция». Этикетки и другую полиграфическую продукцию следует хранить в условиях, исключающих доступ посторонних лиц.

Необходимо регламентировать порядок действий сотрудников складской зоны по получению, регистрации, учету, хранению и отпуску в производство этикеток и другой печатной продукции, чтобы обеспечить:

* строгое соблюдение порядка получения и регистрации полиграфической продукции;

* исключение малейшей вероятности перепутывания этикеток и другой полиграфической продукции при их получении, хранении и отпуске в производство (на одном поддоне нельзя хранить этикетки разных продуктов и разных серий одного продукта);

* режимные условия хранения полиграфической продукции; строгий контроль обращения полиграфической продукции на предприятии при взаимодействии с ОКК и отделом маркетинга;

* строгую изоляцию отбракованной, невостребованной и возвращенной с производства полиграфической продукции вплоть до ее уничтожения.

Для приемки полиграфической продукции приемщик складской зоны сверяет поступившую продукцию согласно накладной и ее соответствие сопроводительным документам по номенклатуре и качеству. Осматривает упаковку на наличие ее механических повреждений, промокания и т.д. Принимает решение о приемке или возврате.

Если принято решение о приемке, то поступившая продукция регистрируется в «Журнале учета продуктов и материалов (полиграфическая продукция)», ей присваивается идентификационный номер, оформляется «Карточка складского учета», «Стеллажная карточка» и информация о поставке вносится в компьютерную базу данных.

Окончательное решение о пригодности продукции принимает ОКК и при положительном его решении зарегистрированная полиграфическая продукция маркируется этикеткой зеленого цвета с надписью «Полиграфическая продукция — на производство» и размещается в специальной зоне хранения с ограниченным доступом.

Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы следует хранить и транспортировать раздельно в закрытой и маркированной таре для предотвращения путаницы. Обращение этикеток и другой полиграфической продукции должна быть описана в СОП — «Обращение полиграфической продукции в складской зоне».

Печатные материалы выдаются для использования в производство только уполномоченным на то персоналом в соответствии с СОП «Выдача полиграфической продукции на производство».

В процессе производства может быть выявлен брак, может появиться брак в результате повреждения упаковочных материалов в процессе производства. Весь он должен быть учтен и возвращен в складскую зону, где информация о нем вносится в соответствующую графу «Журнала регистрации и учета полиграфической продукции» и в компьютерную базу данных. Только после этого производится уничтожение отбракованного материала. Неиспользованные в производстве полиграфические материалы актируются и возвращаются в складскую зону, где-либо принимаются на хранение, либо передаются на уничтожение. Неиспользованная в производстве печатная продукция с нанесенной датой и номером серии уничтожается в обязательном порядке и в первую очередь с составлением соответствующего Акта. Просроченный или вышедший из употребления печатный материал также необходимо уничтожать, а факт уничтожения запротоколировать «Актом утилизации полиграфической продукции».

5. Логистическая схема складской зоны (схема материальных потоков)

На рис. 2 представлено звено логистической схемы складской зоны, где изображены материальные потоки поступающих сырья и материалов основного производства лекарственных средств. На схеме представлен поток исходного сырья и вспомогательных материалов, различные этапы движения которого в соответствии со своим статусом имеют окраску соответствующего цвета. Все потоки в рамках складской зоны истекают из участка приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов. Участки хранения легковоспламеняющихся веществ и химических реактивов, хранения упаковочных материалов и хранения этикеток и другой полиграфической продукции на рис. 2 изображены в виде одного звена каждого участка, что обусловлено тем, что логистическая схема для них идентичная приведенной для сырья и материалов, за исключением деталей, которые описаны ниже.

Информационные потоки означены на схеме единственным этапом, характеризующимся решением ОКК после отбора проб и их анализа. Это решение поступает на участок карантинного хранения сырья и материалов, и дает разрешение о допуске его к производству или о браковании. Участок хранения упаковочных материалов представлен как одно звено. Данная ситуация характеризуется случаем принятия в соответствии с решением Отдела обеспечения качества Сертификата испытаний от поставщика по валидированной процедуре (например, при наличии у поставщика упаковочных материалов Сертификата GMP на производство). Аналогичная картина имеет место и на изображенном на схеме участке хранения этикеток и другой полиграфической продукции.

Печатается в сокращении. Более полно см. В.Ф.Столыпин, Л.Л.Гурарий «Исходные материалы для производства лекарственных средств», Под редакцией чл.корр. РАМН, профессора В.В.Береговых, Москва, 2003.

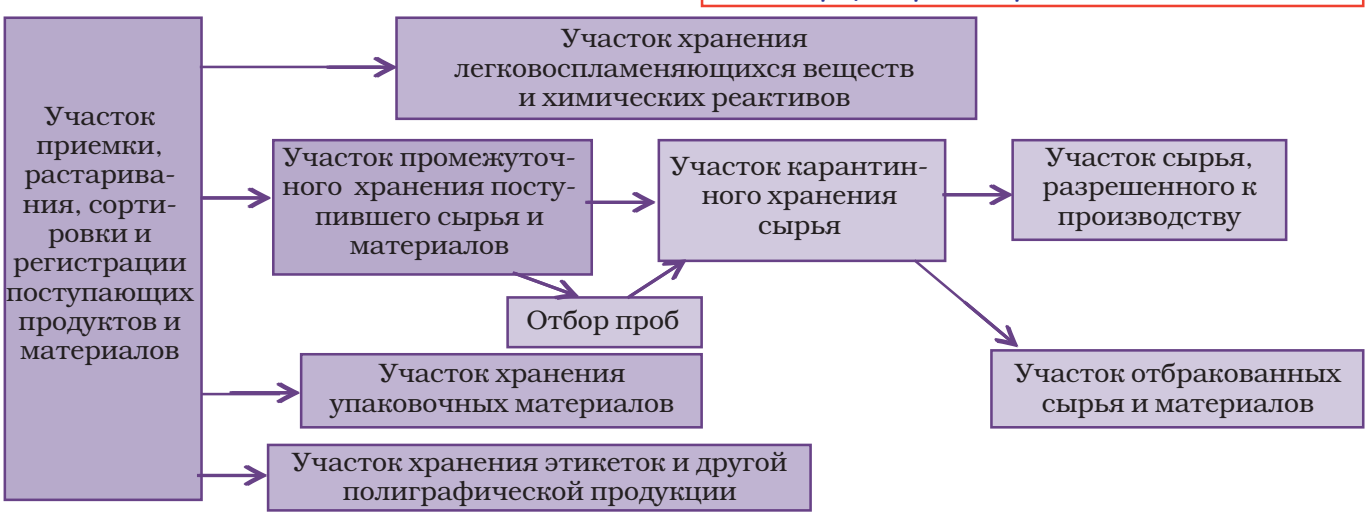
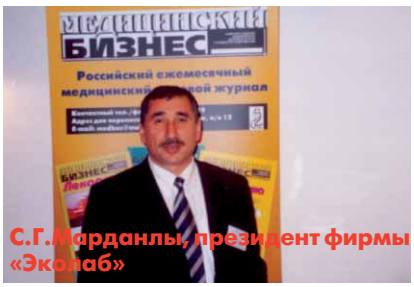


Рис. 2. Логистическая схема складской зоны входящих сырья и материалов

« Инженерная практика GEP - основа GMP фармацевтических предприятий»



С.Г.Марданлы, президент фирмы «Эколаб»

18-19 октября с.г. в Москве в отеле «Ренессанс» состоялась 3-я международная научно-практическая конференция «Инженерная практика GEP – основа GMP фармацевтических предприятий», орагнизованная компанией «Биотех-Интер». Конференция объединила ведущих инженеров, проектировщиков, поставщиков фармацевтического, контрольно-аналитического и упаковочного оборудования, которые представили присутствующим фармпроизводителям современные технологии производства лекарственных средств.

Если про GMP наши производители наслышаны давно и достаточно активно готовятся к его внедрению, опасаясь закрытия несертифицированных производств с января 2005 года, то правила инженерной практики GEP (Good engineering practice), по которым должны работать проектировщики и инженеры фармоборудования, не так широко разрекламированы среди специалистов. Именно поэтому тон обсуждения на конференции был задан в докладе В.В.Береговых - заместителя председателя ТК по стандартизации «Лекарственные средства», который назывался «GMP и GEP – основа создания фармацевтического предприятия».

Все последующие выступления проектировщиков и поставщиков фармоборудования явились, по сути, раскрытием этой темы. Так, о льготном финансировании и кредитовании инжиниринговых работ сообщил руководитель представительства компании **«ФАВЕЯ» - В.Клеандров**.

Разработки концептуального дизайна фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP касалось выступление президента бельгийской компании I.P.D.S., соучредителя компании ООО Лаборатория **«Медфармтест» - У.Бодуэна**. Проектам по реконструкции и созданию новых производств в России было посвящено выступление генерального директора ООО **«Блок-Вест-Холдинг» Г.С.Овсянникова.** О проблемах, связанных с поставкой оборудования в Россию для выполнения условий GMP, рассказал директор **«Владисарта» Е.Е.Каталевский**.

Выступление генерального директора **ОАО «Бином» А.Л.Бровенко** продемонстрировало возможности российской инжиниринговой компании по реконструкции и обновлению уже работающих фармпроизводств.

Трудностям внедрения чистых помещений на фарпредприятиях России посвятил свой доклад представитель ЗАО **«Фармконструкция» М.В.Сухарев.**

А.С.Ельфимов, директор «Миллипор» С.А.С.

О промышленной и лабораторной фильтрации, контроле качества продукции, очистке воды и валидации рассказал директор представительства компании **«Миллипор» С.А.С. США А.С.Ельфимов**.

Глава представительства **«Си Ви Си Технолоджиз, Инк» В.П.Ройзман** сообщил о преимуществах поставок фармоборудования из Юго-Восточной Азии.

Руководитель отдела Восточной Европы фирмы **«Сарториус» Г. Питлик** поделился опытом работы компании для российских фармпроизводителей.

М.М.Губин, генеральный директор компании «Випс-Мед»

В.П.Ройзман, генеральный директор «Си Ви Си Технолоджиз, Инк»

А.А.Цвигун, главный инженер «Верофарм»

Директор АНО Центр профессиональной подготовки российско-бельгийской компании **«ФАРМСТРОЙ ГРУПП»**, д.т.н. **И.В.Сударев** посвятил свое выступление построению эффективной системы менеджмента качества на фармацевтическом предприятии.

Слева направо - Е.Е.Каталевский, генеральный директор ЗАО «Владисарт», Карл Брахт, заместитель вице-президента по стратегическому планированию фирмы «Sartorius» и С.Савельев, заместитель генерального директора ЗАО «Владисарт».

Информационную поддержку конференции оказывал наш журнал «Медицинский бизнес» спецвыпуск «Лекарства по GMP»

Наш корр.
Фото Л.Крячко

Фирма «Glatt»:

Новинки для фармацевтической промышленности

Известная бренд - марка «Glatt» имеет в России давнюю традицию. Фирма «Glatt» известна в качестве производителя высококачественных установок с псевдоожиженным слоем для производства гранулятов.

В настоящее время фирма проектирует и строит завод по производству инфузионных растворов в Твери. Это будет один из немногих заводов в России, которые производят такие растворы в соответствии с европейскими требованиями GMP (Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств). Корреспондент «МБ» поинтересовался подробностями у директора по продажам в СНГ фирмы «Glatt», господина Л. Хайнцля.

«МБ»: С какого времени фирма «Glatt» занимается лекарственными препаратами в жидкой форме?

Glatt: Определяющее значение для имиджа нашей фирмы в России всё ещё имеют наши крупные поставки оборудования для производства таблеток. Однако группа фирм «Glatt» может предложить гораздо больше. Мы являемся холдинговой компанией, в которую входят свыше 24 фирм всего мира. Они насчитывают ок. 1600 сотрудников и являются партнёрами фармацевтической промышленности. Кроме пользующегося известностью оборудования для производства лекарственных препаратов в твердой форме фирма «Glatt» производит системы водоподготовки и приготовления растворов для производства лекарственных препаратов в жидкой форме. «Изюминка» фирмы «Glatt» - это наши предложения по разработке новых препаратов и форм применения ГЛС. Фирма «Glatt» имеет, кроме крупного исследовательского центра в составе материнской компании в Германии, большое количество лабораторий во многих странах мира. Там клиенты могут апробировать свои продукты или поручить нам их разработку. Кроме того, фирма «Glatt» имеет свои заводы для производства под заказ фармацевтических препаратов на основе давальческого сырья. Комплексная структура группы Glatt позволяет комплексно решить проблемы наших заказчиков.

«МБ»: Ваши предложения выходят далеко за рамки Ваших традиционных поставок?

Glatt: Да, причём этот спектр поставок и оказываемых услуг немыслим без собственного проектирования. Наш проектный отдел, в котором занято ок. 150 инженеров, представляет собой своего рода сердцевину всей этой деятельности. Уже более 10 лет мы проектируем и строим комплексные производства «под ключ», причём с самого начала и в СНГ. Это, например, производственные линии для изготовления вакцин, инсулина, таблеток и капсул. Таким образом, актуальный проект в Твери не является чем-то особенным. Это составная часть нашей основной деятельности. Фирма «Glatt» — одна из немногих, которые могут внедрить в проекты собственный «ноу-хау» в области производства оборудования и готовых продуктов.

«МБ»: Вы создаёте фармацевтическое производство по стандартам GMP Европейского Союза в России?

Glatt: Совершенно верно! Наш Заказчик ещё в 2002 году, когда работа над проектом только начиналась, продемонстрировал дальновидность и сделал ставку на этот стандарт. Развитие событий доказало его правоту. Ведь с 2005 года в России вводится стандарт GMP, который будет соответствовать стандарту Европейского Союза.

«МБ»: Как иностранному проектировщику удаётся разобраться во множестве российских стандартов?

Glatt: Этот вопрос нам часто задают наши клиенты. Конечно же, иностранцу приходится труднее, чем отечественным фирмам. Но в принципе мы решаем эти вопросы совместно с нашими Заказчиками. Отечественные проектировщики любят изображать комплекс российских стандартов в виде барьера на пути иностранных инженеров. Мы считаем, что это в первую очередь барьер для наших Заказчиков, который мешает им эффективно работать по современным технологиям с точки зрения затрат. Благодаря новому закону « О техническом регулировании»эта ситуация должна измениться. Польза от этого будет прежде всего производителю лекарственных средств и потребителю. Ведь тогда можно будет с большей эффективностью строить новые производства, высвобождая тем самым денежные средства для усиленного инвестирования в новые виды продукции и технологий.

«МБ»: Фирма «Glatt» готова к такой конкуренции?

Glatt: Да. Мы, конечно, знаем, что в СНГ есть высококлассные специалисты. В рамках промышленных нормативных документов они разрабатывают проекты на довольно хорошем техническомуровне.

Уже в течение продолжительного времени базой фармацевтической промышленности для нас является стандарт GMP ЕС. Мы руководствуемся его требованиями в нашей повседневной работе и считаем, что мы знаем их лучше и самое главное можем лучше реализовывать их в техническом и технологическом отношении, чем местные проектанты. Это и возможности комплексного подхода нашей компании наше преимущество, которое идёт на пользу нашим российским Заказчикам.

Есть некоторые национальные отклонения «старых» опубликованных стандартов GMP и методических указаний РФ по сравне-

нию с правилами Европейского Союза и с опубликованным «Руководством по ISPE», согласовавшее правила GMP Европейского Союза и FDA США. До сих пор это обстоятельство в нашей работе проблем не создавало. Мы находим технические и технологические решения, с помощью которых удаётся реализовать повышенные требования и/или добиться снижения производственных расходов.

«МБ»: Как обстоит дело с нашими промышленными стандартами?

Glatt: В этом, собственно, проблема и заключается, как для иностранных, так и для местных проектировщиков. Суть проблемы в том, что частично устаревшие ГОСТы и СНИПы противоречат требованиям по GMP и даже ставят под вопрос их тщательное выполнение.

«МБ»: Какое влияние это оказывает на качество проекта?

Glatt: Российские проектировщики хорошо умеют разработать проектную документацию с соблюдением промышленных стандартов согласно требованиям инстанций. Для этого проект подгоняют под промышленные стандарты, которые часто уже не соответствуют современным технологическим нормативам и возможностям.Но это не наш подход, потому что при этом интересы инвесторaб, а также технологические схемы производства недостаточно учитываются или неправильно проектируются, а лишь подчиняются промышленным стандартам. С другой стороны заказчики часто не имеют опыта в применении стандартов GMP, считают эти стандарты не их руководством, позволяющем вариировать при реализации проекта, а догмой. Как следствие в процессе осмотра производственных линий и проведения аудиторских проверок, мы всякий раз видим прерванные или незавершённые технологические схемы, придание им избыточных или недостаточных площадей и неудовлетворительное технологическое завершение как в сфере проектирования, так и в сфере качества реализации.

Недавно я осмотрел линию по производству инфузионных растворов, имеющую производственную площадь 5000 м , спроектированную местными проектировщиками. Аналогичная по функциям площадь составляет в нашем тверском проекте 1800 м.

Диаграмма 1

«МБ»: У нас в России достаточно места и рабочей силы.

Glatt: Последствия Заказчик замечает лишь после пуска производства. Как владелец или инвестор он несёт излишние повышенные инвестиционные расходы и, что ещё гораздо хуже, чрезмерные производственные издержки. Если они будут переложены на стоимость продукта и он окажется на рынке слишком дорогим, то станет очевидно, что сотрудничество с этим проектировщиком себя не оправдало. Проектировщик к этому моменту уже не несёт никакой ответственности и корректировки уже почти невозможны (см. диаграмму 1).

«МБ»: Какую альтернативу предлагает фирма «Glatt»?

Glatt: Многие Заказчики считают, что повышенным инвестиционным расходам можно противопоставить использование дешёвого технологического оборудования. По нашему мнению, это очень недальновидный подход. Наш стиль работы ориентирован в первую очередь на Заказчика. В центре нашего внимания — реализация цели Заказчика или Производителя, независимо от того, идёт ли речь о комплексной технологической линии или об отдельной установке. Мы тоже соблюдаем стандарты, но во всяком случае не «зацикливаемся» на них. Мы обсуждаем сначала с точки зрения клиента их положительные и отрицательные стороны и альтернативы. В случае возникновения противоречий с требованиями GMP, технологии или промышленного стандарта мы находим техническое решение в интересах технологии, качества, надёжности и оптимизации производственных издержек. Только с учётом этих факторов можно отличить хороший проект от менее хорошего. Второй пункт само технологическое оборудование и проектные работы . Какая польза от того, что инвестиционные расходы благодаря использованию дешёвого оборудования и/ или проектанта уменьшатся на 30 % или больше, а производственные издержки возрастут за год на 40 % или через небольшой промежуток времени возникнет необходимость в инвестициях на возмещение основного капитала или не будет возможности обеспечить качество продуктов?

Поэтому наша работа не заканчивается на стадии проектирования. Мы поставляем, монтируем спроектированные установки и вводим их в эксплуатацию, включая проведение квалификации согласно GMP. Различия в сравнении с местными фирмами однозначны именно в аспекте реализации и её качества.

«МБ»: Есть ли особенности работы с клиентами на российском рынке?

Glatt: Существенная особенность заключается в качестве постановки задач. Когда на проектировочные фирмы Западной Европы поступают запросы от западных клиентов, то нередко они получают множество папок с поставленными задачами, включая так называемое «User requirement specification» (URS), производственные стандарты и т.д. с подробным описанием технологического процесса, назначения и функций оборудования, технологии и т.д. В России мы, как правило, получаем только запросы, которые в недостаточной степени специфицированы. Иногда всего лишь факс на одной странице. Но почти во всех случаях клиент сразу хо-

Диаграмма 2

чет узнать цену. Ответы на такие запросы не могут быть правильными (см. диаграмму 2).

Мы предлагаем разработку «User requirement specification» (URS) совместно с клиентом как превый шаг на пути к успешному проекту.

«МБ»: А какую выгоду от этого имеет инвестор?

Glatt: 1. Вместе с клиентом мы определяем оптимальные цели проекта и концепции. Концепции клиента нередко основываются, например, на инвестициях в существующие здания или производства. Во многих случаях целесообразным представляется сравнение между новостройкой и реконструкцией существующего здания.

2. Мы избегаем дополнительной работы, связанной с постоянным внесением изменений в проект. Некоторые российские клиенты, не имея подробных функциональных спецификаций или концепций, уже на ранней стадии проектирования принимают решения в отношении оборудования. Без проекта спецификация этого оборудования или само оборудование оказывается часто неправильной. Последующая корректировка оказывается дорогостоящей или невозможной. Фирма «Glatt» рекомендует своим клиентам воспользоваться в случае возникновения сомнений возможностями нашей исследовательской лаборатории для выяснения вопроса о возможности производства продуктов на данных установках.

3. Мы экономим время: Показатель «Время до выхода на рынок» станет более значимым и в Российской Федерации. Возможность начать производство на год раньше является для любого инвестора убедительным аргументом. Мы выигрываем время благодаря «скользящему» детальному планированию и реализации. Под детальным инжинирингом подразумевается не привязанное к деталям проектирование самих машин и установок вплоть до «последнего винтика» конкретного изделия, как это порой имеет место в «русском» рабочем проекте. Мы осуществляем нейтральное **функциональное** проектирование и проводим тендеры для того, чтобы рассмотреть возможности привлечения различных поставщиков. Выбранный поставщик в Европе обязан проверить планировочные работы с точки зрения их завершённости и технической реализуемости. Он даёт гарантию соответствия своих установок их функциональному назначению. Таким образом, технические усовершенствования проекта желательны, причём они не приводят к двойному планированию. К сожалению, подобный метод проектирования, еще очень трудно реализовать ввиду действующего законодательства и особенностей рынка в России.

«МБ»: Современное фармацевтическое производство уже немыслимо без квалификации и валидации.

Glatt: Это очень важное замечание. Некоторые клиенты всё ещё считают, что «красивое и блестящее оборудование» обеспечит соблюдение стандарта GMP. При этом они забывают, что GMP — это прежде всего вопросы организации производства, обеспечения качества, квалификации и валидации, кадровые вопросы и т.д. Мы, продавая установку фирмы «Glatt» в РФ ещё ни разу не получили от клиента задание или информацию относительно концепций по квалификации в виде «мастерплана по квалификации» или заводской системы обеспечения качества (кроме ISO). Нам кажется, что этому вопросу ещё не уделяется достаточного внимания. Несмотря на это, фирма «Glatt» предлагает услуги такого рода. Ведь в нашей холдинговой компании есть фирма, которая специализирована по этим вопросам.

«МБ»: Какую стратегию будет реализовывать фирма «Glatt» в будущем на российском фармацевтическом рынке?

Glatt: Предпринимательская философия фирмы «Glatt» состоит не в том, чтобы убеждать клиентов закупать за большие деньги любые услуги или оборудование. Приоритет номер 1 — это надёжная и ответственная разработка и реализация проектов по взаимно приемлемым ценам в надежде, что положительное отношение клиента и хорошие рекомендации обеспечат нас новыми заказами. При этом понятие «качество» имеет приоритет для нас. Если мы по этому поводу не найдем общего языка с клиентом, то мы лучше отказываемся от проекта. Фирма «Glatt» продолжит свою стратегию «вдумчивого», но целеустремленного вхождения в рынок и будет работать только над теми проектами, которые обещают успешную реализацию для обеих сторон. Мы не хотели бы участвовать в бесперспективных проектах. Поэтому мы утвердимся в России в качестве фирмы, предлагающей системный подход, начиная со стадии разработки продукта, переходя от проектирования к поставкам оборудования, и вплоть до строительства заводов «под ключ». Таким образом мы внесём наш вклад в успешную реализацию проекта и соответствуем своему лозунгу « Мы устанавливаем стандарты».

Для достижения этой цели фирма «Glatt», помимо деловых отношений с фирмами «Fette» и «MG 2», налаживает сотрудничество и с другими компаниями. Есть соображения относительно учреждения совместного инжинирингового предприятия в России. Потенциальных партнёров для этого мы уже нашли.

Мы рады дальнейшему сотрудничеству с нашими российскими клиентами.

«МБ»: Большое спасибо, господин Хайнцль, за интересную беседу.

Проектирование и оборудование

От приемки сырья до готового медикамента. Современнейшая технология для производства твердых ГЛС по стандарту GMP - проектировано фирмой Glatt:

- Разработка новых медикаментов
- Приемка сырья и входной контроль
- Взвешивание компонентов
- Грануляция / Окомкование
- Прессование таблеток / Наполнение капсул
- Покрытие оболочкой
- Обращение с продуктом
- Обеспечение качества
- Упаковка и хранение
- Чистые помещения
- Инженерно-технические сети

Pharm Tech 2004

Посетите нас на Красной Пресне в павильоне «Форум»

в Москве с 29.11. - 03.12.2004 г.

Glatt - Ваш партнёр для организации производства твердых и жидких ГЛС

для производства твердых ГЛС

Как мировой лидер по интегрированным технологическим процессам, мы гарантируем высокую эффективность и качество продукта! Современнейшее оборудование - произведено фирмой Glatt:

- Установки кипящего слоя
- Установки покрытия оболочкой
- Влажные грануляторы- смесители
- Установки для округления и окомкования
- Сита
- Таблетировочные пресса
  (Glatt - Генеральный Представитель фирмы Fette Compacting в РФ)
- Контейнеры из нержавстали
- Подъемно- опрокидывающие устройства и транспортные системы
- Смесители для контейнеров и бочек
- Станции загрузки и выгрузки
- Безконтаминационные системы и клапаны
- Системы взвешивания и дозировки
- Системы мойки контейнеров
- Установки очистки WIP/CIP
- Системы чистых помещений

Glatt Ingenieurtechnik GmbH

Nordstrasse 12
99427 Weimar/Germany
Телефон: +49 -3643 47-0
Факс: +49 -3643 47-12 31
eMail: info@glatt-weimar.de

119034 Москва/Россия
Гагаринский пер., здание 3,
подъезд No 7, 4-ый этаж
Телефон: +7 -095 787 2408
Факс: +7 -095 787 2409
eMail: info.glatt-moscow@sovintel.ru

Glatt®

www.glatt.de/solida

Мы устанавливаем стандарты

НОВОЕ РЕШЕНИЕ В ПРОЕКТИРОВАНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

Оптимизация времени строительства фармацевтического предприятия при использовании модульных конструкции

Выражение «Время деньги» имеет непосредственное отношение к ноу–хау Фармаплана и является основным аргументом в пользу выбора модульного направления строительства предприятия.

Последним показательным примером, который раскрывает преимущества модульной технологии, является проект строительства предприятия по производству вакцин гепатита В, реализованный Фармапланом в Южной Корее. Фармаплан сократил время реализации проекта на 40%, что позволило заказчику начать производство уже через 6 месяцев после поставки первого модуля. Возможность, в будущем, переместить здание (модули) на новый участок и приступить в течение нескольких дней после переезда к полноценному производству было другой важной причиной, почему заказчик остановил свой выбор на модульной технологии. Важно отметить, что в этом случае отсутствует какой-либо компромисс с качеством. Архитектурные решения не уступают классическому подходу и соответствуют общепринятым (национальным) требованиям.

Последние 20 лет технология модульного конструирования претерпевает постоянное развитие и улучшение.

В настоящее время предварительно изготовленные стальные конструкции оснащаются на предприятии изготовителе в контролируемых условиях системами управления зданием, чистыми помещениями и технологическим оборудованием. Всё установленное оборудование подвергается заводским испытаниям.

Собранное здание разъединяется по модулям, которые транспортируются на участок заказчика, где они вновь соединяются. Чтобы избежать каких-либо несоответствий или ошибок демонтаж здания на отдельные модули в Германии и их последующая сборка на объекте заказчика выполняется одной и той же группой специалистов. Так, в вышеупомянутом проекте Фармаплана в Южной Корее 3-х этажное здание, общей площадью 1200 м^2 было спроектировано и построено из 30 предварительно изготовленных модулей. Вес некоторых модулей достигал 60 тонн. В итоге данный производственный комплекс был установлен за 10 дней.

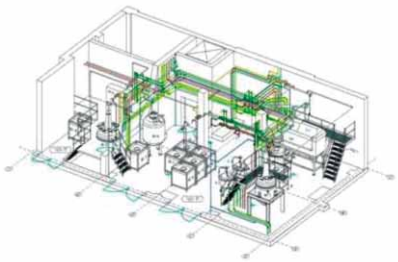


Рис.1 В основе проектирования модулей лежат технологические решения

Рис. 2 Производство модулей в Германии

Рис.3 Модули легко транспортируются морским и автомобильным транспортом.

Перед транспортировкой модулей из Германии на объект заказчика, Фармаплан выполняет часть квалификационных мероприятий для оборудования воздухоподготовки, стерилизаторов, емкостей для систем приготовления, компрессоров сжатого воздуха и установок водоподготовки.

Благодаря тому, что 90% предприятия и его технологического оборудования было предварительно смонтировано, окончательный монтаж на участке заказчика был выполнен менее, чем за 3 недели. В период производства модулей в Германии местными подрядчиками был спроектирован и подготовлен фундамент для модульного здания, с учётом требований к сейсмоустойчивости в Южной Корее. Несмотря на жесткие национальные требования, стоимость фундамента для модулей остаётся значительно дешевле, чем фундамент для аналогичного здания выполненного по классической технологии строительства. Как только модули были установлены на фундамент, они были соединены между собой, а внутренняя отделка помещений закончена (скрыты места стыковки модулей). Фасаду здания был предан единообразный внешний вид в соответствии с архитектурным проектом. Вся электрическая проводка и кабели (заранее проложенные в модулях) были соединены через предварительно установленные фланцы и каналы. Потребовалось всего 8 дополнительных монтажных недель для подготовки к пусконаладочным работам и этапу валидации.

Некоторое технологическое оборудование требует более длительный срок изготовления, чем модули. Учитывая данную ситуацию, были спроектированы специальные открывающиеся проёмы в соответствующих модулях. Эти скрытые открывающиеся стены придают большую гибкость зданию и облегчают в будущем любое перемещение или расширение производства.

Философия Фармаплана в области модульного строительства

Фармаплан находится в постоянном поиске и разработке возможности сокращения сроков реализации проектов фармацевтических производств (проектирование, строительство, поставки, валидация). Основу философии Фармаплана составляет идея, основанная не на использовании архитектурной планировки, как основы для проектирования, а на разработке технологического процесса

и интегрирование его в модульные единицы. Качество исполнения модулей соответствует высоким стандартам, в основе которых лежит технологический процесс. Фармаплан ставит перед собой цель добиться состояния 100% готовности модуля (строительство, монтаж, испытания) перед отправкой на объект заказчика.

Рис. 4. и Рис. 5. Сборка модулей в течение 10 дней

Рис. 6. Монтаж модулей завершён

Преимущества

Строительство с использованием модулей все чаще и чаще используется для достижения строгих фармацевтических требований в короткие сроки. Следует выделить наиболее существенные критерии выбора модульного строительства

- быстрое время выхода продукта на фармацевтический рынок
- быстрый возврат инвестиций
- неизменность бюджета (исключается появление непредвиденных статей расхода)
- соответствие требованиям GMP EC, национальным GMP и FDA

Выигрыш во времени, возможность параллельного производства, рациональная разработка технологического процесса, монтаж оборудования в контролируемых условиях на заводе-изготовителе являются основными достоинствами модульного проектирования в сравнении с классическим. Фармаплан использует команду проектировщиков специально сориентированную на «технологический процесс» с целью сокращения времени выхода продукта на рынок («time-to-market»). Быстрый возврат инвестиций достигается сокращением периода времени от концептуального проекта до момента, когда завод готов к производству продукта. Часть квалификации и испытания FAT для производственного оборудования выполняются в Германии до поставки модуля заказчику. Это позволяет сократить время, устранив разного рода несоответствия на ранней стадии, и обеспечивает соблюдения плана – графика.

К преимуществу короткого времени реализации проекта следует добавить «гибкость», привносимую модульными конструкциями. Небольшое пилотное производство может быть легко расширено для размещения дополнительной производственной линии простым добавлением модуля. Модульные конструкции также позволяют заказчику быстрее реагировать на непредвиденную ситуацию на рынке. Например, полноценное модульное предприятие может быть продано или перевезено на новую производственную площадку с небольшими затратами (10-30% от стоимости нового производства).

Необходимы значительные финансовые усилия, чтобы запустить новый продукт, находящийся на завершающей стадии клинических исследований. Требуются большие инвестиции в инжиниринг, технологическое оборудование и в здание, как таковое. Одно здание обычно поглощает до трети от общей стоимости проекта. Используя модульные конструкции, возможно оптимально организовать высокозатратные этапы благодаря уменьшению времени на проектирование и строительство. Фаза непосредственной установки модуля на объекте имеет место значительно позже в проекте, благодаря чему избегается ситуация, когда заказчик вынужден откладывать дату начала производства и пересматривать план-график. Эта методика пошагового продвижения позитивно отражается на финансовом состоянии компании.

Рис. 7 Пусконаладочные работы

Рис. 8. На этапе квалификации

Модульные конструкции становятся все более и более популярны

Модульные конструкции более не сравниваются с простыми контейнерами или временными производствами и даже не рассматриваются, как компромисс или промежуточное решение относительно традиционного строительства. Сегодняшние стандарты модулей отвечают высоким требованиям к качеству, длительному использованию (более 20 лет) и гибкости в дизайне. Экономический резон применения модульного строительства заключается в сокращении времени реализации проекта на 30-40%. Исполнение подобных производств соответствует международным требованиям к качеству и легко адаптируется к национальным строительным правилам, противопожарным нормам, нормам по технике безопасности, сейсмозащите и стандартам качества фармацевтического производства.

Pharma plan
A Fresenius ProServe Company

ООО «ФАРМАПЛАН»
119034, г. Москва,
Чистый переулок, д.6, стр.1
тел.: 291-24-04, факс: 291-06-61
info@pharmaplan.ru
www.pharmaplan.com

Комплексные решения "под ключ"
для промышленности, ориентированной на GMP / GLP

Фармаплан - это 30 лет безупречной работы и более 100 проектов в 50 странах мира. Наш опыт - ключ к Вашему успеху. Интернациональная команда инженеров предлагает всеобъемлющий профессиональный сервис для воплощения Ваших идей.

- Реализация проектов "под ключ"
- Модульные и конвенциональные производственные здания
- Технологический инжиниринг
- Поставка комплексных производственных линий для биотехнологической, фармацевтической и медицинской промышленности
- Выбор и квалификация зарубежных и локальных поставщиков
- Менеджмент проекта
- Обучение ключевого персонала
- Выбор технологии и предоставление ноу-хау
- Поставка сертифицированных расходных материалов и запасных частей

См. статью на стр. 14-15

ООО "Фармаплан"
119034, Россия, Москва
Чистый пер., д. 6, стр. 1
Тел.: +7 (095) 291 24 04
Факс: +7 (095) 291 06 61
e-mail: info@pharmaplan.ru
www.pharmaplan.com

Pharmaplan International GmbH
Borkenberg 14
61440 Oberursel
Tel.: +49 (6171) 970 46 22
Fax: +49 (6171) 970 46 21
e-mail: services@pharmaplan.com
www.pharmaplan.com

Pharma plan