

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 2/2008

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений

ПРАВИЛА GMP 2009



Вынесен на обсуждение проект пересматриваемого ГОСТ Р 52249
(Правила GMP)

TECHNOLOGY OF CLEANLINESS
The magazine of the Association of Engineers
for Microcontamination Control
(ASENMCO)

15 июля 2008 г.

Руководителям и специалистам

- *фармацевтической промышленности,*
- *проектных и монтажных организаций,*
- *фирм, поставляющих оборудование и занимающихся аттестацией*

Уважаемые коллеги!

В 2004 г. был принят национальный стандарт ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», являющийся прямым введением в России правил (GMP EC).

Стандарт, несмотря на его рекомендательный характер, стал нормативной основой при проектировании новых и реконструируемых действующих производств лекарственных средств. Если в задании на проектирование есть указание на этот стандарт, то он становится обязательным для данного объекта. Многие действующие производства строят свою работу по данному стандарту. Практика показала его востребованность.

Соответствие стандарту – необходимое условие подъема нашей фармацевтической промышленности до мирового уровня.

Наша работа по введению в стране международных норм получила известность и поддержку за рубежом.

За истекшее с 2004 г. время в правила GMP EC внесены существенные изменения:

- в частности, к анализу рисков;
- в Приложение 1 «Производство стерильных лекарственных средств»;
- введены два новых приложения:
 - Приложение 19 «Контрольные и сохраняемые образцы»,
 - Приложение 20 «Анализ рисков для качества продукции».

В связи с этим, Планом национальной стандартизации на 2008 год предусмотрен пересмотр ГОСТ Р 52249. Нами подготовлен проект этого документа, в котором учтены замечания многих специалистов.

Проект в соответствии с законом «О техническом регулировании» вынесен на публичное обсуждение (уведомление на сайте Ростехрегулирования от 17.07 2008).

Текст проекта может быть получен в АСИНКОМ в установленном порядке.

Прошу вас принять участие в обсуждении этого проекта.

АСИНКОМ принимает замечания по проекту пересматриваемого стандарта до 15 ноября 2008 года.

*Президент АСИНКОМ,
председатель Технического комитета
по стандартизации ТК 458
«Производство и контроль качества
лекарственных средств»*

А. Е. Федотов

№ 40 с начала издания
в 1992 г.

Пер. № 1434 от 19.12.91
в Министерстве печати и
массовой информации РФ

Редакционная коллегия:

Главный редактор
А.Е. Федотов

Гольник А.Г.
Иванюк Т.И.
Найденов А.Я.
Найденов Э.И.
Приходько А.Е.
Окунский Н.И.
Строгов С.Е.
Федорович В.Ю.

Адрес АСИНКОМ:
127299, Россия,
г. Москва,
ул. Клары Цеткин, 4

Тел./факс: (495) 777-72-31,
тел. (495) 459-06-74
(495) 459-91-10

E-mail: asincom@mail.cnt.ru

www.asincom.org.ru
www.asenmco.ru

© Общероссийская
общественная организация
«Ассоциация инженеров
по контролю микрозагряз-
нений» (АСИНКОМ)

Технология чистоты

№ 2/2008

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Предприятия, находящиеся на
информационном обслуживании в
АСИНКОМ 2

ПРАВИЛА GMP

Федотов А. Е.
Изменения в правилах GMP.
Пересмотр ГОСТ Р 52249-2004 3

Новые и измененные разделы при-
ложения 1 «Производство стериль-
ных лекарственных средств» к GMP
ЕС (перевод с английского)..... 6

Системы текущего контроля
чистоты воздуха 9

Федотов А. Е.
Предложения к проекту «Стратегии
развития фармацевтической
промышленности РФ до 2020 г. 10

ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

Буран А. В.
Фармацевтическая отрасль
России: проблемы развития 20

Книга «Чистые помещения» 24

АТТЕСТАЦИЯ

Кузнецова М. С.
Аттестация процесса очистки
и стерилизации реактора 25

Companies and plants that are on
informative service of
ASENMCO 2

GMP RULES

Fedotov A.E.
New version of GMP EU. Review of
GOST 52249-2004 3

Translation of new and changed
items of Annex 1 “Manufacturing
of sterile Medicinal Products”
GMP EC 6

Air cleanliness monitoring
systems 9

Fedotov A.E.
Proposal for program
of development of pharmaceutical
industry till 2020 10

INDUSTRY

Buran A.V.
Russian pharmaceutical industry:
problems and future 20

The book “Clean rooms” 24

VALIDATION

Kuznetsova M.S.
Validation of cleaning and sterilizing
of reactor 25

*Журнал «Технология чистоты» публикует статьи, обзоры, информацию
о технике чистых помещений в различных отраслях, Правилах GMP, кон-
ференциях, а также рекламу фирм, разработок, продукции*

Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ

№ п/п	Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
1	ООО «Вайсс Климатехник»	115114 г. Москва, ул. Летниковская д. 10, тел. (495) 787 20 43, факс 787 11 74 www.wkt.ru www.wkt.com weiss@wkt.ru	Производство кондиционеров
2	Представительство фирмы ГЕА в Москве	105094 г. Москва, Семеновский вал, д. 6/1, тел. (495) 956-66-74, 956-33-34, факс 956-15-72 www.gegkm.ru, gem@geagkm.ru	Производство и поставка чистых помещений и кондиционеров
3	ЗАО «Гедеон Рихтер РУС»	140342 Московская обл., Егорьевский р-н, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40, тел. (495) 788-86-30 www.rg-rus.ru, moscow@rg-rus.ru	Производство лекарственных средств
4	ФГУП «ГНЦ РФ ФЭИ»	249033 г. Обнинск, Калужская обл., пл. Бондаренко, 1 тел. (48439) 9-84-41, факс 6-80-08 www.ippe.ru, solo@ippe.ru	Производство радиофармпрепаратов
5	ОАО «Дальхимфарм»	680001 г. Хабаровск, ул. Ташкентская, 22, тел./факс (4212) 53-91-87, www.dhf.khv.ru, asup@dalhimfr.khv.ru	Производство лекарственных средств
6	ООО «Диамед»	123182 г. Москва, ул. Живописная, 46, тел./факс (499) 193-11-75, 190-95-05, 190-58-32 diamed-tt@umail.ru	Производство радиоактивных фармацевтических препаратов
7	ООО «Инвар-проект»	127299 г. Москва, ул. К. Цеткин, 4, тел./факс (499) 156-28-98, (495) 777-72-31 www.invar-project.ru, invar@mail.cnt.ru	Проектирование производств. Поставка оборудования для чистых помещений. Монтаж и аттестация
8	ФГУП «Курская биофабрика «БИОК»	305004 г. Курск, ул. С. Разина, 5, тел. (4712) 22-43-84, ф. 56-11-96 www.biok.ru, marketing@biok.ru	Производство лекарственных средств
9	ЗАО НПК «Медиана-Фильтр»	111116 г. Москва, Энергетический проезд, д. 6, тел. (495) 362-74-75, 362-78-25, факс 234-19-77 www.mediana-filter.ru, info@mediana-filter.ru	Производство и монтаж систем подготовки чистой воды и пара
10	ООО «Медстиль»	127521 г. Москва, 17-й пр-д Марьиной рощи, д. 9а, тел. (495) 619-66-96, 918-63-63, 619-82-35 www.medstyle.ru, medstyle@medstyle.ru	Производство медицинской одежды
11	ЗАО «Миасский завод медицинского оборудования»	456313 г. Миасс, Челябинской обл., ул. Севастопольская 1а, тел./факс (3513) 24-25-46, 29-86-85 www.laminar.ru, laminar@laminar.ru	Производство и поставка медицинского оборудования
12	ОАО «Мосэлектронпроект»	127299 г. Москва, ул. Космонавта Волкова, 12, тел./факс (495) 150-52-97 www.mosep.ru, info@mosep.ru	Проектирование предприятий радиоэлектронной промышленности
13	ЗАО «Ламинарные системы» Лаборатория технологической одежды	456320, Челябинская обл., г. Миасс, а/я 442, тел. (3513) 54-47-44, (3513) 54-47-55 www.lamsys.ru, laminar2000@mail.ru	Производство и разработка оборудования, производство одежды для чистых помещений
14	ООО «ННЕ Фармаплан»	119034 г. Москва, Чистый пер., 6 стр. 1, тел. (495) 637-42-86 www.pharmaplan.ru, Vpiv@nnepharmaplan.com	Консалтинг, инжиниринг, валидация и GMP-услуги для фармацевтической отрасли
15	ООО НПФ «Технофильтр»	г. Владимир, ул. Большая Нижегородская, д. 77, тел. (4922) 23-48-47, 42-00-73 www.technofilter.ru, technofilter@mail.ru	Разработка и изготовление полимерных микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов на их основе
16	ООО «НПП Фолтер»	127238, г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2, тел. (495) 482-42-45, ф. 482-27-01 www.folter.ru, folter@folter.ru	Производство воздушных фильтров
17	ЗАО «Ретиноиды»	111123 г. Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, строение 5, тел. (495) 234-61-17 www.retinoids.ru, contacts@retinoids.ru	Производство лекарственных средств
18	ООО «САМПО»	194156 г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 8, тел./факс (812) 550-41-41 www.sampo.component.ru	Проектирование и строительство, производство оборудования для чистых помещений
19	ФГУП «Ставропольская биофабрика»	355019 г. Ставрополь, ул. Биологическая, 18, тел. (8652) 28-76-69 www.stavbio.ru, info@stavbio.ru	Производство биологических препаратов для животноводства
20	ООО «ТАКО Инжиниринг»	г. Москва, Тихорецкий б-р, д. 1, стр. 5, пом. 14, тел. (495) 980-54-90 tako-andrey@mail.ru	Автоматизация систем вентиляции
21	ООО «ТАКО Профгруп»	г. Москва, Тихорецкий б-р, д. 1, стр. 5, пом. 14. Т. (495) 980-54-90. www.tako-gr.ru, roman@tako-gr.ru	Автоматизация систем вентиляции
22	ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика»	170024, г. Тверь, Старицкое шоссе, 2, тел./факс (4822) 44-41-19 www.tfarm.nm.ru, tfarm@inbox.ru	Производство лекарственных средств
23	ООО «Фавеа Инжиниринг Рус»	141018, Московская обл., г. Мытищи, Новомытищинский пр-т, корп. 4, кв. 125, тел. (495) 582-72-99 www.favea.ru, tpfavea@rol.ru	Проектирование предприятий медицинской промышленности
24	АО «ФармБиоЛайн»	119121 г. Москва, 4-й Ростовский пер., д. 1/2, тел. (495) 937 43 05, 937-91-42, ф. 248 1472 www.farmbioline.fi, farmbioline@mail.ru	Поставка стерилизаторов, дистилляторов и другого оборудования
25	ЗАО «Фармпроект»	192236 г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д.14, а/я 135, тел. (812) 331-93-10 www.farmproekt.ru, sales@farmproekt.ru	Производство лекарственных средств
26	ООО «Фармстер»	119334 г. Москва, ул. Вавилова, д. 5/3, офис 304, тел. (495) 782-91-52, факс 231-29-55 www.pharmster.com, info@pharmster.com	Проектирование предприятий медицинской промышленности, поставка оборудования
27	ООО «Центр валидации-АЦВИ»	127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, 12, тел./факс (495) 708-27-03 www.acvi-validation.ru, acvi@mail.ru	Валидация/квалификация фармацевтических производств
28	НП «Центр Чистых Технологий»	127299, г. Москва, ул. К. Цеткин, 4, тел./факс (499) 156-28-98, (495) 777-72-31	Сертификация чистых помещений, проектирование
29	ЗАО ЗЭМ РКК «Энергия»	141070 Московская область, г. Королев, ул. Ленина, д. 4а, тел./факс (495) 513-75-22, 513-84-14, факс 513-85-30 www.energia.ru, mail@rsce.ru	Ракетно-космическая корпорация
30	ООО «ЭНСИ»	143345, Московская обл., Наро-Фоминский р-он., п. Селятино, тел./факс (49634) 2-18-68, 2-18-70, 2-18-72 www.ansy.ru, office@ansy.ru	Производство по разработке и внедрению энергосберегающих систем

Изменения в правилах GMP. Пересмотр ГОСТ Р 52249-2004

А.Е. Федотов, президент АСИНКОМ, д-р техн. наук, председатель технического комитета по стандартизации ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств»

Со времени утверждения ГОСТ Р 52249-2004 в правилах GMP произошли следующие изменения, в частности:

- добавлены новые требования в основной текст, в том числе, к анализу риска;
- внесены изменения в приложение 1 «Производство стерильных лекарственных средств»;
- введены два новых приложения:
 - приложение 19 «Контрольные и сохраняемые образцы»,
 - приложение 20 «Анализ риска для качества продукции».

Приложение 1

Изменения относятся, в основном, к:

- чистым помещениям (классификация, методы контроля);

- аттестации асептических процессов;
- завершающим операциям по приготовлению асептической продукции.

Классификация чистых помещений (табл. 1, 2).

Для зон А требования по частицам $\geq 0,5$ мкм (оснащенное и эксплуатируемое состояния) примерно соответствуют классу 5 ИСО, а по частицам $\geq 5,0$ мкм – классу 3 ИСО (если экстраполировать табл. 1). То же относится и к зонам В (оснащенное состояние).

В правилах GMP ЕС 2008 г. классификация чистых помещений и чистых зон приведена в соответствии стандарту ИСО 14644-1 (ГОСТ ИСО 14644-1 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха»).

При этом устранено противоречие GMP 2003 г., когда для зон А в обоих состояниях

Таблица 1. Классификация чистых помещений и чистых зон по ГОСТ ИСО 14644-1. Предельно допустимое число частиц в 1 м³ воздуха в зависимости от их размеров

Класс чистоты	Размер частиц, мкм					
	$\geq 0,1$	$\geq 0,2$	$\geq 0,3$	$\geq 0,5$	$\geq 1,0$	$\geq 5,0$
1 ИСО	10	2				
2 ИСО	100	24	10	4		
3 ИСО	1000	237	102	35	8	
4 ИСО	10000	2370	1020	352	83	
5 ИСО	100000	23700	10200	3520*	832	29
6 ИСО	1000000	237000	102000	35200	8320	293
7 ИСО				352000	83200	2930
8 ИСО				3520000	832000	29300
9 ИСО				35200000	8320000	293000

* Синим цветом показаны требования GMP

Таблица 2. Классификация чистых помещений и чистых зон по правилам GMP ЕС 2003/2008 г. (ГОСТ Р 52249-2004). Предельно допустимое число частиц в 1 м³ воздуха в зависимости от их размеров

Вертикальное продолжение табл. 2

Зона	Размер частиц, мкм			
	в оснащеном состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	$\geq 0,5$	$\geq 5,0$	$\geq 0,5$	$\geq 5,0$
<i>По правилам GMP ЕС 2003 г.</i>				
A	3500	1	3500	1
B	3500	1	350000	2000
C	350000	2000	3500000	20000
D	3500000	20000	Не регламентируется	Не регламентируется

Зона	Размер частиц, мкм			
	в оснащеном состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	$\geq 0,5$	$\geq 5,0$	$\geq 0,5$	$\geq 5,0$
<i>По правилам GMP ЕС 2008 г.</i>				
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Не регламентируется	Не регламентируется

(оснащенное и эксплуатируемое состояния) и зон В (оснащенное состояние) требования к предельно допустимой концентрации частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм и $\geq 5,0$ мкм соответствовали разным классам чистоты по ИСО:

– предел 3500 частиц/м³ по частицам $\geq 0,5$ мкм соответствовал классу 5 ИСО,

– предел 1 частица/м³ по частицам $\geq 5,0$ мкм соответствовал классу 3 ИСО (если экстраполировать значения столбца).

На это противоречие указывали многие специалисты.

Но так ли страшно это противоречие и правильно ли его разрешили?

Действительно, задание разных классов ИСО для частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм и $\geq 5,0$ мкм для одного и того помещения выглядело странно. Практика также подтверждала, что правильно построенное чистое помещение легко проходило аттестацию по частицам 0,5 мкм, но порой с большим трудом – по частицам 5,0 мкм.

Казалось бы, все просто. Нужно взять и привести требования GMP к таблице ИСО. Что и сделали достаточно быстро. Но остался без внимания вопрос: а к чему это приведет в плане чистоты и безопасности лекарственных средств и является ли таблица ИСО истиной в последней инстанции?

Практика говорит, что правильно построенные и правильно эксплуатируемые чистые помещения *без проблем проходили аттестацию по 5,0 мкм*.

Проблемы возникают при ошибках в проектах, плохой уборке и вообще неправильной эксплуатации чистых помещений. Это подтверждалось на практике много раз.

Есть и другая сторона вопроса. Прежнее требование «не более 1 частицы/м³ с размерами $\geq 5,0$ мкм» основывалось на многолетнем опыте. Принималось, что 5,0 мкм – вероятный средний размер микроорганизмов, для защиты от которых и служат чистые зоны. Разработчики норм считали это требование достаточным.

Теперь эта норма увеличилась в 20 раз в худшую для безопасности сторону: допускается наличие 20 частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм в 1 м³ воздуха, вместо одной частицы.

Что это дало?

1. Формально привело правила GMP в соответствие со стандартом ИСО.

2. Снизило требования к чистоте помещений и чистых зон в стерильном производстве.

3. Облегчило аттестацию и сдачу плохо построенных и плохо эксплуатируемых чистых помещений.

Сторонники формального подхода, не видящие за голыми цифрами сути дела, добились

своего. Это не дало ни копейки экономии, но резко опустило планку требований к чистоте.

Так стоила ли игра свеч?

На наш взгляд, следовало поступить наоборот.

Требование «не более 1 частицы/м³ с размерами $\geq 5,0$ мкм» было достигнуто на практике. Его и надо было сохранить. А вот требование к частицам 0,5 мкм – ужесточить, если уж так нужно провести унификацию.

Вопрос об унификации или степени унификации вообще спорен. Стандарт ИСО 14664-1 – не догма, и сам не во всем однозначен.

В этом стандарте дана формула определения концентрации частиц:

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{0,1}{D} \right)^{2,08},$$

где C_n – максимально допустимая концентрация взвешенных в воздухе частиц (частиц/м³), равных или больших заданного порогового размера частиц. C_n округляется до целого числа, при этом используется не более трех значащих цифр;

N – классификационное число ИСО, которое не должно превышать значения 9. Промежуточные числа классификации ИСО могут быть определены с наименьшим допустимым приращением N , равным 0,1;

D – заданный пороговый размер частиц, мкм; 0,1 – константа, мкм.

На этой формуле основана табл. 1 и вся идеология классификации по ИСО 14644-1. Но эта формула далеко не всегда подтверждается практикой!

Наша лаборатория испытаний чистых помещений многократно сталкивалась с резкими несоответствиями таблицы стандарта ИСО реальным результатам испытаний.

Вероятно, истина находится где-то посередине. Вносить радикальные изменения в правила GMP, беря за основу стандарт ИСО, наверное, было преждевременно.

Исходя из сказанного, можно ожидать дальнейших изменений в приложении 1. Мы, со своей стороны, примем участие в дискуссии и дадим свои предложения.

Тем не менее мы вынуждены внести изменения в ГОСТ Р 52249, но рекомендуем проектировщикам и пользователям не снижать требования к чистоте.

Класс 4,8 ИСО

В п. 5 новой редакции приложения 1 сказано: «Для зон А устанавливается класс чистоты воздуха 4,8 ИСО, определяемый требованием концентрации частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм».

Цифра 4,8 – это классификационное число N в приведенной выше формуле для значений концентрации частиц $C_n = 20$.

Таблица 3. Основные отличия GMP 2003 г. и GMP 2008 г. по аттестации и текущему контролю с указанием пунктов приложения 1

№ п.	GMP 2008 г.	№ п.	GMP 2003 г.
5	При аттестации зон А на класс чистоты объем отбираемой пробы воздуха должен быть не менее 1 м ³ для каждой точки отбора проб	(а) к табл. п. 3	При текущем контроле зон А и В отбираются пробы общим объемом не менее 1 м ³ . Такой же объем пробы рекомендуется для зон С
8	Контроль концентрации частиц в зонах А должен проводиться в течение всего времени выполнения критических процессов... Периодичность контроля зон А и объем проб должны быть такими, чтобы охватить все вмешательства и любые нарушения в работе	«	В зоне А следует предусматривать непрерывный контроль концентрации частиц
10	Рекомендуется предусматривать такой контроль и для зон В, но периодичность контроля может быть увеличена	«	Рекомендуется предусматривать такой контроль и в зоне В
11	Система контроля аэрозольных частиц может иметь разные исполнения: <ul style="list-style-type: none"> • состоять из независимых счетчиков частиц, • образовывать сеть точек пробоотбора, которые последовательно подключаются к разветвителю, а через него к счетчику частиц; • являться комбинацией первых двух 	«	В зоне А следует предусматривать непрерывный контроль концентрации частиц

ГОСТ ИСО 14644-1 позволяет устанавливать дробные значения класса чистоты. Это положение имеет только иллюстративное значение, без практического смысла. Пользоваться нужно первичным критерием 20 частиц/м³.

Аттестация и текущий контроль

Новым и полезным изменением является четкое разделение требований к аттестации чистых помещений и текущему контролю.

Аттестация (испытания) чистых помещений проводятся при вводе в эксплуатацию, внесении изменений и периодически, например, один раз в год.

Текущий контроль выполняется для подтверждения неизменности соответствия чистых помещений заданным требованиям, может быть непрерывным или периодически, но достаточно частым, например, один раз в несколько минут (табл. 3).

Объем проб. В GMP 2008 г. существенно упрощены требования к объему пробы.

Теперь нужно отбирать 1 м³ воздуха только в зонах А и только при их аттестации. Это требование для текущего контроля, а также для зон В и С, отменено.

Порядок отбора проб. Правила GMP 2003 г. требовали проведения непрерывного контроля чистоты воздуха в зонах А и рекомендовали такой контроль для зон В.

В 2008 г. это требования отменено.

Сейчас следует предусматривать текущий контроль зон А, причем не оговаривается,

каким этот контроль должен быть: непрерывным или периодическим. Это должен решать пользователь (проектировщик или поставщик по согласованию с пользователем) исходя из особенностей процесса и анализа риска.

В зонах В рекомендуется предусматривать такой контроль, но его периодичность может быть увеличена. Это дает больше свободы, но и накладывает ответственность за принимаемые решения.

Ниже, на стр. 9, дается характеристика различных вариантов систем текущего контроля чисто воздуха на примере сенсоров фирмы PMS (Particle Measuring Systems, США).

В новой редакции приложения 1 даются и другие требования к чистым помещениям. Их полный текст приведен ниже.

Другие изменения в правилах GMP

Правила GMP ЕС 2008 г. содержат также ряд изменений:

- дополнены требования к анализу качества продукции с учетом анализа риска (основной текст, раздел 1);
- введено приложение 19 «Контрольные и сохраняемые образцы»;
- введено приложение 20 «Анализ риска для качества продукции»;
- внесены изменения в приложении 13 «Производство лекарственных средств для клинических исследований»;
- даны отдельные коррективы в тексте правил.

Новые и измененные разделы приложения 1 «Производство стерильных лекарственных средств» к GMP ЕС

Перевод с английского

Разделы приложения 1 «Производство стерильных лекарственных средств», имеющие отношение к чистым помещениям

1. Производство стерильных лекарственных средств должно быть организовано в чистых помещениях (зонах) с воздушными шлюзами для обеспечения доступа персонала и/или перемещения оборудования и материалов. В чистых помещениях (зонах) должен поддерживаться уровень чистоты по соответствующему стандарту, а воздух должен подаваться через фильтры необходимой эффективности.

2. Подготовка первичной упаковки, исходных материалов, приготовление продукта и наполнение должны выполняться в отдельных чистых зонах (помещениях).

Процессы производства стерильных лекарственных средств подразделяются на две категории:

– предусматривающие финишную стерилизацию (т. е. стерилизацию в герметичной первичной упаковке);

– проводимые в асептических условиях на одном или всех этапах производства.

3. Чистые помещения (зоны) для производства стерильной продукции классифицируются в соответствии с требованиями к окружающей среде. Каждая производственная операция требует определенного уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии с целью сведения к минимуму риска загрязнения продукта или материалов частицами или микроорганизмами.

Для обеспечения соответствия чистых помещений (чистых зон) требованиям, предъявляемым к эксплуатируемому состоянию, проектом должно быть предусмотрено достижение заданных классов чистоты воздуха в оснащем состоянии.

Оснащенное состояние — состояние, в котором чистое помещение построено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует.

Эксплуатируемое состояние — состояние чистого помещения, в котором технологическое оборудование функционирует в требуемом режиме с заданным числом работающего персонала.

Оснащенное и эксплуатируемое состояния должны быть определены для каждого чистого помещения и комплекса чистых помещений.

Чистые зоны при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре типа:

А — локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например, зоны наполнения, укупорки, зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии, где выполняется соединение частей оборудования в асептических условиях. Как правило, в таких зонах используются однонаправленный (ламинарный) поток воздуха, обеспечивающий в незамкнутой чистой зоне однородную скорость 0,36–0,54 м/с (рекомендуемое значение). Поддержание однонаправленности воздушного потока должно быть подтверждено при аттестации (валидации). В закрытых изолирующих устройствах и перчаточных боксах можно использовать однонаправленный поток воздуха с меньшей скоростью;

В — зона, непосредственно окружающая зону А и предназначенная для асептического приготовления и наполнения;

С и D — чистые зоны для выполнения менее ответственных стадий производства стерильной продукции.

Классификация чистых помещений и чистых зон

4. Чистые помещения и чистые зоны следует классифицировать по ГОСТ ИСО 14644-1.

Порядок подтверждения класса чистоты при аттестации (испытании) и порядок текущего контроля различны (см. таблицу).

Предельно допустимое число частиц в 1 м³ воздуха в зависимости от их размеров

Зона	Размер частиц, мкм			
	в оснащем состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	≥ 0,5	≥ 5,0	≥ 0,5	≥ 5,0
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Не регламентируется	Не регламентируется

5. При аттестации зон А на класс чистоты объем отбираемой пробы воздуха должен быть не менее 1 м³ для каждой точки отбора проб.

Для зон А устанавливается класс чистоты воздуха 4,8 ИСО, определяемый требованием к концентрации частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм.

Для зон В в оснащённом состоянии устанавливается класс 5 ИСО для обоих значений пороговых размеров частиц.

Для зон С (оснащённое и эксплуатируемое состояние) устанавливаются классы чистоты 7 ИСО и 8 ИСО соответственно.

Для зон D (оснащённое состояние) устанавливается класс чистоты 8 ИСО.

ГОСТ ИСО 14644-1 устанавливает для целей классификации методику определения минимального числа точек отбора проб и объема пробы в зависимости от предельно допустимой концентрации частиц с наибольшим пороговым размером и методы оценки полученных данных.

6. При аттестации чистых помещений на класс чистоты следует использовать переносные (передвижные) счетчики частиц с короткими пробоотборными трубками, поскольку в системах с удаленными точками отбора проб длина трубок велика и высока вероятность осаждения частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм на стенках трубок.

При счете частиц в однонаправленном потоке воздуха следует применять изокINETические пробоотборники.

7. Аттестация в эксплуатируемом состоянии может проводиться в условиях действующего технологического процесса, имитации процесса или при наполнении средами, если требуются испытания для наихудшего случая. Указания по проведению испытаний для подтверждения непрерывного соответствия заданному классу чистоты даны в ГОСТ Р ИСО 14644-2.

Текущий контроль чистых помещений и чистых зон

8. В процессе эксплуатации следует проводить текущий контроль чистых помещений и чистых зон. Точки отбора проб для текущего контроля выбираются на основе анализа риска и результатов, полученных при аттестации или испытании чистых помещений и/или чистых зон.

9. Контроль концентрации частиц в зонах А должен проводиться в течение всего времени выполнения критических процессов, включая операции сборки оборудования, за исключением случаев, когда загрязнения могут повредить счетчик частиц или представлять опасность (например, живые организмы и радиоактивные вещества). При подготовке оборудования контроль следует проводить до работы в опас-

ных условиях. Контроль следует также проводить при имитации процесса. Периодичность контроля зон А и объем проб должны быть такими, чтобы охватить все вмешательства и любые нарушения в работе. При повышении пределов предупреждения должны подаваться сигналы тревоги. Допускается, что не всегда можно регистрировать низкие уровни концентраций частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм вблизи точек наполнения в ходе процесса наполнения из-за образования частиц или капелек в ходе самого процесса.

10. Рекомендуется предусматривать такой контроль и для зон В, но периодичность контроля может быть увеличена. Актуальность контроля концентрации частиц зависит от эффективности разделения смежных зон А и В. Периодичность контроля и объем проб зон В должны быть такими, чтобы обнаружить любые изменения в уровнях загрязнений и любые нарушения в работе. При превышении пределов предупреждения должны подаваться сигналы тревоги.

11. Система контроля аэрозольных частиц может иметь разные исполнения:

- состоять из независимых счетчиков частиц;
- образовывать сеть отбора проб, в которой точки пробоотбора последовательно подключаются к разветвителю, а через него к счетчику частиц;
- являться комбинацией первых двух.

При выборе систем контроля следует учитывать требования к размерам частиц, риск, исходящий от материалов, используемых в технологическом процессе, например, наличие живых микроорганизмов или радиоактивных фармацевтических препаратов. При использовании систем с удаленными точками отбора проб, следует учитывать длину и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц на их стенки.

12. Если используется автоматизированная система для текущего контроля, то объем проб зависит, как правило, от скорости отбора проб. Объем проб при текущем контроле может отличаться от объема проб при аттестации чистых помещений и чистых зон.

13. Текущий контроль концентрации частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм в зонах А и В имеет особое значение, поскольку он важен для раннего прогнозирования повреждений.

Счетчик частиц может давать ошибочные показания о наличии частиц $\geq 5,0$ мкм из-за случайных факторов: электронных шумов, рассеянного света, ошибок совпадения и т. д. Однако, если счетчик повторно и систематически регистрирует малое число частиц, то

это указывает на возможность загрязнения, что требует расследования. Такие события могут являться ранним предупреждением об отказе системы вентиляции и кондиционирования, установки наполнения или свидетельствовать о нарушении правил выполнения монтажа, пуско-наладочных работ или эксплуатации.

14. Соответствие концентрации частиц в оснащённом состоянии заданным требованиям (см. таблицу) должно достигаться после короткого времени восстановления 15–20 мин (рекомендуемое значение) после завершения работы при отсутствии персонала.

15. При текущем контроле зон С и D в эксплуатируемом состоянии следует руководствоваться методом анализа рисков. Требования и пределы предупреждения и тревоги должны зависеть от особенностей операций, однако следует обеспечивать соответствие рекомендуемого значению времени восстановления.

Аттестация асептических процессов

Число первичных упаковок с питательной средой должно быть достаточным для получения достоверной оценки. Для малых серий число первичных упаковок с питательной средой должно быть, как минимум, равно размеру серии продукции. Испытания проводятся с целью проверки отсутствия роста микроорганизмов, при этом должны выполняться следующие условия:

- при наполнении менее 5 000 единиц продукции не должно быть ни одной контаминированной единицы;

- при наполнении от 5 000 до 10 000 единиц продукции:

- а) исследование причин и повторное наполнение с использованием питательной среды, если обнаружена одна контаминированная единица;

- б) исследование причин и повторная аттестация (валидация), если обнаружены две контаминированные единицы;

- при наполнении более чем 10 000 единиц продукции:

- а) исследование причин, если обнаружена одна контаминированная единица;

- б) исследование причин и повторная аттестация (валидация), если обнаружены две контаминированные единицы.

70 При любом числе первичных упаковок с питательной средой периодическое появление микробной контаминации может указывать на наличие небольших загрязнений, которые должны быть расследованы. При обнаружении значительной микробной контаминации следует рассмотреть ее возможное влияние на сте-

рильность серий, выпущенных после последних успешных испытаний с наполнением питательными средами.

Завершающие операции по приготовлению стерильной продукции

116. Частично укупоренные флаконы после завершения лиофильного высушивания должны находиться в зоне А до полного укупоривания пробкой.

117. Единицы продукции должны укупориваться аттестованным (валидированным) методом. При использовании запайки, например, стеклянных или пластмассовых ампул, вся продукция подлежит 100% -му контролю на целостность. Для других видов первичной упаковки контроль целостности должен проводиться предназначенными для этого методами.

118. Система укупоривания флаконов, наполненных в асептических условиях, не является полностью целостной до тех пор, пока на укупоренном пробкой флаконе не будет обжат (закатан) алюминиевый колпачок (крышка). В связи с этим, обжим колпачка должен выполняться как можно раньше после укупоривания пробкой.

119. Поскольку при обжиге колпачков может выделяться большое количество нежизнеспособных частиц, оборудование для обжига должно размещаться отдельно и иметь систему вытяжки воздуха (местные отсосы).

120. Установка и обжим колпачков может выполняться как часть асептического процесса с использованием стерильных колпачков или как чистый процесс вне асептической зоны. В последнем случае флаконы должны быть защищены зоной А до границы асептической зоны. Далее укупоренные пробкой флаконы должны быть защищены воздушной средой, соответствующей зоне А до обжима колпачка.

121. Флаконы без пробки или со смещенной пробкой следует удалять до обжима колпачка. Если при обжиге требуется вмешательство человека, необходимо предусмотреть меры, исключющие его прямой контакт с флаконами и сводящие к минимуму микробные загрязнения.

122. Эффективным средством защиты могут быть барьеры или изоляторы, ограничивающие доступ в рабочую зону, обеспечивающие требуемые условия и сводящие к минимуму прямой доступ человека к операции обжима.

Это дополнение вносит ясность в требования к укупориванию флаконов и чистоте окружающей среды, в частности, после лиофильного высушивания.

Системы текущего контроля чистоты воздуха



Фирма “Particle Measuring Systems” – PMS (США) – мировой лидер по разработке и производству счетчиков частиц в воздухе и жидкостях, выпускает системы контроля чистоты воздуха в соответствии с требованиями приложения 1 к правилам GMP ЕС.

Сложность системы отбора проб воздуха существенно зависит от того, должен он быть непрерывным или периодическим.

Периодический текущий контроль может выполняться переносными (передвижными) счетчиками частиц или стационарными сенсорами (счетчиками), постоянно находящимися в точках отбора проб.

Как правило, текущий контроль зон С и D выполняется переносными счетчиками частиц. Для зон А и зон В рекомендуется предусматривать текущий контроль стационарными сенсорами (счетчиками), образующими единую сеть.

Сенсоры различаются скоростью отбора проб (2,8 или 28 л/мин), пороговыми размерами частиц и комплектацией вакуумным насосом (при наличии на предприятии централизованной вакуумной сети сенсор имеет упрощенное исполнение).

Возможны три варианта реализации системы мониторинга.

1. С ВНЕШНЕЙ ВАКУУМНОЙ ЛИНИЕЙ

1.1. На основе сенсоров Airnet

К каждому сенсору подводится вакуумная линия с разрежением не менее 15 дюймов ртутного столба, которое обеспечивается компрессором (поставляемым фирмой или приобретаемым на месте). Сигнал от сенсора подается на персональный компьютер с помощью специализированного программного обеспечения либо в существующую систему обработки данных.

Для фармацевтических предприятий рекомендуются сенсоры Airnet-510, имеющие два канала (0,5 и 5,0 мкм), скорость отбора пробы 28,3 л/мин, токовый выход 4–20 мА (обеспечивает два канала передач данных о счете частиц и один канал – о состоянии счетчика), порт связи Ethernet. Сенсор имеет два индикатора: один дает индикацию рабочего состояния сенсора, второй – счета частиц. Предусмотрен изокинетический пробоотборник для удаленного отбора проб. Масса сенсора 0,73 кг, габариты 3,2x9,7x8,3 см.

В комплект системы мониторинга по данному варианту входят: сенсоры Airnet-510, компрессор (при необходимости), вакуумные трубки, програм-

мное обеспечение (при необходимости), персональный компьютер.

1.2. На основе сенсоров RNET

К каждому сенсору подводится вакуумная линия с разрежением не менее 11 дюймов ртутного столба. Требуемое разрежение обеспечивается компрессором (поставляемым фирмой или приобретаемым на месте). Сигнал от сенсора подается на персональный компьютер с помощью специализированного программного обеспечения либо в существующую систему обработки данных.

Скорость обора проб 28 л/мин., два канала: первый канал 0,5 мкм, второй канал по выбору – 1,0; 2,0 или 3,0 мкм. Возможен вариант 0,5 и 5,0 мкм (к базовой цене добавляются 450 долларов США). Питание 6 В постоянного тока.

Масса сенсора 0,46 кг, габариты 9,4x8,9x4,1 см.

2. НА ОСНОВЕ СЕНСОРОВ ISOAIR PLUS, РАЗМЕЩАЕМЫХ В ТОЧКАХ ОТБОРА ПРОБ

Этот сенсор, в отличие от сенсора Airnet-510, имеет встроенный компрессор и выполнен на основе счетчика частиц LASAIR II-510, т. е. представляет собой автономный счетчик частиц, но без дисплея и пульта управления. Имеет 6 каналов (0,5; 1,0; 2,0; 5,0 и 10,0 мкм). Скорость отбора проб 28,3 л/мин. Масса 9 кг, габариты 25x30x15 см.

В комплект системы мониторинга по данному варианту входят: сенсоры ISOAIR PLUS, программное обеспечение (при необходимости), персональный компьютер.

3. НА ОСНОВЕ МНОГОПОЗИЦИОННОГО КОЛЛЕКТОРА

К коллектору последовательно подключается до 16 (32) трубок, ведущих к точкам отбора проб. Имеет выход на счетчик частиц LASAIR II 310 (510 и др.), благодаря этому обеспечивается возможность контроля концентрации частиц во многих точках с помощью одного счетчика. Недостаток – не обеспечивает непрерывного контроля, а осуществляет последовательный отбор проб в различных точках.



ООО «Инвар-проект» является представителем фирмы PMS в России и СНГ

Адрес: 127299, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д.4
Тел./факс: (495) 777-72-31, (499) 156-28-98

Предложения к проекту «Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ до 2020 г.»

А.Е. Федотов, президент АСИНКОМ, д-р техн. наук, председатель технического комитета по стандартизации ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств»

АСИНКОМ является участником разработки «Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ до 2020 г.»



Состояние нашей фармацевтической промышленности абсолютно неприемлемо ни с точки зрения потребителей, которым нужны безопасные и эффективные лекарства, ни с точки зрения государства в целом, его экономики и обеспечения независимости от внешнего мира по ключевым

направлениям.

В последние 15 лет мы не только топчемся на месте, но последовательно и неуклонно теряем позиции, утратив лекарственную независимость страны.

Производство лекарственных средств в РФ не соответствует нормам цивилизованного мира, многие лекарственные средства фальсифицированы и опасны для применения. Отсутствует должный контроль производств лекарственных средств как отечественных, так и импортируемых. Практически все отечественные производства не соответствуют требованиям GMP. Появились псевдо-GMP и фальшивые сертификаты о соответствии GMP.

Органы государственной власти, ответственные за состояние фармацевтической промышленности, не воспринимают зарубежный опыт, игнорируют рекомендации специалистов и общественности. В течение многих лет насаждался миф о «национальных особенностях» России и необходимости разработки собственных, отличающихся от мирового уровня нормативных документов. В результате многие построенные и реконструированные в последние годы производства не только не отвечают мировому уровню, но имеют более высокую стоимость.

Что нужно сделать, чтобы отечественная промышленность заняла достойное место и вышла на передовой уровень в мире?

Ответ на этот вопрос предельно ясен.

Государство должно:

– ввести в стране весь комплекс нормативных документов Евросоюза без каких бы то ни было отличий;

– создать надзорную систему за производством лекарственных средств, работающую по тем же принципам, что и в странах Европы;

– ввести реальную и выполнимую для всех предприятий схему введения правил GMP;

– четко сформулировать, в каких вопросах требуется его помощь и оказать ее;

– разработать комплексную программу реконструкции отечественной фармацевтической промышленности.

Задача вывода отечественной промышленности на мировой уровень реальна. Она выполнима при условии:

– правильной постановки задачи,

– правильных методов ее решения,

– привлечения кадров, которые хотят и могут работать в нужном направлении.

1. Определение GMP. Актуальность проблемы

За рубежом обязательным условием получения лицензии на производство лекарственного средства является соответствие производства специальным правилам – правилам GMP (джи-эм-пи) – Good Manufacturing Practice.

Для допуска на рынок *не достаточно проверить продукт или серию продукции. Необходимо доказать, что производство соответствует правилам GMP*, являющимися обязательными, и попытка обойти их влечет за собой ответственность, вплоть до уголовной.

Первые правила *GMP*, появились примерно 40 лет назад в США и Европе и переводятся дословно как «Правила надлежащего производства». По-русски перевод звучит более точно как «Правила производства лекарственных средств». Утвержденный документ является «надлежащим» по определению, иное утверж-

дать бессмысленно (термины – особая и важная проблема, она подробно рассмотрена в журнале «Технология чистоты», №1/2004).

С тех пор в странах Запада любое предпринятие, чтобы получить лицензию на выпуск лекарственных средств, должно соответствовать правилам GMP.

В основе правил GMP лежит следующая фундаментальная идея: лекарственные средства – это особый вид продукции.

Они *не могут быть проверены неразрушающими методами контроля*, т. е. каждую единицу продукции в отдельности проверить нельзя, не разрушив ее. Можно проверить только некоторую выборку из серии продукции и по этой выборке судить о всей серии. Поскольку лекарственные средства – высокоответственная продукция, то это суждение должно быть достоверным на 100%. Можно ли этого достичь? Да, можно. Если обеспечить 100%-ю повторяемость, стандартность процессов производства.

Согласно идеологии GMP **контроль качества продукции не дает гарантии качества**. Качество продукции обеспечивается организацией и технологией производства так, чтобы *любой образец из серии продукции на 100% повторял свойства всей серии*. В этом и состоит основная цель GMP: **продукт должен всегда производиться одинаково и с одинаковыми свойствами**.

Необходимость в правилах GMP хорошо видна на примере производства стерильных лекарственных средств. Известно, что уровень стерильности препаратов, подлежащих стерилизации в окончательной первичной упаковке, должен быть не хуже 10^{-6} . Это означает, что в одном миллионе ампул должно быть менее одной нестерильной ампулы.

Возникают два вопроса:

- Как проверить такой уровень стерильности?
- Как обеспечить его в серийном производстве?

Для того, чтобы сделать статистически достоверное заключение об отсутствии контаминированной ампулы с уровнем стерильности 10^{-6} , нужно проверить миллионы ампул, т. е. все серии продукции целиком должны расходоваться на проверку стерильности! Этого сделать невозможно. Такие масштабные эксперименты проводят только крупнейшие компании при отработке новых технологий. Например, в начале 80-х годов ведущими американскими компаниями проводился эксперимент по доказательству эффективности изолирующей технологии, в котором были израсходованы миллионы единиц продукции. В серийном про-

изводстве такая постановка вопроса нереальна, при ней теряется сам смысл производства. Контроль стерильности выполняемый заводскими лабораториями позволяет выявить только грубый брак, но никак не может доказать соответствие уровня стерильности заданному значению.

Выход из положения состоит в организации производства по GMP и аттестации (валидации) критических процессов и оборудования, при которой доказываемся, что данное оборудование или процесс работают в соответствии с заданными требованиями.

Это означает, что продукт должен гарантированно соответствовать спецификации, не содержать посторонних включений, иметь правильную маркировку и не терять своих свойств при транспортировке и хранении.

Чтобы этого достичь, **на предприятии должна быть создана система управления качеством**, введено **сплошное документирование** так, чтобы любое действие выполнялось только в соответствии с письменной инструкцией, а персонал, оборудование, помещения и технологический процесс соответствовали определенным нормам и т. д.

За прошедшие 40 лет правила GMP хорошо отработаны на практике во многих странах. Они постоянно развиваются и охватывают широкий спектр продукции медицинской промышленности.

Что дадут правила GMP России?

Они дадут главное – безопасность и качество лекарственных средств на уровне мировых стандартов. А это позволит:

- 1) реализовывать продукцию на зарубежных рынках;
- 2) обеспечить конкурентоспособность отечественной продукции;
- 3) установить заслон импорту недоброкачественных препаратов;
- 4) устранить технические барьеры в торговле (одно из требований ВТО).

2. История вопроса

Впервые, «**система обеспечения качества продукции**» появилась в оборонных отраслях (в авиации, ракетостроении, космической и электронной промышленности). Причем в СССР эта система появилась раньше, чем на Западе. Например, еще в конце 40-х – начале 50-х гг. на Саратовском авиационном заводе была разработана и внедрена **система выпуска бездефектной продукции**. Аналогичные подходы использовались в ракетостроении и космической промышленности, что, в числе других мер, заложило основу лидерства СССР в те годы.

В конце 50-х – начале 60-х гг. системы обеспечения качества были внедрены в США и других западных странах.

К тому времени на Западе были созданы *основы технологии чистоты*. Чистые помещения начали в массовом порядке применяться в космической, электронной и других интенсивно развивавшихся отраслях промышленности. Использование чистых помещений резко уменьшало или исключало попадание загрязнений на инструменты и продукцию в процессе изготовления и упаковки, что гарантировало отсутствие дефектов из-за загрязнений.

Нельзя выбрать хорошее изделие из плохой серии. Нужно так построить технологию и организацию производства, применять сырье и материалы такого качества, чтобы дефекты продукции были исключены.

В этом принципиальное отличие нового подхода от старых схем: *невозможно обеспечить качество за счет контроля продукции, нужно заложить гарантию качества в само производство*.

Эта идея была на Западе быстро воспринята фармацевтической промышленностью и была документально оформлена уже в 60-е гг. в виде специальных правил – правил GMP, которые на первом этапе разрабатывались в каждой стране отдельно. Лидерами являлись Англия и США. Широкое распространение получили правила GMP Великобритании, называемые “Orange Guide” – оранжевая книга, изданная в обложке характерного оранжевого цвета.

Со временем обнаружили неудобство такого национально ориентированного подхода. Допустим, если Германия импортировала лекарственные средства из 10 других стран Европы, каждая из которых имела собственные правила GMP, то инспекция Германии должна была выполнять проверки по всем 10 GMP. Соответственно, производители Германии, поставлявшие лекарства в эти 10 стран, должны были проходить проверку на соответствие этим 10 GMP. Это ненужный технический барьер, который должен быть снят согласно соглашению ВТО «О технических барьерах в торговле».

В 1987 г. в ЕС была поставлена задача разработки единого документа

В 1993 г. были приняты правила *GMP Европейского Союза (GMP ЕС) – Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal products* (Правила производства лекарственных средств).

Правила GMP ЕС к настоящему времени вышли за пределы Европы.

Действуют GMP FDA США и аналогичные стандарты некоторых других стран. В послед-

нее время ясно обозначилась тенденция сближения требований GMP разных регионов с перспективой создания мировых правил GMP. В этом направлении работают Европа, США и Япония

В странах Восточной Европы, в том числе в бывших республиках Прибалтики, в начале 90-х гг. было принято решение о введении европейских норм. Результат – уже к концу 90-х гг. там была фармацевтическая промышленность, в основном, прошедшая реконструкцию, с обученными кадрами и налаженной системой качества. Но это не все. Там создана *инфраструктура GMP* в виде фирм, занимающихся обслуживанием заводов по всему спектру задач GMP – проектированием, аттестацией, обучением, отчасти выпуском материалов и оборудования.

Украина в начале 90-х гг. заявила о курсе на внедрение европейских норм. В отличие от России, там не ограничились заявлениями, а перешли от слов к делу. В 1997 г. на Украине были переведены правила GMP ЕС и введены в качестве рекомендательного материала. Затем была создана инспекция по GMP, которая на добровольной основе начала аттестацию производств. Это дало двойной положительный эффект: появился документ, идентичный европейскому, и было заявлено о курсе на обязательное внедрение GMP.

В начале 2000-х гг. к внедрению GMP ЕС приступила Республика Беларусь. Импульс для движения в этом направлении был дан руководством страны, по заданию которого был проведен анализ, почему продукция предприятий страны не реализуется за рубежом? Ответ был прост – несоответствие продукции международным стандартам. Решение также было предельно просто: ввести в стране международные стандарты и перевести предприятия на работу по ним. В короткий срок ряд белорусских продуктов стали пригодными для экспорта, в том числе медицинские изделия, самосвалы БелАЗ и пр.

3. Состояние дел в России

В определенной мере принципы обеспечения качества использовались и в фармацевтической промышленности СССР, но отсутствовал системный подход, были существенные отличия от Запада, значительно отставало обеспечение чистоты помещений, качество оборудования не соответствовало основным критериям, культура производства находилась на крайне низком уровне. Примерно в таком же положении находится промышленность России и сейчас.

Сама идея о том, что качество должно обеспечиваться не только за счет контроля матери-

алов и продукции, а, в основном, за счет технологии и организации производства, воспринималась с трудом и не сразу. Официальные лица Минздрава России в середине 90-х гг. заявляли, что у России – свой путь, что у нас есть своя, годами отработанная система пооперационного контроля, и контроля готовой продукции, а западный опыт нам не нужен.

3.1. Пути введения GMP

Возможны два пути введения правил GMP:

- прямое введение хорошо отработанных зарубежных нормативных документов;
- создание собственных «национальных» GMP.

Первый путь открывает движение вперед, второй означает стагнацию и тупик для отечественной промышленности.

Первый подход – это подъем отечественной промышленности до мирового уровня, обеспечение конкурентоспособности продукции, сохранение существующих и освоение новых рынков. Этот подход отвечает интересам промышленности и страны в целом. Для его реализации требуется одно условие – введение правил GMP ЕС и всего комплекса сопутствующих нормативных документов (стандарты ИСО и пр.). Путь этот реален. Конечно, он требует времени и четкого понимания того, какая часть задачи GMP и на каком этапе может быть решена для данного предприятия. Он требует привлечения компетентных специалистов и фирм, результат работы которых признается за рубежом.

В целом, чтобы наши товары могли продаваться за рубежом, а наши инспекции и проверки признавались в мире, нужно выполнить три условия:

- работать и выпускать продукцию по одним и тем же нормативным документам;
- проводить оценку по одним и тем же методикам;
- привлекать к аттестации организации и специалистов, отвечающих двум обязательным условиям: компетентности и добросовестности.

Второй подход – развитие по нормам с «национальной» спецификой. Он на длительную перспективу закладывает отсталость реконструированных или построенных предприятий, лишает их даже близлежащих рынков.

Есть еще один путь, так называемая «**гармонизация» стандартов** и правил с зарубежными – **это опасный путь.**

«Гармонизированные» документы, т. е. документы, в чем-то совпадающие с международным аналогом, а в чем отличающиеся от него, должны содержать полный перечень

отличий в виде таблицы, в которой была бы приведена редакция зарубежного документа и «гармонизированного» отечественного документа. Обязательно должно быть дано обоснование, чем вызвано это отличие, что оно дает отечественному производителю (потребителю) и во что оно обойдется. Никто из разработчиков нормативных документов в области лекарственных средств этого не сделал.

Нужно сломать порочную практику бесконечного «улучшения» отечественных отсталых документов под видом их гармонизации с международными требованиями. **Нужно просто ввести эти требования.**

Нам жизненно необходимо прямое введение и других международных документов. Если возникает мысль, что какое-либо положение международного документа нам не подходит, то это нужно обосновать. Если вносится изменение, то нужно доказать, чем оно вызвано и к каким последствиям приведет.

Особую опасность представляют стандарты серии ИСО 9000. Ряд предприятий пытаются подменить правила GMP этими стандартами, т. е. «системами менеджмента качества». Сертификаты на соответствие ИСО 9000 получают технологически отсталые предприятия, известные низким качеством продукции.

Для производств лекарственных средств стандарты ИСО 9000 не применимы. Предприятие может соответствовать ИСО 9000, но и отдаленно не проходить по требованиям GMP. Население покупает в аптеке не «систему менеджмента качества», а лекарственное средство, которое в полном объеме должно соответствовать установленным требованиям.

3.2. Разработка «национальных» правил GMP в 90-е гг.

Официальной позицией Минздрава РФ и других ведомств в период с 1991 по 2003 гг. была разработка «национальных» правил GMP.

В 1998 г. был утвержден ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» – компиляция правил GMP ЕС, где ряд существенных пунктов были исключены, некоторые разделы переставлены местами, изменены формулировки и т. д.

Особое внимание следует обратить на то, что в ОСТ включены требования, нигде в мире не существующие, резко усложняющие и удорожающие производство. Например, введено требование организации производств нестерильных лекарственных средств в чистых помещениях. Такого требования нигде в мире нет. Реализация его обходится дорого. Требование о недопустимости организации чистых помеще-

ний на цокольном этаже и прочие аналогичные требования абсурдны. В мировой практике их нет.

По нашей оценке затраты на внедрение ОСТа для нестерильных производств могут на 30 % превышать затраты на внедрение правил GMP ЕС, но при этом существенные требования GMP ЕС не будут выполнены. Для многих проектов реконструкции ОСТ просто нереализуем. Получается полный нонсенс: *на реализацию ОСТа нужно больше средств, чем GMP ЕС, но мировой уровень достигнут не будет.*

Далее, ОСТ, в отличие от Правил GMP ЕС, требует использования стерильной одежды в нестерильном производстве. Это приводит к значительному удорожанию производства без какого-либо положительного эффекта. Причем проектировщик производства не имел права отклониться от требований ОСТа!

Это противоречит мировой практике, ввело неоправданно жесткие и ненужные требования и ограничения и дезориентировало развитие отрасли. В дополнение к ОСТу Минздравом и Санэпиднадзором был введен ряд Методических указаний (МУ), которые окончательно запутали дело и увели его в сторону. Подробный анализ ОСТа дан в статье А.Е. Федотова и А.Я. Найденова в журнале «Технология чистоты» № 1/2001.

Многие предприятия и производства, построенные по ОСТу (рекламировавшемуся как российские национальные GMP), оказались несоответствующими настоящим GMP. Более того, затраты на строительство и переоборудование по «национальным GMP» оказались значительно выше, чем по европейским.

ОСТ противоречит основной идее GMP. В GMP даются основные принципы и требования. Конкретных указаний, как выполнить эти требования в GMP, нет. Это не случайно. Предприятие, исходя из своих условий, само определяет, как построить работу по GMP и доказывает, как решается эта задача. За рубежом административные органы не опускаются до мелочной регламентации, не указывают предприятиям, кто им должен проектировать и строить, кто и как обучать и проводить аттестацию.

Кроме ОСТа у нас существуют еще ряд нормативных документов, устаревших и абсурдных по содержанию. Их нужно отменить.

3.3. Борьба за введение GMP ЕС

АСИНКОМ в 1993 г. было дано предложение о прямом введении правил GMP ЕС в России.

Первый перевод правил GMP ЕС на русский язык был выполнен АСИНКОМ в 1996 г. Примерно в тот же период был выполнен перевод украинскими коллегами. Обмен мнениями

и совместная работа позволили снять многие вопросы. Несколько позже был выполнен перевод в Белоруссии.

В 1996 г. правила GMP были изданы в России в виде отдельной книги, выдержавшей несколько переизданий. Всего за период 1997–2001 гг. вышло пять тиражей правил GMP ЕС (издание с переводом АСИНКОМ общим тиражом 1500 экз.).

АСИНКОМ трижды (1996, 1997 и 1998 гг.) обращалась в органы власти с рекомендацией принять GMP ЕС в России. Первым эту идею поддержал Госстандарт России в 1997 г.

Постепенно мысль о бесперспективности национальной изоляции была поддержана и предприятиями. Первыми из них были ОАО «Уфавита» и ОАО «Тюменский химфармзавод» (ОАО «Юграфарм»).

Однако руководство Минздрава РФ отстаивало идею национальной специфики России и национально обособленных норм.

Президент АСИНКОМ неоднократно обращался в Минздрав и Правительство РФ с обоснованием необходимости введения GMP ЕС в России, задавая простые вопросы:

- в чем состоит национальная специфика России, не допускающая прямого введения GMP ЕС?

- чем оправданы более высокие затраты на внедрение ОСТа 42-510-98 по сравнению с введением GMP ЕС?

Ответа не было и нет.

3.4. Почему GMP ЕС?

К настоящему времени в мире существует две основные системы GMP: GMP Европейского Союза (GMP ЕС) и GMP FDA США, в основном, схожие между собой. Различия между ними несущественны. В тоже время GMP ЕС гораздо подробнее рассматривают многие ключевые проблемы.

Существуют также GMP ВОЗ и GMP PIC. Что это за документы? Оба они представляют собой одну из первых редакций GMP ЕС с незначительной правкой. За прошедшие 10 лет правила GMP ЕС были дополнены многочисленными приложениями и основной текст их неоднократно корректировался. Это привело к фактической неидентичности трех текстов GMP: ЕС, ВОЗ и PIC. Документы ВОЗ и PIC являются чисто информационными. Любое свидетельство о соответствии им не является пропуском на какой-либо рынок. С правилами GMP ЕС – дело другое. Если в установленном порядке подтверждено соответствие производства этим правилам, то рынок Европы (и не только ее) открыт для продукции, выпущенной на этом производстве.

3.5. ГОСТ Р 52249 – прямое введение правил GMP ЕС (рекомендательный документ)

До 2002 г. мы испытывали жесткое сопротивление со стороны причастных ведомств и сторонников ОСТ 42-510-98.

Ситуация изменилась в 2002 г. после прихода в Минздрав новых, способных видеть перспективу специалистов. Ими была поддержана идея прямого введения в России правил GMP ЕС. Тогда же АСИНКОМ по заданию Минздрава и при поддержке Госстандарта приступила к подготовке соответствующего технического регламента. К этой работе подключились десятки ведущих специалистов.

В 2003 г. вступил в силу Федеральный Закон «О техническом регулировании», которым был установлен приоритет международных норм (ст. 12).

В январе 2004 г. Госстандартом был утвержден Технический комитет по стандартизации ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств». Председателем ТК 458 назначен президент АСИНКОМ А.Е. Федотов.

Госстандартом утвержден национальный стандарт ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Стандарт является идентичным переводом правил GMP Европейского Союза. Поддержку в этой работе оказала АРФП – Ассоциация российских фармацевтических производителей.

Следует отметить интересный факт. Несколько лет назад западная фирма, работавшая в Беларуси, рассмотрела три варианта перевода GMP ЕС на русский язык: украинский, белорусский и наш российский ГОСТ. Был сделан однозначный вывод: работать нужно по ГОСТу, так как он полностью идентичен GMP ЕС, нумерация пунктов и разделов в нем та же, что и в GMP ЕС. Это – обязательное условие для сопоставительного анализа, ссылок и пр.

Роль этого стандарта далеко выходит за пределы 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.

Принятие стандарта, казалось бы, подвело черту под многолетней борьбой и дискуссией о том, какими должны быть Правила GMP в России.

Но не все так просто. Не решен главный вопрос – вопрос об обязательности правил GMP.

3.6. Обязательный документ по GMP

Законом «О техническом регулировании» установлены два вида нормативных докумен-

тов: технические регламенты и национальные стандарты.

Обязательные требования могут устанавливаться только техническим регламентом, а национальный стандарт носит рекомендательный характер. Причем обязательные требования должны относиться только к безопасности продукции или процессов.

Поскольку при производстве лекарственных средств должна обеспечиваться их безопасность, то правила GMP могут быть оформлены в виде технического регламента.

В 2003 г. была предпринята попытка разработать *специальный технический регламент* по GMP. Первоначально был предложен текст «Правил производства лекарственных средств» Европейского Союза – GMP ЕС (основной текст и 18 приложений общим объемом 180 стр.). Но в процессе обсуждения было получено замечание от Правительства РФ, касающееся объема документа. Полный текст GMP ЕС занимает примерно 200 стр. Для текста технического регламента это показалось много, хотя не ясно, почему. В Европе действуют Директивы не меньшего объема.

Правила GMP были оформлены в виде национального стандарта, а в основу проекта технического регламента положен текст *Директивы ЕС 2003/94/ЕС от 8 октября 2003 г., устанавливающей принципы и правила производства лекарственных средств для использования человеком, в том числе лекарственных средств, предназначенных для исследований.*

Таким образом, в АСИНКОМ была предложена *европейская модель* технического регулирования в области производства лекарственных средств.

Несмотря на то, что национальный стандарт по GMP был принят, утвердить технический регламент по GMP не удалось. Его проект был провален в Госдуме России (депутат П. Щелищ и др.) в результате организованной и постыдной интриги.

При этом никто не ответил на простой вопрос: почему их не устраивает *европейская модель*, взятая за основу проекта? Почему не их устраивают «административные барьеры», которые Европа поставила на пути лекарственных средств, *не отвечающих требованиям безопасности и качества?*

В последние годы Росздравнадзором были предприняты попытки введения GMP в качестве обязательных требований.

При этом произошел откат назад, к временам ОСТа, поскольку в качестве текста правил был взят ГОСТ Р 52249 (GMP ЕС) с внесением искажений, изъятием существенных требова-

ний, введением невыполнимых и ненужных требований.

Эти попытки пока результата не дали.

4. Задача – переход на GMP ЕС

4.1. Состояние дел с внедрением GMP

В России практически ни одно предприятие по GMP не работает.

Причиной является отсутствие ориентации на международные GMP, несмотря на заявления государственных деятелей и решения Президента РФ (протокол встречи с руководителями предприятий от 13.08.2003).

На территории России по GMP работают предприятия, построенные европейцами или американцами, перенесшими к нам свои методы работы без изменений и в полном объеме. Это «КРКА», «Гедеон Рихтер», «Серл» (Изварино-фарма), «Югра-фарм». Правила GMP внедрены также некоторыми малыми предприятиями (ЗАО «Техномедсервис» и ООО «Диамед»). С работой этих предприятий автор знаком лично.

Вероятно, есть еще ряд предприятий, работающих по GMP или по подобным правилам. Целесообразно выполнить оценку степени внедрения GMP на этих предприятиях силами независимой организации.

Опыт работы НП «Центр чистых технологий» и сертификации на соответствие GMP показали, что многие производства, построенные и реконструированные по ОСТ 42-510-98, не соответствуют требованиям GMP.

Выход из положения один – в кратчайшие сроки принять правила GMP ЕС в качестве обязательного документа.

4.2. Система нормативных документов по GMP за рубежом в России (см. таблицу)

В США и в Европе существуют четыре вида документов:

1. Обязательный, в ранге закона, устанавливающий основные принципы.

В Европе, например, обязательным документом является Директива 2003/94/ЕС от 8 октября 2003 г., устанавливающая принципы и правила производства лекарственных средств для использования человеком, в том числе лекарственных средств, предназначенных для исследований (приложение).

2. Обязательный, но утверждаемый ведомством (в Европе – комиссией), и содержащий развернутые требования. Например, правила GMP ЕС содержат около 200 стр.

Таким образом, правила GMP в Европе носят обязательный характер.

То же самое имеет место в США. При несоответствии производства требованиям, утвержденным FDA (Food and Drug Administration), лицензия выдана не будет и никому не придет в голову оспаривать решение FDA.

3. Рекомендательный документ, утверждаемый государственным органом.

Это национальные стандарты. Ситуация в России и за рубежом одинакова, за исключением важной детали: рекомендательный стандарт, направленный на выполнение обя-

Система документов по GMP в различных странах

Документ	США	ЕС	РФ
Обязательный, в ранге закона	21 CFR (Code of Federal regulations) – Part 211 «Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals»(GMP)	Директива 2003/94 ЕС, устанавливающая принципы и правила GMP... ↓	Отсутствует. Есть проект технического регламента «Основные требования к производству и контролю качества лекарственных средств»
Обязательный, утвержденный ведомством (комиссией)	Руководства FDA, Федеральные стандарты	Правила GMP ЕС	<i>Отсутствует категория такого документа</i>
Рекомендательный, утвержденный государственным органом	Национальные стандарты, стандарты ИСО	Стандарты ИСО, ЕН, и др., документы PIC ↓	ГОСТ Р 52249 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», другие национальные стандарты, стандарты ИСО и ЕН
Рекомендации профессиональных обществ и пр. SPE, PDA, IEST и др.	Рекомендации и руководства ISPE, PDA, IEST и др.	Рекомендации и руководства	Рекомендации и руководства ISPE, PDA, IEST и др.

зательных требований, носит за рубежом де-факто обязательный характер. Тот, кто ему следует, пройдет инспекционный контроль, который руководствуется тем же документом. Тот, кто будет выполнять требования обязательного документа иначе, чем написано в стандарте, рискует оказаться в сложной ситуации. У нас же закон «О техническом регулировании» позволяет просто игнорировать стандарты.

4. Рекомендации профессиональных обществ и пр.

Это действительно добровольные для применения документы. В них прямо говорится, что их авторы – общества инженеров, не дают никакой гарантии того, что следование этим рекомендациям позволит успешно пройти инспектирование. На деле получается проще. Рекомендации составляются ведущими специалистами в своей области и детализируют разные вопросы. Они используются как предприятиями, так и инспекторами. Следование этим рекомендациям обеспечивает выполнение требований GMP.

АСИНКОМ за последние 10 лет подготовила более 40 национальных стандартов. Эти стандарты составляют методическую основу внедрения GMP, но они носят рекомендательный характер и не в силах изменить положения дела. **Нужен обязательный документ.**

Следует отметить, что АСИНКОМ ведет методическая работа по внедрению GMP. Издана книга «Чистые помещения», под ред. А. Е. Федотова, издается журнал «Технология чистоты» и т. п.

4.3. Дефект закона «О техническом регулировании»

В Европе и в США ведомства (комиссии) могут издавать обязательные документы. В этом есть глубокий смысл. Ведомственный документ содержит специальные требования, которые не может оценить конгресс или парламент. Ведомственный документ гибок, он периодически пересматривается, что и происходит, например с правилами GMP ЕС. Эти изменения носят сугубо специальный характер, требования к порядку отбора проб воздуха в чистых помещениях, работе установок лиофильной сушки, асептическому производству и т. д. Эти требования обязательны, но их не нужно оформлять в виде закона.

В Европе есть практика ссылок в обязательном документе на рекомендательный стандарт, благодаря чему этот стандарт становится обязательным. Например, в приложении 1 о производстве стерильных лекарственных средств к правилам GMP ЕС сказано, что

правила устанавливают только общие требования, а конкретные требования даются в соответствующих стандартах ЕН/ISO. Таким образом, *в Европе закон не является исчерпывающим, а содержит ссылки на другие документы.*

Это обязывает предприятия выполнять требования стандартов, а инспекции дает право требовать их выполнения.

В России – все наоборот.

Можно ли у нас в техническом регламенте сделать ссылку на национальный стандарт, а затем требовать выполнения этого стандарта? – Вряд ли. Закон «О техническом регулировании» предусматривает исчерпывающее указание в техническом регламенте всех обязательных требований. В случае конфликта суд станет на сторону предприятия и признает его право не выполнять требований стандарта.

На Западе ведомства имеют права издавать такие обязательные документы, а в России – согласно закону «О техническом регулировании» – нет.

В этом основное противоречие российской системы технического регулирования и основной ее дефект.

Не случайно закон «О техническом регулировании» не работает. Он поставил всю надзорную систему вне закона.

Невозможно и не нужно оформлять все обязательные технические требования в виде закона, утверждаемого Госдумой. Одни обязательные специальные требования нужно утверждать ведомством (например, требования к эффективности процессов стерилизации, требования к классам чистоты помещений), другие, носящие более общий характер – Постановлением правительства.

Государство должно дать право ведомствам принимать обязательные документы, установив правила принятия таких документов и требования к ним (соответствие международному уровню и пр.).

4.4. Практические действия

Есть всего два варианта. **Первый** – попробовать *действовать в поле закона «О техническом регулировании».*

Здесь есть несколько решений.

1. Принять специализированный технический регламент по правилам GMP на основе ГОСТ Р 52249, т. е. включив в технический регламент весь текст GMP ЕС.

2. Принять специализированный технический регламент на основе по правилам GMP на основе Директивы ЕС 2003/94/ЕС от 8 октября 2003 г., устанавливающей принципы и правила производства лекарственных средств для

использования человеком, в том числе лекарственных средств, предназначенных для исследований.

Этот путь мы уже проходили.

3. Включить правила GMP (или документ на основе Директивы ЕС 2003/94/ЕС Директивы качества приложения в общий технический регламент, например, «О лекарственных средствах» и «О безопасности лекарственных средств».

В каждом случае следует оговорить, что национальные стандарты являются доказательной базой выполнения требований технического регламента и при соответствии требованиям стандартов производство будет соответствовать требованиям технического регламента. Это вынужденный и уязвимый путь

Второй вариант – забыть о технических регламентах.

Производство лекарственных средств – дело специфическое и сложное, многое в нем может выходить за сферу действия закона «О техническом регулировании».

Правила GMP и являются тем общим документом, который не укладывается в прокрустово ложе технического регламента и должен утверждаться Правительством РФ не как технический регламент, а как «Правила производства лекарственных средств». Правила GMP содержат многие пункты общего характера, общие требования, конкретная реализация которых может быть различной. Эти решения по технической реализации обосновываются в каждом конкретном случае, их нельзя ввести в один документ. Это – лучший выход.

Наибольшая опасность кроется в том, что обязательный документ, может отличаться от документа ЕС (или США). По большому счету безразлично, какой документ брать за основу. Но Европа к нам ближе и ее нормативная база уже в значительной степени принята в России. Уход от нее внесет еще большую путаницу.

Принимаемый документ должен быть идентичен европейскому, без каких либо исключений и изменений.

Правила GMP являются основным документом. **Параллельно нужно заниматься правилами GDP, GLP, GCP, GAMP.**

5. Мероприятия, связанные с введением GMP

5.1. Фармакопея

Достаточно ли введения правил GMP для подъема отечественной промышленности? Нет, не достаточно. Правила GMP – важный, но не единственный нормативный документ.

Они говорят, как нужно организовать производство и какие требования предъявляются к технологии и оборудованию. Но это только одна сторона дела. Другая сторона – каким должно быть лекарственное средство, как его контролировать, какими должны быть технологические среды (вода, сжатый воздух и пр.) является предметом фармакопеи. Передовые правила GMP при отсталой фармакопеи ничего не дадут.

У нас остается только один путь – принятие **Европейской фармакопеи**. Путь этот реален. Но сразу ввести всю Европейскую фармакопею нельзя. На первом этапе ее нужно ввести как рекомендательный документ. Следует ввести систему двойного стандарта, при которой предприятия могут работать как по Европейской фармакопеи в течение какого-то времени, так и по нашей фармакопее.

Сегодня Российская фармакопея готовится, с отличиями от фармакопеи передовых стран.

В настоящее время нашим предприятиям нужно явочным порядком переходить на Европейскую фармакопею, ни у кого не спрашивая разрешения.

5.2. Нормативные документы, связанные с GMP

Правила GMP распространяются только на производство лекарственных средств. Остальные аспекты регламентируются другими документами:

- GLP (Good Laboratory Practice),
- GCP (Good Clinical Practice),
- GDP (Good Distribution Practice) и др.

Всего порядка 10 документов.

5.3. Инспекция по GMP

Необходимо создание государственной инспекции по GMP. Как показывает опыт США и других стран инспекция одна не в состоянии справиться с контролем отечественных и зарубежных предприятий, ввозящих продукцию в данную страну.

Есть опыт привлечения «третьей стороны» («third party» – FDA США), т. е. привлечения независимых компетентных и добросовестных организаций для аттестации производств.

5.4. Лаборатории контроля качества

Следует развивать систему независимых лабораторий контроля качества с вивариями, которые могли бы оказывать на контрактной основе необходимые услуги предприятиям. На Западе такой опыт есть (например, частная лаборатория «Аминолаб» в Израиле, где работает около 100 чел.).

5.5. Работа в PIC/S

Функцией международной организации *Pharmaceutical Inspection Convention Scheme (PIC/S)* является повышение квалификации инспекторов, их обучение, оказание помощи странам, готовящимся к внедрению GMP и разработке методических документов.

В PIC/S входят все страны Европы и многие страны мира, в том числе США и Австралия. Готовится к вступлению в PIC/S Украина.

В июне 2003 г. состоялась первая поездка делегации России (от Минздрава РФ) на конференцию в Братиславе (В.Г. Шипков и А.Е. Федотов). Были намечены мероприятия по подготовке России к вступлению PIC/S. В 2004 г. эта работа была прекращена.

Ее необходимо возобновить и войти в сообщество стран, работающих по GMP.

5.6. Подготовка персонала

Отечественная учебная база не может дать требуемого уровня подготовки.

Могут рассматриваться два пути:

– организация обучения в России, с приглашением зарубежных преподавателей (консультантов) и ознакомительными поездками за рубеж;

– подготовка специалистов за рубежом с последующей стажировкой (работой) в ведущих зарубежных фирмах.

Первый путь – тупиковый, т. к. толковых специалистов за рубежом не так много, они все имеют хорошую постоянную работу, за ними «охотятся» работодатели. В Россию и другие страны (не западные) едут разного рода консультанты, которые сами часто имеют слабую подготовку и недостаточный опыт работы. Обучение специалистов на базе действующих предприятий не только бесполезно, но и вредно. На отсталом предприятии при любом количестве консультантов и любой их квалификации научить ничему хорошему нельзя.

Второй путь – реальная и единственная возможность в исторически короткий срок укомплектовать наши предприятия специалистами с современной подготовкой.

Он состоит в направлении способных студентов, окончивших фармацевтические и химико-технологические вузы и владеющих английским языком, на повышение образования в Европу или США, сроком на один-два года, с последующей стажировкой, в течение такого же срока, в зарубежной фирме, лицензированной ЕС или FDA США.

Молодой специалист ни одного дня не должен работать на старом российском предприятии! Это – критическое условие!

Где в России будет работать такой специалист? Это трудный вопрос.

Сейчас ему работать практически негде.

Он должен вернуться на новое предприятие, которое с самого начала будет работать по современным меркам.

5.7. Методические материалы

На Западе помимо стандартов и правил специалисты пользуются методической литературой, раскрывающей и детализирующей требования стандартов и обобщающей накопленный опыт.

Нужно получить (купить) разрешение на перевод основных книг (20 наименований), перевести их, издать и наладить обучение.

5.8. Модернизация и реконструкция производства

Для внедрения правил GMP нужны модернизация и реконструкции производства.

Необходимо современное технологическое оборудование, конструкции чистых помещений, приборы, кондиционеры и пр.

Россия не выпускает практически ничего.

Требуется создание *производства средств производства* в данной области. Без этого мы будем все импортировать, развивая зарубежные предприятия и усугубляя зависимость от них.

К первоочередным задачам относится создание новых производств:

- технологического оборудования,
- материалов первичной упаковки лекарственных средств (ампул, флаконов);
- конструкций чистых помещений,
- кондиционеров,
- изделий из нержавеющей стали.

Особо следует обратить внимание на производство первичных упаковочных материалов. В стране нет современного производства стекла, а выпускаемая стеклопосуда не пригодна для лекарственных средств.

5.9. Производство субстанций

Необходимо восстановить производство субстанций, на которые сейчас распространяются и правила GMP.

5.10. Финансовое обеспечение

Следует разработать и внедрить систему финансовой поддержки внедрения GMP, включая прямые инвестиции (например, в производство стеклопосуды, субстанций и в производство средств производства) и льготное кредитование.

Это вопрос рассматривался в журнале «Технология чистоты» №1/2005.

Фармацевтическая отрасль России: проблемы развития

А.В. Буран, канд. психол. наук, эксперт в сфере производства и обращения лекарственных средств



О состоянии российской фармацевтической промышленности, ее месте и роли, как наиболее социально значимого сектора экономики, уже сказано достаточно много. Однако все авторы неустанно подчеркивают, что зависимость страны от импорта лекарственных средств (ЛС), в т.ч. жизненно необход-

димых, год от года нарастает, несмотря на принимаемые меры, а иногда и вопреки им.

Представители «рыночного подхода» к проблеме отрицают роль государственной поддержки, лоббисты же не видят иного выхода из ситуации, кроме прямых финансовых вливаний в фармацевтическую промышленность. Называются даже ориентировочные цифры, около 2 млрд долларов США. Необходимость государственных инвестиций поддерживается членами Ассоциации российских фармацевтических производителей (АРФП), полагая, что финансовый дождь прольется, в первую очередь, именно на них. Такие расходы были бы оправданы, если бы направлялись на развитие отечественной фармацевтической промышленности.

Однако, в контексте анализа собственников предприятий, входящих в АРФП, осмелюсь предположить, что государственные инвестиции будут использованы для развития российских подразделений частного бизнеса Германии, Словении, Хорватии, Польши и др., т.е. на повышение конкурентоспособности на российском рынке зарубежных фармацевтических компаний.

Фармацевтический рынок России

Хотелось бы кратко остановиться на характеристике современного российского фармацевтического рынка в его производственном секторе. Анализируя профессиональные издания и аналитические отчеты, можно смело утверждать, что характерной особенностью последних лет является динамичный рост российского

фармрынка. По данным отчета RMBC, опубликованном в одном из номеров «Ремедиума», в 2006 г. его объем составил **9,8 млрд долларов США** в ценах конечного потребления. Однако *доля отечественной продукции при наличии позитивной динамики общего роста неуклонно сокращается: с 60% в 1991 г. до 20% в 2006 г. (рис. 1).*

Таким образом, *бюджетные средства и деньги, потраченные населением на импортные препараты, фактически финансируют развитие фармпромышленности и науки за рубежом*, что собственно подтверждает высказанные ранее предположения. В 2007 г. дисбаланс между импортными и отечественными ЛС в структуре государственных закупок еще более усилился: доля отечественной фармацевтической продукции в системе ОНЛС снизилась до 9%.

В настоящее время лицензии на производство ЛС имеют около 500 российских предприятий. При этом около 80% объема всей фармпродукции приходится всего на 25 крупнейших компаний, в первую очередь, входящих в АРФП. Отрасль на 97% частная, поэтому государство в фармпромышленность денег практически не вкладывает. Разработанная и утвержденная «Программа развития медицинской промышленности на 1998–2000 гг. и на период до 2005 г.» просуществовала недолго и была закрыта еще в 2000 г., очевидно, в расчете на саморегулирование рынка. Однако проблемы отрасли не только не разрешились сами собой, но со временем еще больше усугубились.

После приватизации владельцы большинства предприятий не спешили вкладывать деньги в развитие компаний и разработку новых препаратов. Более устойчивые предприятия

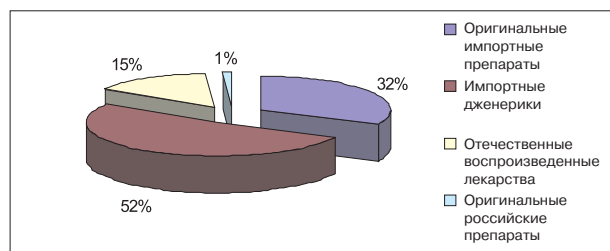


Рис. 1. Диаграмма на закупку лекарственных средств и препаратов в 2006 г., по данным Минздравсоцразвития РФ

перешли под крыло западных «инвесторов», которые тоже в большинстве своем не тратились на модернизацию их до уровня GMP, а просто выкачивали остатки прибылей.

Сегодня Россия по-прежнему остается перспективной площадкой развития для крупных западных компаний. Они активно скупают действующие производственные базы, способные давать прибыль без временных потерь и значительных финансовых вложений. Подобные сделки позволяют некоторым из них выйти на рынок госзакупок и получить свою долю в системе ОНЛС и госпитальном сегменте рынка. Например, немецкий концерн «Штада» приобрел ведущее отечественное предприятие «Нижфарм», а также «Макиз-фарм» в Москве и «Скопинфарм» в Рязанской обл. Польский концерн «Польфарма» приобрел в собственность крупнейший в России фармацевтический комбинат «Акрихин» в Подмосковье.

Кроме того, в связи с новыми барьерами, ограждающими рынки США и Европы, на российский рынок все активнее выходят китайские и индийские фармкомпании – *наша страна, в отличие от США и ЕС, не чинит особых препятствий с регистрацией ЛС*. По данным Китайской торговой палаты по экспорту и импорту лекарств и медицинских препаратов, в 2006 г. экспорт данной продукции из КНР в Россию по сравнению с предыдущим годом вырос почти на 50% и составил 30,51 млн долларов США, и эти темпы роста сохраняются. Однако качество и безопасность фармацевтических препаратов китайского происхождения вызывают у российских специалистов обоснованные опасения.

Так, по опубликованному в журнале «Фармацевтический вестник» сообщению газеты The Seattle Times, 6 пациентов скончались в больнице № 2 Университета Наньчан (провинция Цзянси) на востоке Китая в период с 22 по 28 мая с. г. Все они получили инъекции иммуноглобулина, применяемого для лечения инфекционных заболеваний, в т.ч. гепатита А и бешенства. Государственное управление по контролю за качеством медикаментов и продуктов питания КНР (SFDA) распорядилось прекратить продажу препарата, производимого фармацевтической компанией Jiangxi Boya Bio-Pharmaceutical Co. Кроме того, компания обязана отозвать из продажи всю партию товара. Представитель FDA провинции Цзянси подтвердил факт гибели пациентов и отметил, что идет расследование, а образцы препарата отправлены на экспертизу. В апреле 2008 г. 5 сотрудников другой китайской компании, виновные в гибели пациентов после применения антибиотика, содержащего посторонние примеси, были осуждены на различные сроки лише-

ния свободы. В РФ система государственного контроля качества лекарств пока не является серьезным препятствием для проникновения в страну продукции ненадлежащего качества.

Роль государства

С целью преодоления основных проблем российской фармпромышленности в последнее время наметилась тенденция слияния и интеграции отечественных предприятий в фармацевтические холдинги, которым, впрочем, без всесторонней государственной поддержки тоже не обойтись. Однако в целом это не решает проблемы отрасли.

Понимая, что производство лекарств в экономике любой мировой державы – позиция стратегическая, и оно должно стать таковым у нас, Правительство РФ при участии Минздравсоцразвития РФ и Минпромэнерго РФ инициировало создание межведомственной рабочей группы по развитию отечественной фармпромышленности. Приказом Минздравсоцразвития от 9 апреля 2007 г. № 244 такая рабочая группа была создана. Разработанная ее членами программа включила в себя мероприятия по развитию каждого из стратегических направлений отрасли, среди которых – повышение инвестиционной привлекательности российской фармпромышленности, приоритет российских ЛС при реализации государственных программ, господдержка инновационной деятельности, гармонизация нормативно-правовой базы и, наконец, обеспечение качества выпускаемых ЛС. Уже к концу 2007 г. а эта программа была представлена в Правительство РФ, но никакого отклика на нее тогда не последовало. Поскольку формирование федерального бюджета на 2009–2011 гг. практически завершено, соответствующие расходы на поддержку фармпромышленности не будут в него заложены.

На протяжении последних двух лет вопрос *что же делать с фармацевтической отраслью и какова в этом роль государства*, активно обсуждается на самых высоких уровнях: в Правительстве РФ, Государственной думе, Совете Федерации. В целом законодатели высказывают немало разумных предложений по совершенствованию нормативного регулирования отрасли, часть которых отражает необходимость лоббирования отечественной промышленности. В большинстве развитых стран это явление обычное, и ведется оно, как правило, в рамках соответствующих законов. В России принятие законодательных актов, регулирующих фармдеятельность, по мнению О. Федотовой и ряда других экспертов, подчинено чьим угодно

интересам и лишь, в меньшей степени – государственным. Не случайно иностранные производители с такой активностью устремляются на Восток. Из почти 18 000 зарегистрированных в России лекарственных препаратов большая часть является импортными дженериками, имеющими разные торговые названия.

На прошедших летом прошлого года общественных слушаниях в Совете Федерации РФ был озвучен целый ряд предложений, способных реально поддержать отечественного производителя. Одно из них – **законодательно предусмотреть обязательный контроль производства импортных препаратов**, который пока что осуществляется только на отечественных предприятиях. Другое предложение касалось введения запретительных таможенных пошлин на ввоз в страну лекарств, которые наша промышленность выпускает в достаточном количестве, чтобы обеспечить лечебный процесс. Это же относится и к «льготным» лекарствам. Если российские производители готовы полностью обеспечить объем лекарств включенных в программу ОНЛС, препараты импортного производства должны быть убраны из льготного списка. Если же введение запретительных таможенных пошлин невозможно в связи с предстоящим вступлением России в ВТО, то есть смысл говорить **о снижении налогового бремени на отечественных производителей**, чтобы сделать их конкурентоспособными по отношению к зарубежным. Пока же отечественные фармпредприятия не имеют особых налоговых льгот, поскольку с 2002 г. была отменена пониженная ставка НДС на ЛС.

По общему мнению в активной поддержке со стороны государства нуждается и отечественная фармацевтическая наука. Самая большая проблема нашей фармотрасли с точки зрения Минпромторга РФ, это практически полное отсутствие новых инновационных разработок. Если **ведущие зарубежные компании вкладывают 20% объема продаж в научно-исследовательские разработки, то российские – от силы 2–3%**. Приводятся данные о стоимости разработки нового оригинального лекарственного препарата, составляющие от 600 млн до 1 млрд долларов США, а длительность – 5–10 лет. При этом «запуск» дженерика занимает не больше 2 лет и обходится в 1,5–3 млн долларов США. Не удивительно, что создание высокоэффективных инновационных российских препаратов ведется крайне медленно. И все же наши ученые при известной поддержке готовы предложить здравоохранению целый ряд уже разработанных новых современных препаратов, аналогов которым нет даже за рубежом. По мнению президента Всероссийского

общественного совета по медицинской промышленности Юрия Калинина, лишь за счет их внедрения в производство можно получить минимум 500 млн долларов США. В этой ситуации есть смысл вернуться к федеральной целевой программе по развитию медицинской промышленности, в части финансирования НИОКР, и перейти к системе конкурсных грантов.

Другая «больная» тема – **закупки ЛС в рамках реализации государственных программ**. Федеральный закон от 21 июля 2005 г. № 94-ФЗ «О размещении заказов, товаров, выполнении работ, оказании услуг для государственных и муниципальных нужд» уравнивал права всех участников рынка. В соответствии с ним отечественные и иностранные производители допускаются к тендерам и аукционам по государственным программам на общих основаниях. С точки зрения вступления России в ВТО, это абсолютно правильно, но интересы отечественных производителей не защищает. В настоящее время Совет Федерации РФ готовит поправки в этот федеральный закон, предусматривающие соответствующие преференции отечественным производителям, чтобы «через государственные программы вернуть утраченные позиции по производству отечественных субстанций и развить на территории страны полноценное фармпроизводство, а не только линии по таблетированию и упаковке».

Одной из серьезных и постоянно обсуждаемых проблем отрасли является **обеспечение наших предприятий качественными и эффективными активными фармацевтическими субстанциями**. Из субстанций отечественного производства изготавливается не более 13–15% ЛС, а объем импорта субстанций в денежном выражении составляет более 100 млн долларов США в год. При этом качество закупаемых субстанций оставляет желать лучшего. Среди наиболее частых нарушений – ввоз субстанций с просроченным сроком годности, ввоз незарегистрированных субстанций под видом химического сырья, ввоз субстанций поставщиком по разрешению, выданному другому производителю или на другую серию товара. Причем 75% субстанций завозится в Россию не от прямых производителей, а через посредников, а цены на одни и те же субстанции отличаются в десятки раз. Несмотря на такое положение дел, недавно Росздравнадзор вообще предложил отменить регистрацию лекарственных субстанций.

Качество продукции и требования GMP

По мнению Комитета по охране здоровья Государственной Думы, контроль качества ЛС также нуждается в законодательном совершен-

ствовании. Выборочные лабораторные проверки не обеспечивают всей полноты контроля качества. В итоге государство вынуждено выявлять и изымать некачественные лекарства из продажи, что требует огромных трудозатрат. За рубежом регуляторные органы решают проблему иначе: 60% контрольных мероприятий приходится на период регистрации препарата; 30% проверок относится к производству (проверяется соответствие требованиям GMP) и только 10% – к розничной продаже. Очевидно, Росздравнадзор решил приблизить контроль качества ЛС к общепринятой мировой практике. Как заявил заместитель руководителя Росздравнадзора Андрей Младенцев, «мы больше не станем «отлавливать» некачественные лекарства на рынке, а просто не будем допускать их на рынок».

Такой подход возможен только при условии создания соответствующих условий производства. Однако потратить на переоборудование производства 10–20 млн долларов США способны далеко не все российские компании. В настоящее время только 10–15 предприятий из 500 соответствуют этим требованиям. По словам бывшего заместителя министра здравоохранения и социального развития Владимира Стародубова, с 1 января 2009 г. «лекарственным средствам, выпуск которых не соответствует требованиям GMP, закроют доступ в государственный сектор, т. е. они попросту не будут допускаться к тендерам и конкурсам». Эксперты полагают, что инициатива Минздравсоцразвития РФ носит чисто декларативный характер, поскольку приведет к закрытию большей части российских фармацевтических предприятий. По мнению заместителя председателя Комитета Госдумы по здравоохранению Сергея Колесникова, это вполне оправданно: «России нужны не 600 убыточных предприятий-производителей лекарств с лицензиями на производство однотипной продукции, а 30–40 оснащенных передовыми технологиями и соответствующих международным стандартам производства крупных заводов с широким ассортиментом современных высокоэффективных ЛС, конкурентоспособных на внутреннем и внешнем рынках». В соответствии с протоколом заседания Правительства РФ в Курске 19 июня 2008 г., посвященному проблемам развития отрасли, Минздравсоцразвития по согласованию с Минпромторгом обязался разработать необходимые поправки в федеральный закон «О лекарственных средствах» и до 20 июля внести их на рассмотрение Правительства РФ. Указанные поправки должны предусматривать переход отечественной фармпромышленности на соблюдение обязательных требова-

ний «Правил производства и контроля качества лекарственных средств», гармонизированных с международными требованиями, с 1 января 2009 г. Решением Правительства РФ предусматривается одновременно разработка необходимых мер для подъема фармпромышленности. Проект стратегии развития отрасли должен быть внесен на рассмотрение Правительства к октябрю 2008 г.

На совещании в Курске было отмечено, что отечественная медицинская промышленность имеет значительный потенциал роста, но нужны кардинальные решения для улучшения сегодняшней ситуации.

2-й Всероссийский съезд работников медицинской промышленности

Такое же мнение высказал на 2-м Всероссийском съезде работников медицинской промышленности в мае 2008 г. президент отраслевой ассоциации Росмедпром Юрий Калинин. По его словам, в течение нескольких ближайших лет силами российских производителей необходимо решить задачу производства ЛС и медицинских изделий надлежащего качества по «Перечню жизненно-необходимых лекарственных средств и медицинских изделий», обеспечить ими медицинские учреждения и население, подчеркнул президент Росмедпрома.

Кроме проблем в фармацевтическом секторе, немало забот и у производителей медицинской техники и изделий медицинского назначения. Несмотря на некоторую положительную динамику, востребованность отечественной медтехники и медицинского инструментария в секторе госзакупок остается низкой, отметил Юрий Калинин.

Сегодня доля отечественной медицинской продукции на российском рынке составляет 20–25% (рис. 2).

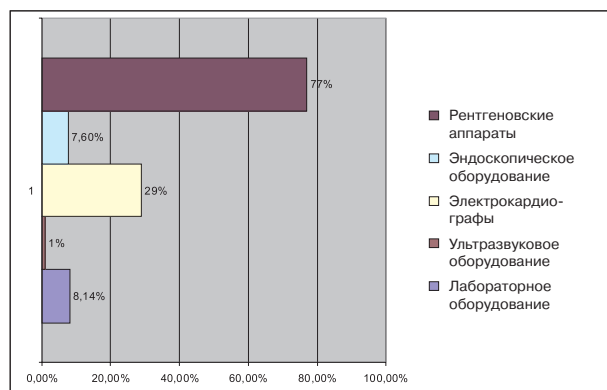


Рис. 2. Доля закупленной отечественной медтехники в 2007 г. в рамках НП «Здоровье»

При равных функциональных достоинствах при закупках отдается предпочтение зарубежной технике.

На съезде отмечалось, что сегодня наши ЛПУ практически полностью перешли на использование зарубежных шприцев производства стран Юго-Восточной Азии не лучшего качества. В то же время, половина отечественных заводов, построенных для выпуска одноразовых шприцев, уже закрылась, а другие еле-еле существуют и их скоро может постигнуть та же участь, если не предпринять мер. Практически прекращено производство отечественных субстанций, сокращается выпуск медицинского инструмента и оптики.

По данным, озвученным на съезде, в целом в 2007 г. на рынке было реализовано медицинской продукции на сумму 350 млрд рублей. В то же время объем производства отечественных лекарств и медицинских изделий в прошлом году составил 85 млрд рублей (на 62 млрд рублей произведено ЛС и на 23 млрд рублей – медицинских изделий). Рентабельность предприятий составила 15%, загрузка мощностей – 70%, степень износа основных фондов – 60%. Объем экспортных продаж равен 8 млрд рублей

Численность работающих на предприятиях – 110 тыс. человек.

По мнению участников съезда, представленный на рассмотрение документ по стратегическому развитию медицинской отрасли, ставит амбициозные задачи перед промышленниками и очень тесно увязан с целым комплексом экономических и научных проблем. Основной задачей, поставленной Правительством РФ, является доведение к 2017 г. доли отечественной фармацевтической продукции на внутреннем рынке до 70%, что позволит обеспечить также и биологическую безопасность государства. Однако, решение этой задачи должно носить комплексный характер. Медицинская индустрия не может развиваться отдельно без сопутствующих отраслей. Департамент здравоохранения Москвы отмечает высокую значимость решения данных проблем для обеспечения национальной безопасности Российской Федерации и считает, что для их реализации необходимо осуществить на уровне Правительства РФ разработку и принятие комплексной федеральной Программы развития отечественной медицинской промышленности.

Книга «Чистые помещения»



«Чистые помещения» под ред. А.Е. Федотова, 576 стр., с цветными иллюстрациями.

В ней отражен опыт проектирования, строительства, аттестации и эксплуатации чистых помещений.

Это первая отечественная монография полезная для разработчиков, заказчиков и пользователей чистых помещений.

Содержание книги

- Введение
- Глава 1. Что такое чистые помещения
- Глава 2. Методы обеспечения чистоты
- Глава 3. Фильтрация воздуха
- Глава 4. Системы подготовки воздуха для чистых помещений
- Глава 5. Изолирующая технология в асептическом производстве: новый рубеж в обеспечении стерильности
- Глава 6. Проектирование и монтаж чистых помещений
- Глава 7. Конструкции и материалы для чистых помещений
- Глава 8. Аттестация чистых помещений
- Глава 9. Контроль параметров чистых помещений

- Глава 10. Аэродинамические системы
- Глава 11. Движение воздуха и распространение загрязнений
- Глава 12. Эксплуатация чистых помещений
- Глава 13. Поведение персонала в чистом помещении и порядок переодевания
- Глава 14. Люди как источник загрязнений. Современная одежда для чистых помещений
- Глава 15. Чистые помещения в микроэлектронике
- Глава 16. Контроль биозагрязнений
- Глава 17. Биотехнология и проблемы чистоты
- Глава 18. Стандарты по чистым помещениям
- Глава 19. Подготовка воды

По вопросу приобретения книги обращаться в АСИНКОМ:
127299, Россия, г. Москва, ул. Клары Цеткин, 4
Тел./факс: (495) 777-72-31, тел. (495) 459-06-74
E-mail: asincom@mail.cnt.ru

Аттестация процесса очистки и стерилизации реактора

М. С. Кузнецова, специалист по валидации ООО «Центр валидации — АЦВИ»



Аттестация процесса очистки

Лекарственные препараты и активные фармацевтические субстанции могут быть загрязнены другими препаратами или активными фармацевтическими субстанциями, моющими или дезинфицирующими средствами, микроор-

ганизмами, частицами пыли, смазочными материалами, вспомогательными веществами, промежуточной продукцией и др. Во многих случаях при производстве различных препаратов используется одно и то же оборудование. Поэтому для предотвращения загрязнения каждого последующего препарата предыдущим или из предыдущей серии, очень важна эффективная очистка оборудования. К процессам очистки на фармацевтическом производстве относятся как процессы очистки оборудования, так и процессы очистки лабораторной посуды, помещений, санитарная обработка производственных помещений, очистка одежды и т.д. В случае очистки производственного оборудования, основная задача аттестации (валидации) – убедиться, что процедуры очистки адекватны и предохраняют от перекрестного загрязнения, т. к. с перепутыванием упаковочных материалов, неадекватная очистка оборудования (при совмещенной схеме производства) является наиболее частой причиной перекрестного загрязнения.

К основным исследованиям, проводимым в данном случае, относятся следующие: пробы на остаточный белок, исследования на эндотоксины, микробиологические исследования (бактериологическая нагрузка), химические анализы (включая хлор и фосфорную кислоту), остаточное содержание чистящих средств, проверка теплопроводности и определение pH в зависимости от характера тестируемого процесса санитарной очистки. Все аналитические методы испытаний должны пройти аттестацию до того, как будут использованы для аттестации технологического процесса.

Основное внимание при аттестации процесса санитарной очистки/санитарной обработки/фумигации принято уделять количественному определению активного действующего начала,

оставшегося от предыдущего цикла, а также выявлению остаточного количества моющего/чистящего средства. Вместе с тем, существует немало тестов, которые проводятся для обнаружения целого ряда других потенциальных загрязнителей на: присутствие микроорганизмов; наличие наполнителей; загрязнение эндотоксинами, атмосферными частицами; наличие остаточного количества средств санитарной обработки, смазочных материалов и пыли из внешней среды; загрязнение, связанное с работой оборудования, и остаточными промывочными водами. Не следует забывать и о вариантах развития ситуации по наихудшему сценарию. Например, если какое-либо остаточное чистящее средство неравномерно распределено на тестируемой поверхности, то выбор контрольных точек должен осуществляться должным образом.

Может быть выбрана разная концепция аттестации очистки оборудования, как при переходе с одного продукта на другой, так и между выпуском разных серий одного продукта. Также должно быть обращено внимание на очистку от моющих средств и детергентов.

В идеале, для очистки каждой единицы оборудования после любого произведенного продукта должен быть использован один процесс. Однако на практике может потребоваться проведение более чем одного процесса очистки, что связано с различной химической активностью действующего и вспомогательных веществ. Если требуется проводить более одного процесса очистки, то необходимо разработать несколько СОП и контролировать их выполнение для каждого продукта.

При производстве одного наименования лекарственного средства (ЛС), при переходе от серии к серии, очистка после каждой серии, как правило, необязательна. Однако такие действия необходимо обосновать, и установить интервалы времени между проведением очисток с указанием используемых методов.

При переходе к выпуску другого наименования ЛС проведение очистки оборудования обязательно, а применяемые процедуры должны быть аттестированы.

Аттестацию процесса очистки оборудования проводят для каждой единицы оборудования. Как правило, необходимо проводить аттестацию только процесса очистки поверхностей оборудования, непосредственно контактирующих с продукцией. Аттестацию считают удовлетво-

рительной при последовательном получении трех положительных результатов.

Можно сгруппировать похожие препараты или процессы с учетом их физических характеристик, состава, дозировки (например, препараты, относящиеся к одной фармакотерапевтической группе или препараты одного наименования, но различной дозировки) и проводить аттестацию только для одного представителя каждой группы. Такая практика, называемая «группированием» (Bracketing), позволяет не проводить аттестацию для каждого отдельного, но похожего препарата и процесса. Затем можно провести одно аттестационное исследование в условиях «наихудшего случая», в котором будут учтены все значимые критерии, такие как максимальная дозировка активного вещества, минимально допустимое количество остатков предыдущего продукта и др.

Переаттестацию следует проводить в случаях изменения оборудования, состава продукта, технологических процессов, процедуры очистки, а также периодически через определенные интервалы времени.

Аттестация процесса стерилизации

Стерилизация технологического оборудования является критической в производстве медицинской продукции. Аттестация данного процесса предусматривает проведение микробиологического анализа, посредством которого будет выявлено обсеменение микроорганизмами.

Перед аттестацией процесса стерилизации технологического оборудования должны быть закончены все предыдущие этапы работ (квалификация, разработка протоколов и другой документации, аттестация аналитических методик, обучение и тренировка персонала и др.). Особое значение имеют работы по квалификации чистых помещений и изоляторов.

Термическая стерилизация оборудования осуществляется паровым методом. Для стерилизации должен использоваться пар соответствующего качества, не содержащий включений в таком количестве, при котором может произойти загрязнение продукта или оборудования.

Каждый цикл тепловой стерилизации должен записываться на диаграмме «время – температура» в достаточно большом масштабе или регистрироваться с необходимой точностью при помощи другого оборудования. Расположение датчиков температуры, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время аттестации и, по возможности, проверено по другому независимому

датчику температуры, расположенному в том же месте.

До начала отсчета продолжительности стерилизации должно быть предусмотрено достаточное время, обеспечивающее достижение требуемой температуры всего объема загрузки. Это время должно определяться для каждого вида загрузки отдельно.

При стерилизации влажным теплом (паром) следует контролировать температуру и влажность. Как правило, средства управления должны быть независимы от средств контроля и записывающих устройств. Если для этой цели используются автоматические системы управления и контроля, они должны быть аттестованы, чтобы гарантировать их соответствие критическим требованиям процесса. Нарушения в ходе должны регистрироваться системой и контролироваться оператором. В ходе процесса стерилизации показания независимого датчика температуры должны постоянно сверяться с данными диаграммы записывающего устройства. Для стерилизаторов, имеющих сток в дне камеры, может возникнуть необходимость регистрации температуры в этой точке в течение всего цикла стерилизации. Если в цикл стерилизации входит фаза вакуумирования, то следует достаточно часто проводить проверки камеры на герметичность.

При аттестации стерилизации часто используются физические и биологические индикаторы, изучается распределение температуры в камере при максимальной нагрузке и т. д. Биологические индикаторы следует рассматривать в качестве дополнительного метода контроля стерилизации. Биологические индикаторы должны храниться и использоваться согласно инструкциям изготовителя, а их качество должно контролироваться с помощью методов позитивного контроля. При использовании биологических индикаторов следует предусмотреть меры, исключающие возможность микробиологического загрязнения от самих биологических индикаторов.

Считается, что процесс инактивации микроорганизмов физическими или химическими методами подчиняется экспоненциальному закону, и, следовательно, статистически существует вероятность, что хотя бы один микроорганизм может выдержать стерилизацию. Поэтому был введен термин «уровня обеспечения стерильности» (sterility assurance level, SAL). «SAL процесса стерилизации – это степень гарантии стерилизации партии объектов с помощью данного процесса».

Аттестация процесса стерилизации считается успешной при получении достоверных данных о том, что только в одном случае из мил-

лиона продукт может остаться нестерильным после стерилизационного процесса, т. е. SAL составляет 10^{-6} и выше.

Аттестация должна проводиться до начала полномасштабного производства, т.е. предпочтительной является перспективная аттестация.

Требования к персоналу, участвующему в процессе, наряду с общими требованиями к знаниям персоналом GMP, включает знание оператором элементов микробиологии. Операторы должны понимать важность персональной гигиены и поддержания чистоты и отдавать себе отчет в серьезных последствиях загрязнения продукта. Персонал должен обеспечивать соответствующей для чистых помещений одеждой и быть обучен надлежащей технике переодевания. Тип одежды, техника обработки рук и техника одевания должны быть описаны письменно, доступны для операторов и, возможно, вывешены в комнатах для переодевания. Таким образом, к началу аттестации должны быть введены в действие СОП по подготовке одежды, по технике переодевания и правилам пользования одеждой для «чистых» помещений, по обработке рук (процессы должны быть аттестованы).

Все микробиологические тесты должны проводиться аттестованной лабораторией. Детализированные утвержденные письменные процедуры, описывающие соответствующие методы, обязаны быть для всех лабораторных тестов и определений и должны быть упомянуты в протоколе. Все инструменты, измерительное и записывающее оборудование, используемое в испытаниях (шкала, точность, воспроизводимость и др.), должны быть адекватны поставленной цели: прокалиброваны в соответствии с заранее установленными письменными процедурами до начала любых аттестационных операций. Должна вестись запись о каждой калибровке, которая является частью общего процесса аттестации.

К питательным средам, используемым в процессе аттестации, предъявляются следующие требования.

Питательные среды должны иметь низкую селективность, другими словами, обеспечивать рост обширного ряда микроорганизмов, которые могут (теоретически) попасть в продукт. Питательные среды, как минимум, должны обеспечивать рост культур, обычно присутствующих в производственной среде, и таких организмов как:

- *Bacillus subtilis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Candida albicans*
- *Aspergillus niger*
- *Clostridium sporogenes*

После приготовления среды должны быть прозрачными, чтобы позволить наблюдать любое помутнение (т. е. рост) после инкубации.

Наиболее часто используется жидкий соево-казеиновый гидролизат (SCD), также называемый «триптическим соевым бульоном» (TSB), на основе которого готовятся основные питательные среды для теста стерильности и микробиологической чистоты. Также могут быть использованы другие составы (например, жидкий триптон-глюкозовый дрожжевой экстракт), при условии соответствия вышеуказанным критериям.

Жидкая питательная среда должна быть простерилизована фильтрацией. Если же среда стерилизуется термически или подвергается какому-либо тепловому воздействию, она должна быть остужена до температуры окружающей среды до начала испытаний.

Ростовые свойства питательной среды должны обеспечивать восстановление и рост малых количеств микроорганизмов – 10/100 КОЕ/ед. или меньше.

Рекомендации по температуре инкубации различны, наиболее рациональным представляется интервал от 25 до 35 °С. При использовании при инкубации двух температур возможно инкубировать образцы в течение как минимум 7 дней при температуре 20–25 °С, а затем сразу же – в диапазоне более высоких температур, не превышающих 35 °С, с суммарным периодом инкубации 14 дней. Какой бы диапазон температур ни был выбран, он должен тщательно контролироваться и поддерживаться в течение инкубационного периода. Для строгого сопоставления результатов, полученных в разных повторях, температура инкубации должна контролироваться в более жестких пределах, чем предполагаемый диапазон.

Контрольные тесты. Для проверки ростовых свойств использованных питательных сред несколько колб со средой следует инокулировать низкими концентрациями тест-организмов, а затем, соответствующим образом промаркированных, инкубировать вместе с другими образцами. Эта процедура должна рассматриваться как отдельная контрольная операция.

Оценка результатов. Все наполненные и проинкубированные колбы должны подвергнуться визуальному осмотру для выявления роста микроорганизмов после как минимум 14-дневной инкубации. Загрязненными считаются образцы с помутневшей питательной средой. Они исследуются в лаборатории, проводится идентификация загрязнения – по крайней мере до уровня вида, что позволяет планировать предупредительные мероприятия. Испытания считаются объективными, если во всех

иннокулированных образцах отмечается рост микроорганизмов.

Оценка работ. Вся информация, получаемая в процессе выполнения аттестационного протокола, должна оцениваться уполномоченным персоналом на выполнение установленных параметров с заключением о соответствии или несоответствии. Письменные доказательства должны быть доступны (прилагаться). Оценка проводится по мере появления информации, и, если она показывает, что критерии протокола не выполнены, результаты испытания считаются отрицательными. Причины должны быть исследованы и письменно зафиксированы. Любые отклонения от аттестационного протокола должны рассматриваться как нарушения, которые могут стать причиной признания результатов недостоверными. Для всех отклонений необходимо проведение тщательной оценки их воздействия на испытание.

Пример аттестации процессов очистки и стерилизации реактора

В цехе готовых лекарственных форм (цех ГЛФ) на опытном биотехнологическом производстве происходило приготовление и стерильный розлив инъекционных лекарственных препаратов генноинженерного инсулина человека – инсурана. Для приготовления и фильтрации готового продукта использовался реактор марки QUICKSTEP ANTICORRO.



Аттестация процессов очистки и стерилизации реактора является важным этапом аттестации всего технологического процесса.

Аттестация процесса очистки

Цель – документальное подтверждение того, что очистка реактора проходит надлежащим образом, т.е. обеспечивается отсутствие остатков моющего средства и продукта предыдущей серии.

Реактор использовался для приготовления готового продукта, располагался в помещении

для мойки оборудования класса чистоты С и в помещении для приготовления и наполнения растворов класса чистоты А/В. Очистку и стерилизацию реактора производили после каждого использования.

Аттестация включала в себя следующие этапы:

- ознакомление с документацией;
- проведение процесса мойки реактора;
- отбор промывных вод;
- оценка результатов по принятым критериям приемлемости.

Мойка реактора сначала проводилась в помещении класса чистоты С в соответствии с СОП, после чего его промывали небольшим количеством ВДИ. Осуществляли отбор проб последних промывных вод. Определяли присутствие активных веществ в промывных водах в химической лаборатории ОКЖ в соответствии с СОП.

Критерии приемлемости процесса мойки реактора:

- после завершения процедур очистки на оборудовании не должно быть видимых следов;
- в максимальной суточной дозе препарата может содержаться не более 0,1% средней терапевтической дозы любого произведенного перед ним препарата;
- в препарате не должно содержаться более 10 ppm (particle per million) любого другого препарата.

Для доказательства того, что мойка реактора проходила надлежащим образом, проводилось три испытания. Два раза создавалась ситуация из разряда «наихудший случай» путем увеличения времени, прошедшего с момента завершения работы реактора до момента его отмычки (табл.1).

Таким образом, можно утверждать, что если процесс мойки удовлетворяет критериям приемлемости при ситуации «наихудший случай», то он тем более будет удовлетворять критериям приемлемости при стандартных условиях проведения процесса.

Во время проведения аттестации контролировали видимые следы загрязнений на внутренней поверхности реактора, остатки моющего средства и препарата предыдущей серии в последних промывных водах. Для выявления остатков моющих средств проводился химический анализ, а для выявления остатков препарата предыдущей серии – хроматографический (см. рисунок ниже по тексту). В результате ни остатков моющих средств, ни препарата предыдущей серии не было обнаружено.

После аттестации были получены следующие результаты:

Таблица 1. Параметры испытаний по очистке реактора

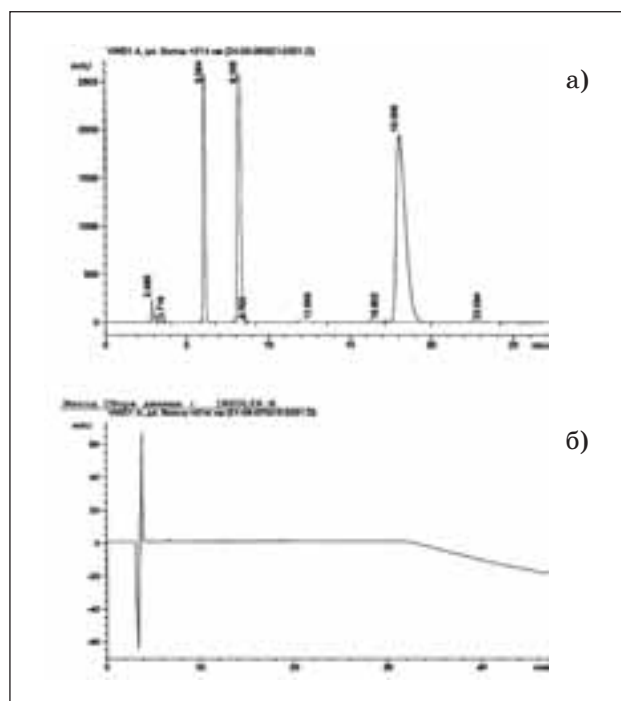
№ испытания	Время, прошедшее до процедуры мытья реактора		
	15 мин	30 мин	45 мин
1	Стандартные	–	–
2	–	«Наихудший случай»	–
3	–	–	«Наихудший случай»

- отсутствие видимых загрязнений на внутренних стенках реактора,
- удовлетворительный результат всех химических анализов,
- отсутствие пиков на хроматограмме.

Процесс мытья реактора протекал удовлетворительно, в результате – реактор не был загрязнен моющим средством и препаратом предыдущей серии.

Параметры процесса с запасом обеспечивают успешное проведение стерилизации.

Руководствуясь рекомендациями ВОЗ по требованиям GMP, следует проводить переаттестацию не реже одного раза в год.



Хроматограмма препарата инсуран (а) и промывных вод после проведения процедуры очистки реактора (б)

а – наличие пиков – присутствие компонентов препарата; б – препарат отсутствует

Аттестация процесса стерилизации

Цель – документальное подтверждение того, что стерилизации реактора проходила надлежащим образом, т.е. обеспечивалась его стерильность.

В качестве дополнительного оборудования при проведении аттестации использовалась система водоподготовки со шлангами, для подключения к реактору.

Аттестация включала в себя следующие этапы:

- ознакомление с документацией;
- подготовка к стерилизации;
- проведение стерилизации;
- взятие микробиологических смывов с внутренней поверхности реактора;
- оценка результатов по принятым критериям приемлемости.

Стерилизация проводилась в помещении класса чистоты С в соответствии с СОП. Перед началом испытаний реактор отмывали раствором детергента и 0,02 М раствором соляной кислоты. С помощью шлангов реактор подключали к системе ВДИ и трехкратно промывали при температуре 85 °С, а затем стерилизовали насыщенным паром при температуре 121 °С в течение 30 мин.

После завершения стерилизации реактор перемещали в помещение класса чистоты А/В, открывали и отбирали микробиологические смывы с его внутренней поверхности. Контроль микробиологической чистоты проводили в лаборатории ОКК в соответствии с СОП для доказательства присутствия микроорганизмами.

Контрольные точки выбирались таким образом, чтобы равномерно охватить всю внутреннюю поверхность реактора. Особое внимание уделялось поверхностям труднопрогреваемым, труднодоступным для очистки и поверхностям, в наибольшей степени контактирующим с продуктом.

Смывы с внутренней поверхности реактора отбирали с помощью ватных тампонов и высевали на твердые питательные среды: ГРМ-агар и Сабуро-агар. После проведения инкубации, на питательных средах отсутствовали колонии микроорганизмов.

Критерием приемлемости процесса стерилизации является отсутствие микроорганизмов на внутренней поверхности реактора.

Для доказательства того, что стерилизация реактора проходила надлежащим образом, проводили три испытания. Два раза создавали ситуацию из разряда «наихудший случай», путем уменьшения времени стерилизации (табл. 2).

Таким образом, можно утверждать, если процесс стерилизации удовлетворяет критериям приемлемости при ситуации «наихудший

АТТЕСТАЦИЯ

Таблица 2. Параметры испытаний по стерилизации реактора

№ испытания	Время, прошедшее до процедуры мытья реактора		
	30 мин	25 мин	20 мин
1	Стандартные	–	–
2	–	«Наихудший случай»	–
3	–	–	«Наихудший случай»

случай», то он тем более будет удовлетворять критериям приемлемости при стандартных условиях проведения процесса.

В результате проведения аттестации выявлено, что стерилизация реактора протекала удовлетворительно, т. е. реактор стал стерильным.

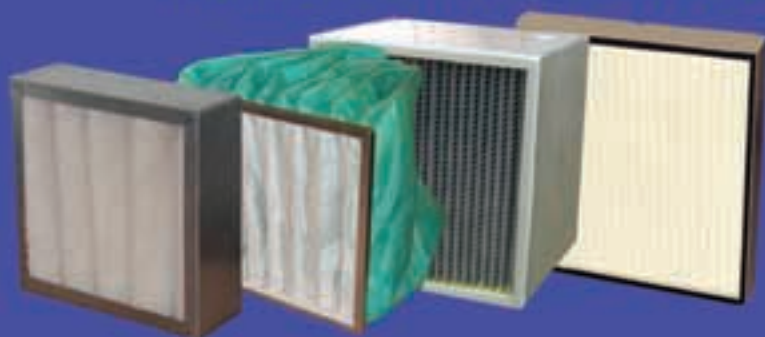
Параметры процесса с запасом обеспечивают успешное проведение стерилизации.

Руководствуясь рекомендациями ВОЗ по требованиям GMP, следует проводить переаттестацию не реже одного раза в год.



ФИЛЬТРЫ ВОЗДУШНЫЕ

ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ЛЮБЫХ
ТРЕБОВАНИЙ ЧИСТОТЫ



ФИЛЬТРЫ КЛАССОВ G3 - H17
ГОСТ Р 51251-99 (EN 779 и EN 1822)

Фильтрующие камеры
(СКФ и ССФ)
для размещения карманных
и складчатых фильтров

Модули (МВ) для
установки HEPA фильтров





ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И МЕДИЦИНЫ

Проектирование и строительство:

- Проектирование промышленных производств в соответствии с требованиями GMP и ISO
- Проектирование чистых помещений для медицинских учреждений (операционные блоки, палаты интенсивной терапии, родильные залы)
- Строительство чистых помещений "под ключ"
- Подбор и шеф-монтаж технологического оборудования в соответствии с заданием заказчика



Производство оборудования для чистых помещений:

- Ламинарные боксы
- Вытяжные шкафы
- Потолочные фильтроблоки

САМПО

194156, Санкт-Петербург,
пр. Пархоменко, д.8
тел./факс: (812) 550-41-41, 550-41-71
www.sampo.componet.ru
e-mail: sampocom@mail.wplus.net



AGA LIGHT

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ СВЕТИЛЬНИКОВ



Гигиенически чистый свет

СВЕТИЛЬНИКИ ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

(более 300 вариантов конфигураций)

- встраиваемые
- накладные
- со степенью защиты: IP54, IP65

Применение:

- больницы и клиники
- лаборатории
- фармацевтические фабрики
- производство микроэлектроники
- пищевая промышленность и пр.

AGA LIGHT S.A.
Jacentow 167
27-580 Sadowie
Poland
www.agalight.pl

Представитель в России:
АПМ ЮНИСВЕТ
111116, Москва,
ул. Энергетическая, д. 8/2,
тел. 783-75-77, 502-82-52
www.unisvet.ru

www.agalight.pl



105094, Москва, Семеновский вал, д. 6/1
Тел.: (495) 956-66-74, 956-33-34, факс: 956-15-72
E-mail: gem@geagkm.ru или info@geagkm.ru

WWW.geagkm.ru

Система комплексного обеспечения чистых помещений

GEA международный концерн является лидером в области комплексного обеспечения специальных требований, предъявляемых к чистым помещениям (в том числе - требований МЗ РФ). На группе заводов GEA производится вся линейка элементов для оборудования чистых помещений

Система кондиционирования воздуха

- центральный кондиционер медицинского исполнения типа AT-plus (17 типоразмеров от 1500 до 200000 м³/час) панельно-каркасного типа со всеми необходимыми аксессуарами изготавливается всегда под заказ
- чиллер или компрессорно-конденсаторный агрегат для производства холода
- система автоматики

Система трехступенчатой фильтрации

- первые две ступени - карманные фильтры типа MULTISAC (EU3-EU9) встроены в кондиционирующую установку
- третья ступень - HEPA/ULPA фильтры встроены непосредственно в потолок чистого помещения GEA с помощью воздухо-распределителей CGF

Ограждающие конструкции чистых помещений

Номенклатура ограждающих конструкций GEA отвечает перечисленным требованиям и имеет широкий спектр:

- стеновые самонесущие сэндвич-панели из пенополиуретана или минеральной ваты (в зависимости от требуемой степени огнестойкости)
- двери (распашные, раздвижные, застекленные, с автоматическим открыванием и т.д.)
- окна (стекольные панели)
- потолки (легкие, кассетные, панельные), в том числе позволяющие организовать «ламинарное поле» в зоне технологического процесса
- передаточные материальные шлюзы-боксы (активные и пассивные)
- светильники для чистых помещений PURO-GEA

Решение каждого проекта осуществляется комплексно по индивидуальному проекту, тем самым минимизируя затраты Заказчика, исключая ненужную «избыточность» и снижая общую цену проекта.



На всё
оборудование
GEA есть гигиенические
заключения МЗ РФ и сертификаты ГОСТ.



Международная
специализированная
выставка

10 – 13 ноября 2008

Москва, КВЦ «Сокольники»



FILT SEP

www.filtsep.ru

Основные разделы выставки:

- Оборудование и технологии водоочистки
 - фильтры очистки вод промышленного назначения
 - очистка сточных вод
 - бытовые фильтры очистки воды
- Фильтры для очистки воздуха
- Фильтры для очистки газов, газоочистное оборудование
- Сепарирование

ОБОРУДОВАНИЕ
И ТЕХНОЛОГИИ
ФИЛЬТРАЦИИ
И СЕПАРИРОВАНИЯ

Салон

«Cleanrooms Technology»

Технологии чистых помещений
и контроль микрозагрязнений



Дирекция выставки:

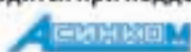
тел.: (495) 925-34-19

e-mail: oa@mvk.ru

Организатор:

ЗАО «Международная
Выставочная Компания»

Проводится при поддержке:



РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА ЗАО «МVK»:

МVK СЕВЕРО-ЗАПАД: +7 (812) 332-15-24,

МVK УРАЛ: +7 (343) 371-24-76,

МVK ВОЛГА: +7 (843) 291-75-89,

МVK СИБИРЬ: +7 (383) 201-13-68,

МVK ЮГ: +7 (863) 234-52-45