

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 2/2009

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений

ПРАВИЛА GMP – В ДЕЙСТВИЕ



**Утвержден ГОСТ Р 52249–2009 «Правила производства
и контроля качества лекарственных средств»
(прямое введение правил GMP ЕС)**

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



ЛАБОРАТОРИЯ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ОДЕЖДЫ
LAMSYSTEMS

РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ОДЕЖДЫ
ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ



- Комбинезоны
- Куртки и брюки
- Халаты
- Нательное белье
- Головные уборы
- Бахилы
- Аксессуары

ООО "Лаборатория технологической одежды"
456300, Челябинская область г.Миасс,
Тургоякское шоссе, 2/7
тел. (3513) 54-44-00, 54-47-44
e-mail: ooolto@mail.ru
www.lamsystems-ito.ru

№ 44 с начала издания
в 1992 г.

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

Редакционная коллегия:

Главный редактор

А.Е. Федотов

Герт И.А.

Иванюк Т.И.

Найденов А.Я.

Найденов Э.И.

Приходько А.Е.

Окунский Н.И.

Строгов С.Е.

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.info

www.asincom-group.ru

www.asenmco.info

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Предприятия, находящиеся на
информационном обслуживании в
АСИНКОМ 2

ПРАВИЛА GMP 2009

А.Е. Федотов
Правила GMP 2009 3

Обучение по GMP 7

О терминах по GMP 8

Основные стандарты по GMP 10

АНАЛИЗ РИСКА

Приложение 20 «Анализ риска
для качества» («Quality Risk Manage-
ment») к правилам GMP EC 11

Анализ рисков по
ГОСТ Р 52537–2006 22

GMP В США

Г. Фаркварсон
Стандарт ASTM E2500–07
«Требования, проектирование и
аттестация систем и оборудования
в фармацевтическом и
биофармацевтическом
производстве» 23

ПРОЕКТИРОВАНИЕ

В.Д. Якухина
Проектирование предприятий для
производства радиофармацевтических
препаратов 27

Companies and plants that are on
informative service of
ASENMCO 2

GMP GUIDE 2009

A.E. Fedotov
GMP Guide 2009 3

Training on GMP 7

About terms of GMP 8

Key GMP standards 10

RISK MANAGEMENT

Annex 20
(«Quality Risk Management»
to GMP EC 11

Risk management
on GOST R 52537–2006 22

GMP IN THE USA

G. Farquharson
ASTM E2500–07 «Specification
for Specification, Design
and Verification of Pharmaceutical
and Biopharmaceutical
Manufacturing Systems
and Equipment» 23

DESIGN

V.D. Yakukhina
Design of production sites
for radiopharmaceutical
preparations 27

На первой странице обложки – *Участок асептического наполнения лекарственной
формы «Деринат» на предприятии ЗАО «ФП «Техномедсервис»*

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

Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ и оказывающие спонсорскую поддержку в 2009 г.

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «АРКТОС»	196240 г. Санкт-Петербург, Предпортовый 6-й пр., д. 6, тел./факс: (812) 329-53-68, www.arktos.ru, e-mail: sales@arktos.ru	Производство оборудования для систем вентиляции, отопления и кондиционирования.
ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова	143422 Московская обл., Красногорский район, п/о Петрово-Дальнее, тел.: (495) 635-45-45, факс: 630-15-68, www.biomedm.ru, e-mail: biomedm@biomedm.ru	Производство иммунобиологической продукции
ФГУП «Вайсс Климатехник»	115114, г. Москва, ул. Летниковская д. 10, тел. (495) 787-20-43, факс 787-11-74, www.wkt.ru, www.wkt.com, e-mail: weiss@wkt.ru	Производство кондиционеров
Представительство фирмы GEA в Москве	105094 г. Москва, Семеновский вал, д. 6/1, тел.: (495) 956-66-74, 956-33-34, факс: 956-15-72, www.geagkm.ru, e-mail: gem@geagkm.ru	Производство и поставка чистых помещений и кондиционеров
ЗАО «Гедон Рихтер РУС»	140342 Московская обл., Егорьевский р-н, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40, тел. (495) 788-86-30, www.rg-rus.ru, e-mail: moscow@rg-rus.ru	Производство лекарственных средств
ФГУП «ГНЦ РФ – ФЭИ»	249033 г. Обнинск Калужской обл., пл. Бондаренко, 1, тел.: (48439) 9-89-61, 9-80-43, 9-88-19, факс: (48439) 6-82-25, 5-84-77, www.ippe.ru, e-mail: var@ippe.ru	Многопрофильная научная организация, ведущая комплексные исследования физико-технических проблем ядерной энергетики
ОАО «Дальхимфарм»	680001 г. Хабаровск, ул. Ташкентская, 22, тел. 53-91-87, www.dhf.khv.ru, e-mail: asup@dalhimfr.khv.ru	Производство лекарственных средств
ООО «Диамед»	123182 г. Москва, ул. Живописная, 46, тел./факс: (499) 193-11-75, 190-95-05, 190-58-32, www.diamed-kits.ru, e-mail: diamed-tt@umail.ru	Производство радиоактивных фармацевтических препаратов
ООО «Инвар-проект»	127299 г. Москва, 7ул. К. Цеткин, 4 тел./факс: (499) 156-28-98, (495) 7797-72-31, www.invar-project.ru, e-mail: invar@mail.cnt.ru	Проектирование производств. Поставка оборудования для чистых помещений. Монтаж и аттестация
ЗАО «ИНПЦ ПЕПТОГЕН»	123182 г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 2, тел.: 8 (499) 196-48-61	Производство лекарственных средств
ЗАО ЗЭМ РКК «Энергия»	141070 Московская обл., г. Королев, ул. Ленина, д. 4а, тел./факс: (495) 513-75-22, 513-84-14, факс: 513-85-30, www.energia.ru, e-mail: mail@rsce.ru	Ракетно-космическая корпорация
ФГУП Курская биофабрика «БИОК»	305004 г. Курск, ул. С. Разина, 5, тел.: (4712) 22-43-84, факс: 56-11-96, www.biok.ru, e-mail: marketing@biok.ru	Производство лекарственных средств
ЗАО «Ламинарные системы» Лаборатория технологической одежды	456320 Челябинская обл., г. Миасс, а/я 442, тел.: (3513) 54-47-44, 54-47-55, www.lamsys.ru, e-mail: laminar2000@mail.ru	Производство и разработка оборудования и одежды для чистых помещений
ЗАО «Миасский завод медицинского оборудования»	456313 Челябинская обл., г. Миасс ул. Севастопольская, 1а, тел./факс: (3513) 24-25-46, 29-86-85, www.laminar.ru, e-mail: laminar@laminar.ru	Производство и поставка медицинского оборудования
ОАО «Мосэлектронпроект»	127299 г. Москва, ул. Космонавт Волкова, 12, тел. (495) 150-52-97, www.mosep.ru, e-mail: info@mosep.ru	Проектирование предприятий радиоэлектронной промышленности
ЗАО «НИК-ФАРМ»	Московская обл., Дзержинский г., Академика Жукова ул., д. 42, тел./факс: (495) 551-76-56, www.xumuk.ru	Производство фармацевтических препаратов и материалов
ЗАО НПК «Медиана-Фильтр»	111116, г. Москва, Энергетический проезд, 6, тел.: (495) 362-74-75, 362-78-25, факс: 234-19-77, www.mediana-filter.ru, e-mail: info@mediana-filter.ru	Производство и монтаж систем подготовки чистой воды и пара
ООО НПП «Технофильтр»	г. Владимир, ул. Большая Нижегородская, д. 77, тел.: (4922) 23-48-47, 42-00-73, www.technofilter.ru, e-mail: technofilter@mail.ru	Разработка и изготовление полимерных микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов на их основе
ООО «НПП Фолтер»	127238 г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2, тел.: (495) 482-42-45, факс: 482-27-01, www.folter.ru, e-mail: folter@folter.ru	Производство воздушных фильтров
ЗАО «Ретиноиды»	111123 г. Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5, тел.: (495) 234-61-17, www.retinoids.ru, e-mail: contacts@retinoids.ru	Производство лекарственных средств
ООО «САМПО»	194156 г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 8, тел./факс: (812) 550-41-41, www.sampoclear.ru, e-mail: sampocom@mail.wplus.net	Проектирование и строительство, производство оборудования для чистых помещений
ОАО «Синтез»	640008 г. Курган, пр. Конституции, д. 7, тел.: (3522) 48-12-46, 44-41-38, факс: (3522) 48-16-08, 48-12-85, www.kurgansintez.ru, real@kurgansintez.ru	Производство активных фармацевтических субстанций, готовых лекарственных средств и медицинских изделий из пластмассы
ООО «ТАКО Инжиниринг»	г. Москва, Тихорецкий б-р, д. 1, стр. 5, пом. 14, тел.: (495) 980-54-90, www.tako-gr.ru, e-mail: tako-andrey@mail.ru	Автоматизация систем вентиляции
ООО «ТАКО Профгруп»	г. Москва, Тихорецкий б-р, д. 1, стр. 5, пом. 14, тел.: (495) 980-54-90, www.tako-gr.ru, e-mail: roman@tako-gr.ru	Автоматизация систем вентиляции
ООО «Уралбиофарм»	620026 г. Екатеринбург, ул. Куйбышева, д. 60, тел.: (343) 254-01-93, факс: (343) 254-01-56, www.ubf.ru, e-mail: ubf@ubf.ru	Производство готовых лекарственных средств
ООО «Фавеа Инжиниринг Рус»	141018 Московская обл., г. Мытищи, Новомытищинский пр-т, корп. 4, кв. 125, тел.: (495) 582-72-99, www.favea.ru, e-mail: tpfavea@rol.ru	Проектирование предприятий медицинской промышленности
ЗАО Фармацевтическое предприятие «Техномедсервис»	105318 Москва, ул. Мироновская, д. 33, тел.: (495) 739-50-52, факс: (495) 234-46-99, www.derinat.ru, e-mail: info@derinat.ru	Разработка, производство и реализация лекарственных средств нового поколения на основе ДНК
ООО «ФармБиоЛайн»	119121 г. Москва, 4-й Ростовский переулок, д. 1/2, тел.: (495) 937-43-05, 937-91-42, факс: 248-14-72, www.farmbioline.fi, e-mail: farmbioline@mail.ru	Поставка стерилизаторов, дистилляторов и другого оборудования
ЗАО «Фармпроект»	192236 г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, а/я 135 тел.: (812) 331-93-10, www.farmproekt.ru, e-mail: sales@farmproekt.ru	Производство лекарственных средств
ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика»	150030, г. Ярославль, ул. 1-я Путевая, д. 5, тел./факс (4852) 44-18-50, www.yarff.ru, e-mail: farmfab@yarosavl.ru	Производство лекарственных средств

Правила GMP 2009

А.Е. Федотов, президент АСИНКОМ, председатель ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств»



Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии утвержден национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52249–2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», приказ № 159-ст от 20 мая 2009 г.

ГОСТ Р 52249–2009 является идентичным переводом «Правил производства лекарственных средств для человека и животных Европейского Союза» (ЕС Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use) – правил GMP ЕС по состоянию на 31.01.2009 г. и является их прямым введением в России.

ГОСТ Р 52249–2009 служит нормативной базой при проектировании, строительстве, аттестации (испытаниях), эксплуатации производств лекарственных средств и оценке соответствия производств требованиям GMP.

Он содержит как требования к готовым лекарственным средствам, так и к активным фармацевтическим субстанциям. ГОСТ устанавливает также требования к производству лекарств для животных.

Стандарт подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИН-

КОМ) под руководством президента АСИНКОМ генерального директора ООО «Инвар-проект» А.Е. Федотова.

В подготовке и обсуждении стандарта приняли участие: Бровченко В.И. (ОАО «Красногорсклексредства»), Василенко И.А. (ГНЦ Антибиотиков), Гилевский В.И. и Соттаева М.М. (ЗАО «ФАРМ-ЦЕНТР»), Каныгин В.В. (ФГУП «Завод «Медрадиопрепарат»), Касакин И.А. (ОАО «Нижфарм»), Кодина Г.Е. (Федеральный медицинский биологический центр им. А.И. Бурназяна), Колышкин В.М. (группа компаний «Биопроект»), Найденов А.Я. и Строгов С.Е. (ОАО «Биохиммаш»), Найденов Э.И. (ООО «Элби»), Сайдигова Н.Н. (ЗАО «Канонфарма продакшн»), Сергеева Т.Н. (ФГУ «ВГНКИ»), Салата Т.П. (ЗАО «ЭКОлаб»), Трапкова А.А. (Россздравнадзор, ответственный секретарь ТК 458), Якухина В.Д. (ООО «Инвар-проект») и другие специалисты. При подготовке стандарта учтен ряд предложений АРФП.

Подготовка и обсуждение стандарта подробно рассматривались в журналах № 2/2008 и № 4/2008.



Впервые правила GMP ЕС были приняты в России в 2004 г. в качестве ГОСТ Р 52249–2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который соответствовал правилам GMP ЕС 2003 г. За истекшее время в правила GMP ЕС внесены следующие существенные изменения и дополнения:

- добавлены новые требования в основной текст;
- внесены изменения в:
 - приложение 1. Производство стерильных лекарственных средств;
 - приложение 3. Производство радиофармацевтических препаратов;
 - приложение 7. Производство лекарственных средств из растительного сырья;
 - приложение 13. Производство лекарственных средств для исследований;
 - введены два новых приложения:
 - приложение 19. Контрольные и сохраняемые образцы;
 - приложение 20. Анализ рисков для качества;
 - внесен ряд других изменений.

Также была изменена структура данного стандарта. В ГОСТ Р 52249–2004 приложение 18 содержало «Руководство по производству активных фармацевтических субстанций (АФС)», что соответствовало Правилам GMP ЕС на 2003 г. В новой редакции правил GMP ЕС требования к производству АФС перенесены из приложения в основную часть, которая содержит теперь два раздела:

- раздел I. Основные требования и
- раздел II. Основные требования к активным фар-

мацевтическим субстанциям (АФС), используемым в качестве исходных материалов.

Приложение 18 отсутствует, хотя сохранен его номер. Такой порядок структуры стандарта сохранен и в ГОСТ Р 52249–2009.

Содержание стандарта

Область применения

Часть I. Основные требования

1. Организация работы по обеспечению качества
2. Персонал
3. Помещения и оборудование
4. Документация
5. Производство
6. Контроль качества
7. Работа по контрактам на производство продукции и проведение анализов
8. Рекламации и отзывы продукции
9. Самоинспекция

Часть II. Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям (АФС), используемым в качестве исходных материалов

1. Введение
2. Обеспечение качества
3. Персонал
4. Здания, помещения и инженерные системы
5. Технологическое оборудование
6. Документация и протоколы
7. Работа с материалами
8. Технологический процесс и внутрипроизводственный контроль
9. Упаковка и маркировка АФС и промежуточных продуктов
10. Хранение и реализация
11. Лабораторный контроль

12. Аттестация (испытания)

13. Контроль изменений (в т.ч. проведение анализов)

14. Отклонение и переработка материалов

15. Рекламации и отзывы

16. Работа по контракту

17. Реализация, хранение, переупаковка и перемаркировка

18. АФС, производимые путем культивирования клеток (ферментации)

19. АФС, предназначенные для проведения клинических исследований

20. Термины и определения

Приложение 1. Производство стерильных лекарственных средств

Приложение 2. Производство биологических лекарственных средств

Приложение 3. Производство радиофармацевтических препаратов

Приложение 4. Производство лекарственных средств для животных (кроме иммунных лекарственных средств)

Приложение 5. Производство иммунных лекарственных средств для животных

Приложение 6. Производство медицинских газов

Приложение 7. Производство лекарственных средств из растительного сырья

Приложение 8. Отбор проб исходных и упаковочных материалов

Приложение 9. Производство жидкостей, кремов и мазей

Приложение 10. Производство аэрозолей для ингаляций

Приложение 11. Системы с компьютерным управлением и контролем

Приложение 12. Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств

Приложение 13. Производство лекарственных средств для клинических исследований

Приложение 14. Производство лекарственных средств из крови или плазмы человека

Приложение 15. Аттестация процессов и оборудования

Приложение 16. Подтверждение уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска

Приложение 17. Выпуск по параметрам

Приложение 18¹.

Приложение 19. Контрольные и сохраняемые образцы

Общие термины и определения

В последнюю редакцию правил GMP ЕС введено приложение 20 об анализе рисков, являющееся текстом руководства ICH Q9 «Анализ рисков для качества» (Quality Risk Management). Этот текст изложен неконкретно и непригоден к практическому применению (см. статью Джона Шарпа в № 4/2008 журнала).

Для справки и во избежание недоразумений ниже приводится перевод приложения 20 к GMP ЕС (руководство ICH Q9).

В одном из следующих номеров журнала мы дадим анализ методов анализа рисков и оценку их пригодности к использованию.

Суть анализа рисков проста. Она изложена в ГОСТ Р 52537 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования» (см. ниже).

Термины стандарта приведены в соответствии с нормами русского языка и отечественной практикой. Исключо-

¹ См. часть II стандарта

чен термин «валидация», поскольку в переводе на русский язык он означает «испытания» или «аттестацию» процессов, оборудования или помещений и не содержит ничего нового (подробнее о терминах см. ниже).

Трудности введения GMP

Основная трудность – *это отсутствие понимания сути GMP и приписывание им того, чего в них нет.*

Правила GMP по своей сути ничего нового собой не представляют. Они просты и конкретны. Но они запутывались по незнанию или преднамеренно, в том числе плохим переводом или отсутствием перевода вообще и заменой латинских букв русским алфавитом.

Не так страшны GMP, как их неправильное понимание и дезинформация.

Вокруг правил водят хоровод консультанты и комментаторы, физики, математики, офис-менеджеры и прочая публика, многие из которых сами никогда не работали на производстве, не занимались конкретным практическим делом, но обладают краснобайством, с апломбом и самоуверенно судят обо всем, превратив GMP в профанацію. Это проникло и в официальную систему обучения.

Для этих людей GMP не более чем кормушка. Их деятельность вредна, поскольку дезориентирует предприятия. Кто-то верит, что жонглирование фразами, формулами, регрессионными анализами и прочей мутью действительно помогает производству. А многие к этому относятся просто как к вынужденно необходимой дани и отвечают формализмом.

Пора понять, что учить правилам GMP может только тот, кто имеет личный опыт

производственной работы, а не тот, кто когда-то видел, как работают другие или вообще просто построил искусственную модель в своей голове, не зная дела.

Чтобы учить играть на фортепиано нужно самому уметь хорошо играть, а не увидеть или прочесть, как играет кто-то.

В результате сама идея GMP дискредитирована, подменена горами бумаги и фразеологией.

На многих предприятиях работа по GMP свелась к замене терминов «инструкция» на «СОП», «испытания» на «валидация» и прочему бумаготворчеству.

GMP – обязательны или нет?

В странах запада обязательны. Подтверждение соответствия производства требованиям GMP является условием выпуска продукции на рынок.

Непонимание сути GMP и их боязнь, привели к тому, что правила GMP в России до сих пор не обязательны.

ГОСТ Р 52249–2009 – документ рекомендательный. А стране нужны обязательные правила производства лекарственных средств. Без них страна не защищена от недоброкачественного импорта (а импорт – это 70 % потребления лекарственных средств). Отечественные предприятия не обязаны выпускать продукцию в соответствии с элементарными требованиями безопасности и качества, сохраняются райские условия для фальсификаторов всех мастей.

Чтобы этого не было, нужны обязательные нормы. Такие нормы отработаны на западе, в частности, в Европейском Союзе. Непосредственно их и нужно взять, не изобретая велосипед. Это понимает

каждый. Понимает и руководство страны.

Еще в 2003 г. президент В.В. Путин подписал решение об обязательном введении в России правил GMP. До него президент Б.Н. Ельцин в 1994 г. подписал соглашение с ЕС о сближении российских норм с европейскими.

Эти решения провалены чиновничьей и думской бюрократией.

В чем причина?

Сама по себе бюрократия мало что значит и ее длительная бездеятельность (или вредная деятельность) возможна только в том случае, если она отвечает интересам других лиц, реально управляющих экономикой.

Что это за лица?

Во-первых, это отдельные руководители предприятий, не желающие приводить свои производства в надлежащее состояние. Внедрение правил GMP требует средств, заставляет думать и работать. А зачем это делать, если можно просто заблокировать принятие обязательных правил?

Отечественная фармацевтическая промышленность превратилась в финансовый инструмент, на входе которого стоят минимальные издержки на производство, а на выходе – всегда востребованная и приносящая весомую прибыль продукция. Поддерживать и увеличивать дистанцию между затратами и выручкой – самоцель производства.

И эта самоцель пришла в противоречие с задачей, которую ставит общество перед фармацевтической промышленностью, задачей обеспечения населения безопасными и эффективными лекарственными средствами. Потребителям нужна только такая продукция. Кто не способен ее выпускать, должен уйти с рынка.

В России есть предприятия, работающие по GMP. Это заводы, построенные и управляемые западными компаниями (КРКА, Гедеон Рихтер и др.), которые не только вложили средства в GMP, но и позаботились об эстетике производства. И они работают эффективно и получают прибыль.

Есть и отечественные предприятия, работающие по GMP.

Значит те, кто на развитие производства не тратят средств, получают не прибыль, а сверхприбыль, причем сверхприбыль за счет здоровья населения.

Во-вторых, это фальсификаторы продукции.

Именно они контролируют значительную часть рынка потребительских товаров, в том числе лекарственных средств, продуктов питания, косметических средств и пр.

Попытки навести в этом деле порядок жестко блокируются. Свидетельством тому служит история с подготовкой обязательного документа по GMP.

Развернутая картина фальсификации лекарственных средств на мировом рынке будет дана в № 3/2009 журнала в публикации известного специалиста *Джерри Праута* (Jerry Prout), Великобритании.

В-третьих, это псевдоученые, разработчики разных суррогатов и отсталых документов, изобретатели нигде не существующих требований и ограничений. Ими движет коммерческая цель. Кому-то просто нужны бюджетные средства на бесконечные разработки. Кто-то упорно плетет сеть из искусственных, ненужных и порой невыполнимых требований, противоречащих мировой практике. Примером является деятельность метрологов, заслу-

живающая отдельного рассмотрения.

Эти люди блокировали хорошие решения двух первых президентов РФ.

Президент Российской Федерации Д.А. Медведев, дал в конце 2008 г. указание Правительству принять технический регламент, включающий требования к производству лекарственных средств. Будем надеяться, что это решение будет выполнено грамотно.

Впервые проект технического регламента по GMP был предложен АСИНКОМ в 2003 г. Он прошел предусмотренное законом обсуждение, но был провален на заседании комиссии Госдумы в феврале 2004 г. Эта тема подробно рассматривалась в нашем журнале № 1/2005, № 1/2007, № 2/2008, на многих конференциях в стране и за рубежом.

После этого разными лицами предлагалось несколько вариантов технических регламентов, в том числе и на основе пресловутого ОСТ 42-510-98. Трудно судить об истинных целях авторов этого предложения, но результат их деятельности, в случае успеха был бы один – программирование нашей отсталости еще лет на двадцать. Экономическая подоплека таких действий очевидна.

В настоящее время обсуждается проект технического регламента, представляющий собой текст ГОСТ Р 52249-2004 с незначительными изменениями.

Мы вышли с предложением заменить текст 2004 г. на текст 2009 г. Если этого сделано не будет, то промышленность опять получит устаревший документ. Это тем более не допустимо, что в ГОСТе 2009 г. (GMP ЕС) есть существенные изменения и упрощения, в частности в при-

ложении 1 по производству стерильных лекарственных средств.

GMP – непосильны?

Демагогию о том, что GMP для нас непосильны, пора прекратить.

Другое дело, что **для многих предприятий постройки середины прошлого века и ранее никакие GMP не помогут.** Они физически, морально и непоправимо изношены и устарели. Для них единственные GMP – это хорошая бригада бульдозеров и решительный человек, который примет решение о сносе.

На эти слова у моих оппонентов есть вопрос: «Вы, что хотите оставить страну без лекарств?»

Господа оппоненты, будем говорить правду: **70 % потребления лекарств в России – это импорт.** Зарубежные компании даже уважаемых стран, не говоря об Азии, не видя у России заслона против брака в виде GMP, не всегда способны устоять против соблазна поставлять нам что-нибудь попроще, с низкой себестоимостью, т. е. для себя – по GMP, а для России – то, что можно ей сбыть. Если речь идет о миллиардах долларов, то такой соблазн быстро превращается в реальность.

Остальные 30 % – предприятия на территории России. Часть из них, это упоминавшиеся ранее добросовестные иностранные и отечественные компании, работающие по GMP. Это именно добросовестные компании. Россия не обязывает их работать по GMP т. е. вкладывать дополнительные средства в производство, повышая себестоимость продукции и ограничивая прибыль. Они это делают добровольно и осознанно, поскольку культура, совесть и

честь не позволяет им работать плохо.

Остальные российские предприятия неоднородны.

Часть из них сделала многое. Но сделала по ОСТ 42-510-98, т. е. с отступлениями от GMP. Им нужно поправлять дело, провести ревизию проектов, а где необходимо – реконструкцию. Все эти предприятия были нами предупреждены еще 10–15 лет назад, что ОСТ – это не GMP, которые рано или поздно придется внедрять, но не все восприняли это всерьез. Теперь за ошибки нужно платить.

Часть производств построена с учетом ГОСТ Р 52249, но по нечетко сформулированному заданию или с ошибками. Особую опасность представляют появившиеся как грибы после дождя проектные и строительные фирмы, предлагающие неграмотные и упрощенные решения. Они привлекают заказчиков кажущейся дешевизной, а в действительности уведут в никуда.

Ряд предприятий построены или реконструированы профессионально в полном соответствии с требованиями GMP.

Оставшаяся часть – предприятия, не приступившие к внедрению GMP. Кто-то из них может поправить дело, а кто-то должен просто уйти.

Если прикинуть их долю в рынке, то ни о каком лишении российских граждан медицинской помощи речи быть не может.

Зато возникает другая, действительно серьезная проблема. **Это проблема директорского корпуса.** Раньше плохого директора государство могло снять. Потом многие директора стали владельцами предприятий. Кое-кто из них работает по-современному не может, а кое-кто не хочет. В новом поколении директоров не все понимают суть органи-

зации и технологии производства.

Средство борьбы с ними одно – **четкая нормативная база, в том числе и правила GMP.**

Компетентность (или некомпетентность?) руководителей предприятий – очень серьезная проблема. Именно руководитель принимает решение, выделяет средства и нацеливает коллектив на работу.

Не так давно на одной из конференций директор новой небольшой фирмы (банковский работник в прошлом) бойко докладывал, что «железки» – это ерунда, главное – уметь продвинуть продукцию на рынке, а все эти ИСО и GMP – ненужная дань, которую предприятие вынуждено платить. Он показал фотографию своего производства: у оператора, работающего с ламинарным шкафом, сантиметров на двадцать выглядывали рукава шерстяного свитера. Комментарии, как говорится, излишни. Это – доисторическая стадия понимания GMP и производства вообще.

Да, действительно, уметь продать продукцию – важное дело, ради которого предприниматель занялся им. Оно требует находчивости, энергии и своеобразного таланта. Но это – дело добровольное. Предпринимателя никто не принуждает выпускать лекарственные средства. А вот **организовать производство надлежащим образом** – его обязанность. Это то условие, которое предприниматель должен выполнить, если он хочет заниматься данным видом деятельности.

Общественные организации

Стране как воздух нужны инструменты, защищающие интересы добросовест-

ных производителей и потребителей и обеспечивающие движение экономики вперед. Такими организациями в сложившейся рыночной экономике являются общественные или иные объединения производителей, потребителей, специалистов и пр. Они создают обратную связь, влияют на решения органов власти с учетом их результатов. У нас никакого инструмента нет. Имеющиеся ассоциации производителей и потребителей, кроме лоббирования групповых интересов и рекламного звона, не дают ничего.

Обучение по GMP

АСИНКОМ первой еще в 1994 г. начала обучение специалистов правилам GMP и технике чистых помещений.

С тех пор у нас прошли подготовку более тысячи специалистов, в том числе более 150 человек – с выездом за рубеж.

В последние годы от обучающей организации стали требовать лицензии. Эта искусственная уловка привела к формализму и неучастию в преподавании ряда специалистов, не только знающих предмет, но и создающих нормативные документы по GMP.

Мы будем продолжать и развивать систему обучения, которое проводится в трех формах:

- на семинарах в Москве;
- на выездных семинарах по заказу предприятий (в этом случае обучение проводится на самом предприятии и число слушателей не ограничивается);
- за рубежом (выставки конференции, семинары, посещение предприятий).

Темы семинаров могут меняться по договоренности.

Программа семинара может корректироваться в рамках указанной темы.

ПРОГРАММА

семинара «Правила GMP. Техника чистых помещений. Задачи и опыт внедрения»

Понедельник

Лекция 1	Основы Правил GMP. Нормативные документы. ГОСТ Р 52249–2009 «Производство и контроль качества лекарственных средств». Структура правил GMP. Новое в правилах GMP. Системы обеспечения качества. ГОСТ Р 52537 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования». Правила GMP и стандарты ИСО. Анализ рисков. ГОСТ Р 52550 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация»
Лекция 2	Государственный контроль качества лекарственных средств. Инспектирование производств. Характерные проблемы и недостатки. Задачи и трудности при внедрении Правил GMP.
Лекция 3	Аттестация процессов очистки оборудования. Системы очистки (CIP) и стерилизации (SIP) на месте. Контроль биозагрязнений.

Вторник

Лекция 4	Основы технологии чистоты. Классификация чистых помещений по ГОСТ ИСО 14644-1 и Правилам GMP. Требования к чистым помещениям производств стерильных и нестерильных лекарственных средств. Изменения в требованиях GMP к производству стерильных лекарственных средств (приложение 1 к ГОСТ Р 52249). Принципы построения чистых помещений.
Лекция 5	Фильтры очистки воздуха. Системы вентиляции и кондиционирования. Изолирующие технологии. Поведение в чистых помещениях
Лекция 6	Проектирование производств. Состав проекта. Задание на проектирование и технические условия. Стадии разработки и согласование проектов. Концепция (принципиальные решения) проекта. Технологический раздел – основа проекта. Особенности производства субстанций в соответствии с требованиями GMP.
Лекция 7	Особенности производства твердых форм. ГОСТ Р 52896–2007 «Производство лекарственных средств. Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм». Практические примеры планировочных решений. Аттестация проектов. Типичные ошибки при проектировании.

Среда

Лекция 8	Аттестация (испытания) процессов и оборудования. Критические процессы оборудования. Аттестация стерилизаторов и оборудования для производства твердых форм. Аттестация аналитических методов и асептических процессов наполнения.
Лекция 9	Аттестация и текущий контроль чистых помещений. Счетчики частиц и другие приборы контроля параметров чистых помещений. Анализаторы общего органического углерода в воде
Лекция 10	Методы получения воды очищенной и воды для инъекций. Распределение и хранение воды.
Лекция 11	Конструкции чистых помещений. Отделочные работы. Монтаж чистых помещений. Протоколы чистоты.

Четверг

Лекция 12	Эксплуатация чистых помещений. Гигиена персонала. Одежда для чистых помещений. Порядок переодевания при входе в чистые помещения. Уборка чистых помещений.
Лекция 13	Обучение персонала. Подготовка к введению правил GMP. Программа оргтехмероприятий. Первоочередные задачи.
Лекция 14	Инспекции и аудит на соответствие GMP (опыт Европы и США). Типичные замечания. Контрольные вопросы. Вручение свидетельств

Занятия проводят А.Е. Федотов (док-р техн. наук президент АСИНКОМ, председатель ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты» и ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств», представитель России в международном техническом комитете ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды»), А.А. Трапкова (канд.

биол. наук зам. начальника отдела государственного контроля производства Управления государственного контроля в сфере обращения медицинской продукции и средств реабилитации инвалидов Росздравнадзора), В.Д. Якухина (главный технолог ООО «Инвар проект»), В.А. Капусняк (главный инженер проектов ООО «Инвар-проект»), В.Б. Смирнов (ведущий технолог ООО «Медиана-

фильтр), Д.А. Ларин (руководитель Испытательной лаборатории чистых помещений) и др.

О терминах по GMP

Проблема терминов обсуждалась ранее в журнале №1/2004. В виду ее важности вернемся к ней снова.

Английский текст Правил GMP содержит ряд терминов, вызывающих путаницу и не-

однозначное понимание, в том числе и в англоязычной среде.

Во избежание этой путаницы при подготовке русского текста Правил GMP и последующих стандартов мы сформировали ряд простых правил.

1. Термин должен иметь ясное и, по возможности, простое определение. Он должен восприниматься однозначно и не допускать двойного толкования.

2. Если термин состоит из нескольких слов, то каждое слово должно быть осмыслено.

3. Не допускается вкладывать в термин эмоциональный или интуитивный оттенок. Термин служит для работы, а не является лирическим атрибутом.

4. При наличии разных терминов на разные предметы, следует четко определять разницу между ними.

5. Если такой разницы нет, то термины являются синонимами. В этом случае в разделе «Термины и определения» стандарта первым указывается наиболее распространенный (рекомендуемый к использованию) термин, а вторым указывается синоним. Далее в тексте стандарта может использоваться только основной термин.

6. Если существует общепринятый в русском языке термин, аналогичный иностранному, то следует отдать предпочтение русскому термину.

7. При работе с переводами следует иметь в виду различие между традиционными особенностями английского и русского специальных текстов. Английский текст допускает элементы эмоциональности, «украшательства» и некоторой вольности в терминологии. В русском специальном тексте (а также немецком и шведском) используются четко определенные термины. Эта особенность была отмечена при работе в ИСО/ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды».

Например, англоязычными авторами в одном из стандартов использовались два различных термина: *check* и *test*. Делегацией Германии был задан вопрос: в чем разница между ними? Этот же вопрос возник и у нас при подготовке перевода стандарта, т. е. являются ли эти термины синонимами или между ними есть различие? Если это синонимы, то один из терминов нужно исключить, чтобы не вносить путаницу. Если между ними есть различие, то его нужно четко определить. Делегации США и Англии не смогли ответить на этот вопрос сразу. По этой теме было назначено специальное заседание в Чикаго. В результате было установлено, что различий между терминами *check* и *test* нет. Термин *check* был исключен и в тексте стандарта оставлен только термин *test*.

Приведенный пример иллюстрирует критическое и внимательное отношение членов международного технического комитета к разработке стандарта, учитывающее и перспективу его перевода на другие языки и последующую работу по стандарту. К сожалению, такой подход наблюдается далеко не всегда, тем более, что Россия не может влиять на подготовку стандартов и правил, действующих в Европейском Союзе.

8. Прямое использование английского термина, т. е. замена латинских букв кириллицей, при наличии идентичного термина, уже принятого в отечественной практике, наносит вред, поскольку создает иллюзию чего-то нового, в чем следует разбираться и выполнять, в то время как это новое отсутствует напрочь.

Много споров вызывает перевод самого основного термина – Good Manufacturing Practice. Что только не предлагается: «Хорошая производствен-

ная практика», «Надлежащая производственная практика», «Практика добросовестного производства» и пр.

Любое из этих названий вызывает у практического работника недоумение: а что, выдают нормативные документы, устанавливающие требования к «ненадлежащей и прочей практике»?

С таким же успехом можно было «перевести» на русский язык понятие «Good Manufacturing Practice», как «Гуд мэньюфакчуринг практис», точно также заменив английские буквы русскими, и всю его насаждать.

Куда лучше назвать документ именно тем, чем он является – «**Правилами производства лекарственных средств**». А налет рекламы и ненужной образности – не для серьезного технического термина.

В нашем восприятии утвержденный нормативный документ по определению устанавливает требования именно к «надлежащей» и прочей «добросовестной» практике для данного уровня развития техники.

Наибольшие споры при переводе Правил GMP и их трактовке вызывают термины: *qualification, validation, Validation Master Plan, Standard Operation Procedure (SOP)*.

Путаницу и вред принес неудачный, без понимания смысла, перевод английского слова *validation* как *валидация*. Русский специалист – человек открытый и доверчивый. Никто не заподозрил подвоха. У всех сразу же возникла иллюзия чего-то нового, загадочного и нам доселе неизвестного. Положение было вконец запутано тем, что причастная к этому «наука» сама ничего не понимая, всю напускала туман.

Пришлось разбираться. Оказалось, что валидация – это

та же самая аттестация, испытания, знакомые каждому инженеру. А «валидационный мастер-план» – это всего лишь программа испытаний.

Это надоело. Мы начали критически относиться к тому, кто и что нам преподает и привозит.

Учитывая все это в ГОСТ Р 52249–2009 термин *валидация* исключен. Вместо него используются термины *аттестация* и *испытания*. Например, аттестация методики, испытания оборудования и др.

Ранее, при подготовке ГОСТ Р 52550–2006 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация» было принято решение исключить бессмысленный термин «СОП» (SOP) и вернуться к русским идентичным терминам *инструкция* и *методика*. Например, инструкция по техническому обслуживанию, ме-

тодика испытаний и др. Таким образом, наконец, осуществлен перевод на русский язык английского термина «SOP».

Основные стандарты по GMP

К настоящему времени АСИНКОМ подготовлено около 50 стандартов, относящихся к правилам GMP и технике чистых помещений. Полный перечень их дан на сайте АСИНКОМ

www.asincom.info

www.asincom-group.ru

Наиболее важными стандартами являются:

– ГОСТ Р 52249–2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»;

– ГОСТ Р 52537–2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования»;

– ГОСТ Р 52550–2006 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация»;

– ГОСТ Р ИСО 13408-1–2000 «Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования»;

– ГОСТ ИСО 14644-1–2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха»;

– ГОСТ Р ИСО 14644-3–2007 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний»;

– ГОСТ Р ИСО 14644-5–2005 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 5. Эксплуатация».

Подробным руководством по технологии чистоты является книга «Чистые помещения» под ред. А.Е. Федотова.



ТЕХНОФИЛЬТР

ТЕХНОЛОГИИ ФИЛЬТРАЦИИ



НПП Технофильтр – ведущий российский производитель систем фильтрации для фармацевтических и биотехнологических процессов. 20-летний опыт в области разработки и производства микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов на их основе.

ОСНОВНЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ

Предварительная, осветляющая и стерилизующая фильтрация:

- растворов для парентерального питания больших и малых объемов;
- офтальмологических и спиртовых растворов;
- препаратов крови, культуральных и бактериальных сред;
- витаминных и галеновых препаратов;
- удаление вирусов и пирогенов из водных растворов;
- стерильная фильтрация воды, воздуха и других газов;
- фильтры «дыхания» емкостей;
- тонкая очистка пара.

Широкий ассортимент мембранных дисков, капсул, патронных мембранных, глубинных и сорбционных фильтров-картриджей на основе:

- полиамида;
- полиэфирсульфона;
- фторопласта-42, фторопласта-4;
- ацетата целлюлозы;
- полипропилена;
- стекловолкна;
- целлюлозы;
- нержавеющей сетки;
- активированных углей.

Корпусное оборудование (фильтродержатели и установки) из нержавеющей стали марки AISI 316L

СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА СЕРТИФИЦИРОВАНА. ГОСТ Р ИСО 9001-2001 (ISO 9001:2000)

Россия, Владимир, ул. Б. Нижегородская, 77 | Тел./факс: (4922) 23-48-47, 42-00-73
E-mail: technofilter@mail.ru | <http://www.technofilter.ru>

Приложение 20 «Анализ риска для качества» («Quality Risk Management») к правилам GMP ЕС

Решением ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств» это приложение не включено в ГОСТ Р 52249–2009 и не является нормативным документом, а содержит общую информацию.

Руководством для практической работы является раздел 11 «Анализ риска в критических точках» ГОСТ Р 52537–2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования», который публикуем в этом номере (см. стр. 20)

Содержание

Предисловие и область применения

1. Введение
2. Область применения
3. Принципы анализа рисков
4. Основное содержание процесса анализа рисков
 - 4.1. Ответственность
 - 4.2. Начало работы по анализу рисков
 - 4.3. Изучение рисков
 - 4.4. Меры по предупреждению рисков
 - 4.5. Связь в процессе анализа рисков
 - 4.6. Рассмотрение данных о риске
5. Методы анализа риска
6. Интеграция методов анализа рисков в промышленность и систему надзора
 7. Определения
 8. Библиография

Приложение 1. Методы анализа рисков.
 Приложение 2. Области применения методов анализа рисков.

Предисловие и область применения

Приложение 20 к новому изданию правил GMP соответствует Руководству ICH Q9 по анализу рисков для качества продукции (Quality Risk Management). Оно содержит системный подход к анализу рисков в плане обеспечения качества в соответствии с правилами GMP и другими требованиями к качеству. Оно дает принципы с различными вариантами для работы с процессами, методами и средствами, которые могут использоваться при анализе рисков для качества.

Для обеспечения единства были пересмотрены раздел 1 по системе обеспечения качества (часть I данного стандарта) и включены в него методы анализа рисков в рамках системы обеспечения качества. Аналогичный пересмотр планируется выполнить и для раздела II настоящего стандарта.

С пересмотром разделов по обеспечению качества в частях I и II правил GMP анализ рисков становится составной частью системы качества производителя. Приложение 20 не устанавливает новых нормативных требований. Оно дает свод методов анализа рисков, получивших международное при-

знание, и средств с возможными сферами применения по усмотрению производителя.

Первоначально Руководство ICH Q9 было разработано для анализа рисков в применении к лекарственным средствам, предназначенных для использования человеком. С введением приложения 20 методы и средства анализов рисков получили распространение для ветеринарии.

Правила GMP в первую очередь устанавливают требования для производителей. Руководство ICH Q9 связано с другими руководствами по качеству и включает специальные разделы для надзорных органов. Руководство ICH Q9, с целью обеспечения взаимосвязи и целостности, полностью включено в приложение 20 к правилам GMP.

Дальнейшее рассмотрение нормативных аспектов, например, при пересмотре документа «Разработка инструкции Сообщества по проведению инспекций и обмена информацией» (Competition of Community procedures on Inspections and Exchange of Information) и содержащихся в некоторых руководствах по качеству, которые опубликованы ЕМЕА, будет выполняться шаг за шагом.

1. Введение

Принципы анализа рисков успешно используются во многих областях бизнеса и работе правительственных организаций, включая финансы, страхование, профессиональную безопасность, обеспечение здоровья, безопасность в фармацевтике, а также органами надзора в этих областях. Несмотря на то, что есть некоторые примеры использования методов анализа рисков в фармацевтической промышленности, они носят ограниченный характер и охватывают все средства, относящиеся к анализу рисков. Более того, в фармацевтической промышленности большую роль играют системы качества и становится очевидным, что анализ рисков является важным элементом эффективности системы качества.

Под риском понимается комбинация вероятности ущерба и тяжести этого ущерба. Однако достичь понимания о применении анализа риска между различными участвующими сторонами трудно, поскольку каждая сторона может иметь свое понимание потенциального ущерба, приписывать раз-

личную вероятность и тяжесть различным видам ущерба.

Несмотря на то, что к лекарственным средствам имеют отношение различные стороны, включая потребителей, врачей, представителей власти и промышленности, важнейшим фактором является защита потребителя путем снижения риска для качества.

В производстве и применении лекарственных средств и их компонентов всегда присутствует некоторая степень риска. Риск для качества продукции является лишь одной из составляющих общего риска. Важно понимать, что качество продукции должно обеспечиваться в течение всего цикла жизни продукции так, чтобы основные свойства лекарственного средства оставались теми же, что были при клинических испытаниях. Эффективное применение метода анализа рисков может обеспечить высокое качество лекарственного средства, потребляемого пациентом, за счет предупредительных мер по обнаружению и устранению потенциальной угрозы для качества при разработке и производстве. Более того, использование методов анализа рисков позволяет принимать лучшие и обоснованные решения, может дать надзорным органам более веские основания о способности предприятия справиться с потенциальными рисками и может снизить вероятность пропуска упущений надзорным органом с учетом продолжительности и серьезности этих упущений.

Настоящий документ дает систематизированный подход к анализу риска для качества. Он является отправным документом, независимым от других документов ИСН по качеству, но поддерживающих стандарты и правила для фармацевтической промышленности или надзорных органов. Он дает специализированное руководство по принципам и средствам анализа риска для качества, которые могут способствовать принятию более эффективных и последовательных решений как для надзорных органов, так и для промышленности в отношении субстанций и готовых лекарственных средств в течение их цикла жизни. Оно не вносит нового в существующие требования, устанавливаемые надзорными органами.

Использование формальных методов анализа рисков (общепринятых методов и/или внутренних инструкций) не всегда целесообразно и не всегда необходимо. Допускается использовать неформальные методы на основе эмпирических методов или внутренних инструкций. Применение методов анализа рисков может облегчить выполнение, но не снимает обязанности производителя соответствовать нормативным требованиям и не заменяет необходимого взаимодействия между производителем и надзорными органами.

2. Область применения

Настоящее руководство устанавливает принципы и дает примеры использования методов анализа рисков в применении к различным этапам обеспечения качества лекарственных средств. К этим этапам относятся разработка, производство, распределение (поставка), инспектирование и внесение изменений в процессы на протяжении всего жизненного цикла производства субстанций, готовых лекарственных средств, продуктов биологического и биотехнологического происхождения, включая использование сырья, растворителей, наполнителей, упаковочных материалов и материалов для маркировки.

3. Принципы анализа рисков

Существует два основных принципа анализа рисков:

- оценка риска для качества должна основываться на научном подходе и направлена на защиту потребителя;
- объем работы и подробность документального оформления при анализе рисков должны определяться степенью риска.

4. Основное содержание процесса анализа рисков

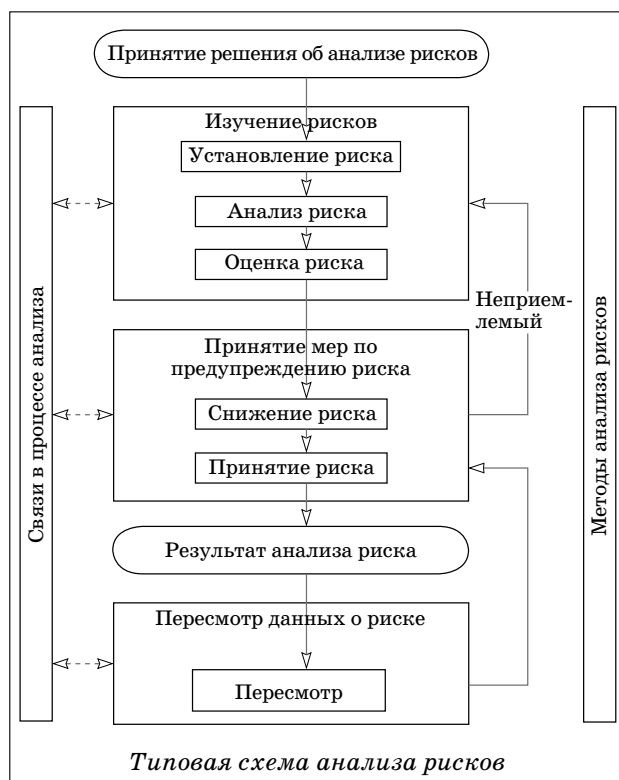
Анализ рисков является систематизированным процессом оценки, контроля, установления связей и пересмотров, связанных с риском для качества лекарственного средства в течение всего жизненного цикла (см. рисунок). Могут использоваться и другие схемы. Значение каждого элемента схемы может отличаться для разных случаев, но каждый из них должен рассматриваться в той степени, которая определяется спецификой конкретного риска.

На схеме не показаны точки принятия решений, поскольку решение может быть принято в любой точке процесса. Решениями могут быть: возврат к предыдущему шагу и поиск новой информации, корректировка схемы анализа риска и даже завершение анализа риска, основываясь на полученных данных.

4.1. Ответственность

Анализ рисков, как правило, но не всегда, проводится группой специалистов различного профиля (например, службы качества, развития предприятия, производства, сбыта, маркетинга, инженерных, юридических служб, подразделений статистики и клинических испытаний) в дополнение лицам, имеющим подготовку в области анализа риска.

Лица, принимающие решения, должны:



«Неприемлемый» – относится не только к нормативным или правовым требованиям, но также означает повторное проведение анализа рисков

- нести ответственность за координацию работы по анализу рисков различными подразделениями предприятия;
- обеспечить правильную постановку задачи анализа рисков, организовать работы по ее решению и привлечению необходимых ресурсов.

4.2. Начало работы по анализу рисков

Анализ риска включает в себя систематизированный процесс координации, облегчение и улучшение принятия решений в отношении рисков. Возможные действия при подготовке работы по анализу рисков включает следующее:

- формирование проблемы и/или вопросов, предположений, связанных с рисками;
- сбор исходных данных и/или данных о потенциальной опасности, ущербе или воздействии на здоровье человека, связанного с риском;
- назначение руководителя группы и привлечение необходимых ресурсов;
- установление сроков выполнения работы, лиц, которым должны быть представлены ее результаты и уровень лиц, принимающих решение в отношении анализа рисков.

4.3. Изучение рисков

Изучение рисков включает в себя установление опасностей, анализ и оценку рисков, связанных с этими опасностями (см. ниже). Изучение риска начинается с ясного описания проблемы или вопро-

сов, связанных с риском. На основе этого определяется метод анализа риска (см. пример в разделе 5) и необходимая информация.

Для ясного определения рисков полезно ответить на три основных вопроса:

1. Что может действовать неправильно (выйти за допустимые пределы)?
2. Какова вероятность этого?
3. Каковы последствия (тяжесть) этого?

Установление риска является процессом анализа информации по определению опасности, относящейся к данному риску или описание проблемы. Указанная информация может включать предшествующие данные, теоретический анализ, мнения и данные об участии различных сторон. Установление риска отвечает на вопрос: что может действовать неправильно, включая обозначение возможных последствий.

Анализ риска является исследованием, связанным с определенными опасностями. Он состоит в количественной и качественной оценке вероятности ущерба и его тяжести. Некоторые методы анализа рисков учитывают возможность определения опасности.

Оценка риска состоит в сравнении полученных данных о риске с критериями риска. При оценке риска учитывается обоснованность ответов на все три вышеуказанных вопроса.

При выполнении анализа рисков важным условием является достоверность полученных данных. Четкое обозначение допущений и факторов неопределенности повышает достоверность анализа и/или позволяет оценить ее пределы. Неопределенность вызывается неполной информацией о процессе и его изменениях (предвиденных и непредвиденных). К типичным причинам неопределенности относятся недостаток информации, отсутствие научных работ, неполное понимание процесса, причин опасности (например, нарушений в процессе, причин нестабильности) и возможности формулирования проблемы.

Результатом изучения рисков является его количественная оценка или качественное описание риска. Количественная оценка риска выражается вероятностью риска. Вместо этой оценки может быть дано качественное определение «высокий», «средний» или «низкий», сопровождающееся возможно более подробным описанием. Иногда дается цифровое ранжирование риска, при количественной оценке вероятность определенного последствия с учетом влияющих на риск факторов. Таким образом, количественная оценка риска полезна для одного конкретного последствия в определенное время. Существуют также методы относительной оценки риска, в которых сочетается несколько степеней ущерба и их вероятностей в итоговой оценке риска. На промежу-

точных этапах цифрового ранжирования может использоваться количественная оценка риска.

4.4. Мера по предупреждению риска

Меры по предупреждению риска включает в себя принятие решения о снижении и/или принятия данного значения риска. Целью предупреждения риска является его снижение до допустимого уровня. Затраты, связанные с принятием мер, должны быть пропорциональны степени риска. Лица, принимающие решения, могут использовать различные методы, включая анализ «полезный эффект – затраты», для понимания целесообразных мер по предупреждению риска.

При принятии мер по предупреждению риска следует ответить на вопросы:

- Выходит ли риск за допустимые пределы?
- Что может быть сделано для снижения или устранения риска?
 - Каков приемлемый баланс между полезным эффектом, затратами и требуемыми ресурсами?
 - Не появляются ли новые риски в результате принятия мер по уже установленным рискам?

Снижение риска направлено на уменьшение или устранение риска для качества, если он превышает заданные (допустимые) пределы. Снижение риска может включать действия по уменьшению тяжести и вероятности ущерба. Действия по улучшению определения опасностей и рисков для качества. Принятие мер по снижению риска может привести к появлению новых рисков или увеличить значимость других существующих рисков. Целесообразно рассматривать работу по оценке рисков таким образом, чтобы обнаружить и оценить любые возможные изменения в отношении рисков после принятия мер по снижению риска.

Допущением риска является решение о допустимости риска. Принятие риска может быть решением о принятии остаточного риска или решением, в котором указано, что остаточный риск не задан. Для некоторых видов ущерба, даже лучшие методы анализа и предупреждения рисков могут не устранить риск полностью. В этих случаях следует признать, что были использованы соответствующие методы анализа рисков и риск для качества уменьшен до заданного (допустимого) уровня. Данный уровень зависит от многих факторов и должен устанавливаться исходя из конкретных обстоятельств.

4.5. Связи в процессе анализа рисков

Связи в процессе анализа рисков состоит в обмене информацией между лицами, принимающими решения и другими участниками работы. Стороны, которые могут участвовать в этом, показаны на схеме (см. стр. 13) стрелками с пунктиром. Связь устанавливается между причастными сторо-

нами, например, между надзорными органами и производителем, производителем и потребителем, внутри предприятия и пр. Передаваемая информация может относиться к существованию, природе, форме, вероятности, тяжести, приемлемости, мерам по предупреждению, устранению, обнаружению рисков или другим факторам. Необязательно устанавливать для каждого случая риска. Связи по принятию решений между промышленностью и надзорными органами может осуществляться в установленном действующими документами порядке.

4.6. Рассмотрение данных о риске

Анализ рисков должен стать отправной точкой в процессе обеспечения качества. Следует ввести порядок рассмотрения или контроля событий.

Результаты анализа рисков следует рассматривать, чтобы учесть новые данные науки и практики. После начала процесса анализа рисков, его следует применять для случаев, которые могут оказать влияние на решения по анализу рисков для качества, независимо от того, являются ли эти решения плановыми (например, результаты анализа продукции, инспекции, аудитов, контроля измерений) или незапланированными (например, обнаружение причины при исследовании отклонений, отзывы продукции). Периодичность рассмотрения зависит от степени риска, с учетом его допустимости (п. 4.4).

5. Методы анализа риска

Анализ рисков для качества дает научную и практическую поддержку при принятии решений. Он дает документально оформленные, прозрачные и воспроизводимые методы для выполнения процесса анализа рисков, основываясь на имеющихся знаниях об оценке вероятности, тяжести и в отдельных случаях возможности обнаружения риска.

Оценка риска для качества выполнялась обычно различными неформальными методами (эмпирическими и/или по внутризаводским инструкциям), основываясь, например, на наблюдениях, анализе тенденций или другой информации. Некоторые подходы по-прежнему позволяют получить полезную информацию на основе анализа рекламаций, дефектов качества, отклонений и наличия средств.

В дополнение к этому в фармацевтической промышленности и в надзорных органах могут использоваться известные методы анализа рисков и инструкции предприятий.

Приводим неполный список этих методов (см. приложение А и раздел 8):

- Основные методы анализа рисков (диаграммы потоков, контрольные листы и пр.).

- Анализ вида и влияния отказов (Failure Mode Effects analysis – FMEA).
- Анализа вида, влияния и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA).
- Анализ дерева отказов (Fault Tree Analysis – FTA).
- Анализ опасностей в критических контрольных точках (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP).
- Анализ опасностей для эксплуатации (Hazard Operability Analysis – HAZOP).
- Предварительный анализ опасности (Preliminary Hazard Analysis – PHA).
- Ранжирование и отсеивание рисков (Risk ranking and filtering).
- Вспомогательные статистические методы (Supporting statistical tools).

Эти методы могут использоваться в специальных областях, относящихся к качеству субстанций и готовых лекарственных средств. В сочетании с ними могут использоваться методы анализа рисков и вспомогательные статистические методы (например, оценка вероятности риска). Это обеспечивает гибкость, способствующую применению методов анализа рисков.

Анализ рисков должен выполняться тщательно, в документальной форме, находиться на современном уровне знаний и соответствовать сложности и/или критичности рассматриваемой проблемы.

6. Интеграция методов анализа рисков в промышленность и систему надзора

Анализ риска для качества, будучи введенным в систему обеспечения качества, способствует принятию практических и обоснованных решений (приложение II). Как было подчеркнуто во введении, применение методов анализа рисков не снижает обязательств предприятий выполнять установленные требования. Однако эффективное применение методов анализа рисков может способствовать принятию более обоснованных решений, обеспечить надзорные органы большей уверенностью в способности предприятия справиться с потенциальными рисками и может влиять на объем и уровень незамеченных надзорным органом упущений. В дополнение к этому анализ рисков позволяет лучше использовать ресурсы всех сторон.

Обучение работников предприятий и надзорных органов методам анализа рисков позволяет лучше понять процесс принятия решений и закладывает уверенность в результатах работы по анализу рисков.

Методы анализа риска должны быть включены в существующую практику и документы. В прило-

жении II приведены примеры использования методов анализа рисков в производстве лекарственных средств. Эти примеры даны только для иллюстрации и не являются исчерпывающими или к чему-то обязывающими, они не вводят новых требований по сравнению с существующими нормативными документами.

Примеры для предприятий и надзорных органов (приложение II):

- обеспечение качества.

Примеры для работы предприятий (приложение II):

- развитие;
- помещения, оборудование и технологические среды;
- обращение с материалами;
- производство;
- контрольные лаборатории и контроль стабильности;
- упаковка и маркировка.

Примеры для надзорных органов (приложение II):

- инспектирование и оценка деятельности.

До тех пор, пока деятельность надзорных органов будет носить региональный характер, единое понимание и применение методов анализа рисков может способствовать взаимному доверию и принятию согласованных решений различными органами для одних и тех же исходной информации. Это сотрудничество может иметь важное значение для формирования политики и руководств, которые объединяют и поддерживают деятельность по анализу рисков.

7. Определения

Лицо, принимающее решение (Decision maker): лицо, компетентное и имеющее право принятия соответствующих и своевременных решений в отношении анализа рисков.

Выявляемость (Detectability): способность к обнаружению опасности.

Ущерб (Harm): нанесение вреда здоровью, в том числе из-за утраты лекарственным средством своих свойств или отсутствия лекарственного средства в наличии.

Опасность (Hazard): потенциальный источник ущерба (руководство ИСО/МЭК 51).

Жизненный цикл продукта (Product Lifecycle): все этапы жизни продукта от начала разработки, включая поставку на рынок, до прекращения существования продукта.

Качество (Quality): степень соответствия свойств продукта, системы или процесса заданным требованиям.

Анализ риска для качества (Quality risk management): систематизированный процесс оценки, принятия мер, связи и пересмотра в отноше-

нии качества лекарственного средства в течение его жизненного цикла.

Система обеспечения качества (Quality system): совокупность всех факторов, обеспечивающих реализацию политики в области качества и направленных на соответствие требованиям качества.

Требования (Requirements): ясные и полные потребности или ожидания потребителей или лиц, представляющих их интересы (например, медицинских работников, служащих надзорных органов или законодателей). В данном документе термин «требования» относится не только к требованиям закона, правовых или нормативных документов, но и указанные выше потребности или ожидания.

Риск (Risk): комбинация вероятности нанесения вреда и тяжести этого вреда (Руководство ИСО/МЭК 51).

Допущение риска (Risk acceptance): решение о допустимости риска (Руководство ИСО/МЭК 73).

Анализ риска (Risk analysis): оценка риска, связанная с данной опасностью.

Оценка риска (Risk assessment): систематизированный процесс сбора информации для принятия решения в ходе анализа риска. Он включает в себя установление опасностей, анализ и оценку рисков, связанных этими опасностями.

Связь в процессе анализа рисков (Risk communication): обмен информацией о риске и анализе риска между лицом, принимающим решение и другими сторонами.

Принятие мер по предупреждению риска (Risk control): действия, направленные на реализацию решений по результатам анализа риска.

Оценка риска (Risk evaluation): сравнение полученных данных о риске с заданными критериями риска, используя количественные или качественные методы определения значимости риска.

Установление риска (Risk identification): систематическое проведение анализа информации с целью обнаружения потенциальных источников ущерба (опасности) для данного вида риска или проблемы.

Работа в области рисков (Risk management): систематическое применение принципов обеспечения качества, инструкций и руководств для оценки, принятия мер, связи и пересмотра данных о риске.

Снижение риска (Risk reduction): действия, направленные на снижение вероятности наступления ущерба и тяжести этого ущерба.

Пересмотр данных о риске (Risk review): пересмотр или контроль результатов работы в области рисков с учетом новых разработок (если они есть) и опыта в области анализа риска.

Тяжесть (Severity): мера возможных последствий опасностей.

Сторона (Stakeholder): лицо, группа лиц или организация, которые могут влиять на риск, или быть подвержены влиянию его последствий. Лица, принимающие решения также могут являться сторонами. Для целей настоящего руководства первичными сторонами являются потребители, медицинские работники, надзорные органы и предприятия.

Тенденция (Trend): статистический термин, относящийся к направлению и интенсивности изменений переменных величин.

8. Библиография

1. ICH Q8 Pharmaceutical development
2. ISO/IEC Guide 73:2002 – Risk Management – Vocabulary – Guidelines for use in Standards
3. ISO/IEC Guide 51:1999 – Safety Aspects – Guide-line for the inclusions in standards
4. Process Mapping by the American Productivity & Quality Center 2002, ISBN 1928593739
5. IEC 61025 – Fault Tree Analysis (FTA)
6. IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability – Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)
7. Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2nd Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983
8. Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102
9. The Basis of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michel R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209
10. WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) methodology to pharmaceuticals
11. IEC 61882 – Hazard Operability Analysis (HAZOP)
12. ISO 14971:2000 – Application of Risk Management to Medical Devices
13. ISO 7870:1993 – Control Charts
14. ISO 7871:1997 – Cumulative Sum Charts
15. ISO 7966:1993 – Acceptance Control Charts
16. ISO 8258:1991 – Shewhart Control Charts
17. What is *Total Quality Control?*; *The Japanese Way*, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu, 1985, ISBN 0139524339).

Приложение I. Методы анализа рисков

Данное приложение дает общий обзор и ссылки на некоторые методы, которые могут использоваться при анализе рисков предприятиями и надзорными органами. Использование ссылок позволяет получить более подробную информацию о рассматриваемых методах. Приводимые методы не

являются исчерпывающими. Важно иметь в виду, что ни один метод или набор методов не является универсальным для анализа рисков.

I.1. Основные методы анализа рисков

К простым методам, обычно используемым систематизации данных, структурирования работы и облегчения принятия решений являются:

- диаграммы потоков;
- контрольные листы;
- карты процесса;
- диаграммы причин следствий, называемых

также диаграммами Исикава или «рыбья кость».

I.2. Анализ вида и влияния отказов (FMEA)

Метод анализа вида и влияния отказов (FMEA, IEC 60812) служит для оценки возможных причин отказов в процессах и их вероятного влияния на результат работы и/или продукт. После того, как установлен вид отказа, снижение риска может использоваться для устранения, ограничения, уменьшения или другого принятия мер в отношении отказов. FMEA основывается на знании продукта и процесса. FMEA дает методику разделения сложного процесса на приемлемые для анализа части. Он является эффективным средством для получения итоговой информации о существенных характеристиках отказов, причин этих отказов и возможных последствиях этих отказов.

Возможные области применения

FMEA может использоваться для установления градации рисков и контроля эффективности действий по их снижению.

FMEA может применяться к оборудованию и помещениям, анализу производственных операций и их влиянию на продукт или процесс. Он устанавливает элементы и операции внутри системы, которые делают ее уязвимой. Результаты FMEA могут использоваться в качестве основы для проектирования (конструирования), дальнейшего анализа или использоваться при дальнейшем развитии.

I.3. Анализ вида, влияния и критичности отказов

Область применения FMEA может расширена и включать изучение степени тяжести последствий отказов, вероятности их появления и возможности обнаружения. Метод, сочетающий эти особенности, называется методом анализа характера, влияния и критичности отказов (FMESA, IEC 60812). Для выполнения такого анализа необходимы спецификации (технические условия, технологический регламент) на продукт или процесс. FMESA позволяет определить точки, в которых требуется проведение предупредительных действий с целью сведения рисков к минимуму.

Возможные области применения

Применение FMESA в производстве лекарственных средств должно, главным образом, распро-

страняться на отказы и риски, связанные с технологическими процессами, но это не ограничивает область применения этого метода. Результатом использования FMESA является присвоение количественного показателя (веса коэффициента) для каждого вида отказов, что позволяет ранжировать виды отказы с учетом их относительного риска.

I.4. Анализ дерева отказов

Метод анализа дерева отказов (FTA, IEC 61025) рассматривает отказы в работе продукта или процесса. Этот метод рассматривает отдельные отказы, но может использоваться и при сочетании многих причин отказов путем построения причинных цепей. Результаты анализа представляются наглядно в форме дерева видов отказов. На каждом уровне дерева дается описание видов отказов с использованием логических символов (и, или и пр.). FTA основывается на понимании процесса экспертами для установления причин отказов.

Возможные области применения

Метод FTA может использоваться для построения пути, ведущего к изначальной причине отказа. Он может использоваться для расследования рекламаций и отклонений для полного понимания их изначальной причины и обеспечения уверенности в том, что принимаемые меры полностью устранят эту причину и не приведут к другим последствиям (т. е. решение одной проблемы не приведет к появлению новой). FTA является эффективным методом оценки влияния множественных факторов. К результатам работы по FTA относится и наглядное представление причин отказов. Оно полезно как для оценки рисков, так и для разработки программы контроля.

I.5. Анализ опасностей в критических контрольных точках

Метод анализа опасностей в критических контрольных точках (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP) является систематизированным, направленным на предупреждение рисков методом для обеспечения качества, надежности и безопасности продукта (WHO Technical Report series № 908, 2003, Annex 7). Он является структурированным подходом, который использует принципы науки и техники для анализа, оценки, предупреждения и принятия мер в отношении риска или отрицательных последствий опасностей, вызванных проектом (конструкцией), разработкой, производством и использованием продукта.

Применение HACCP включает в себя следующие семь этапов:

- 1) выполнение анализа опасностей и определение предупредительных мер для каждой операции процесса;
- 2) определение критических контрольных точек;
- 3) установление критических пределов;

4) установление системы контроля в критических контрольных точках;

5) определение корректирующих действий, которые следует предпринять, когда система контроля показывает, что параметры в критической точке вышли за установленные пределы;

6) введение системы, которая подтверждает эффективность работы по НАССР;

7) создание системы ведения документации.

Возможные области применения

Метод НАССР следует использовать анализа и принятия мер в отношении рисков, связанных с физической, химической или биологической опасностью включая микробное загрязнение. Этот метод наиболее эффективен, когда есть достаточно подробные данные о продукте или процессе, чтобы определить критические контрольные точки. Результатом анализа является информация о рисках, которая не только позволяет контролировать критические точки в процессе производства, но и на других этапах жизненного цикла.

1.6. Анализ опасностей для эксплуатации

Метод анализа опасностей для эксплуатации (Hazard Operability Analysis – HAZOP, IEC 61882) основан на предположении, что риском вызывается отклонениями от проекта (конструкции) или правил эксплуатации. Он является систематизированным методом мозгового штурма для установления опасностей с использованием ключевых слов (например: нет, более, иные чем, часть чего-то и пр.) в применении к определенным параметрам (например, загрязнение, температура) для облегчения установления потенциальных отклонений от нормальной эксплуатации или проекта (конструкции). Для работы по этому методу во многих случаях привлекаются группы специалистов, имеющие опыт в разработке процессов или продукции и их применении.

Возможные области применения

Метод HAZOP может применяться для производственных процессов, включая использование продукции и материалов, получаемых из внешних источников, а также поставщиков, оборудования и помещений, используемых для производства субстанций и готовых лекарственных средств. Он также использовался, в основном, в фармацевтической промышленности для оценки безопасности процессов. Так же и для НАССР, результатом работы по HAZOP является перечень критических операций для анализа рисков. Это позволяет организовать регулярный контроль в критических контрольных точках производственного процесса.

1.7. Предварительный анализ опасности

Метод предварительного анализа опасности (Preliminary Hazard Analysis – PHA) основан на использовании предшествующего опыта или инфор-

мации об опасности или при невозможности установить будущую опасность, опасные ситуации и события, которые могут привести к ущербу или невозможности дать оценку их вероятности для данного вида деятельности, помещений, оборудования, продукта или системы.

Метод состоит в:

1) установлении существования риска,

2) количественной оценке возможного ущерба здоровью,

3) относительного ранжирования опасности, используя комбинацию тяжести и вероятности нанесения ущерба,

4) определение возможных способов устранения риска.

Возможные области применения

Метод PHA может применяться для систем и выделения приоритетов по опасностям, когда отсутствует возможность использования более информативных методов. Он может использоваться для оценки проекта помещений, конструкции оборудования и построения процессов, а так же для оценки видов опасностей исходя из характера производства, вида продукции и конкретных данных о продукте. Как правило, метод PHA применяется на ранних стадиях разработки проекта, когда подробная информация о проекте или технологических операциях отсутствует, т. е. метод дает предварительную проработку перед проведением дальнейших исследований. Как правило, опасности, обнаруженные с помощью метода PHA анализируются в дальнейшем другими методами, том числе рассмотренными ранее в настоящем приложении.

1.8. Ранжирование и отсеивание рисков

Метод ранжирования и отсеивания рисков (Risk ranking and filtering) используется для сравнения группирования рисков по их значимости (ранжирования). Ранжирование рисков для сложной системы требует, как правило, анализа многих количественных и качественных факторов для каждого вида риска. Метод разделяет основной вопрос анализа рисков на столько элементов, сколько требуется для учета всех факторов, влияющих на риск. Эти факторы группируются в единую относительную последовательность рисков, которая может использоваться для ранжирования. «Фильтры» в виде весовых коэффициентов или усеченных последовательностей, могут использоваться для группирования или ранжирования рисков с целью проведения анализа или принятия решений.

Возможные области применения

Ранжирование рисков и их отсеивание при планировании проведения инспекций (аудита) производств надзорными органами или предприятиями. Методы ранжирования рисков дают наибольший эффект, когда полученная совокупность рисков и тре-

бующих учета факторов характеризуется разнообразием и трудностью анализа с использованием одного метода. Ранжирование рисков целесообразно, когда требуется как количественную, так и качественную характеристику рисков в рамках одной работы.

I.9. Вспомогательные статистические методы

Вспомогательные статистические методы (Supporting statistical tools) способствуют принятию решений в отношении рисков для качества. Они позволяют более эффективно выполнять оценку данных, значимости данных и более надежно принимать решения. Перечень наиболее часто применяемых статистических методов в фармацевтической промышленности включает в себя:

I. Контрольные карты, например:

- приемлемости (ИСО 7966);
- со средними арифметическими значениями и пределами предупреждения (ИСО 7873);
- кумулятивные (ИСО 7871);
- контрольные карты Шухарта (ИСО 8258);
- скользящие средние, которым придается определенный вес.

II. Планирование эксперимента

III. Гистограммы

IV. Диаграммы Парето

V. Анализ характеристик процесса

Приложение II. Области применения методов анализа рисков

Данное приложение предназначено для ориентации работников промышленности и надзорных органов в выборе методов анализа рисков. Следует иметь в виду, что выбор метода полностью определяется конкретной задачей.

Приведенные примеры служат только для целей иллюстрации и служат только для информирования потенциальных пользователей.

II.1. Анализ рисков как часть системы обеспечения качества

Анализ рисков может использоваться в следующих случаях:

Документация:

- при пересмотре текущей документации и работе с нормативными документами;
- при определении предмета и содержания инструкций, руководств и пр.

Обучение и повышение квалификации:

- для оценки соответствия первоначального и повторного обучения образованию, опыту и практических навыков персонала, а также для периодической оценки обучения, в том числе его эффективности;

- для оценки способности персонала (его подготовки, опыта, квалификации и физических качеств) надежно выполнять порученную работу и не допускать отрицательного влияния на качество продукта.

Дефекты качества:

- для создания основы обнаружения и оценки влияния на качество различных дефектов, тенденций, отклонений, исследований, выхода параметров за пределы спецификаций, анализа рекламаций;
- для формирования связей по анализу рисков и разработки мер в отношении существенных дефектов продукции, контактов с надзорными органами и пр.

Проведение инспекций и аудитов

Для определения периодичности и объема аудитов (внешних и внутренних) следует учесть:

- действующие нормативные и правовые документы;
- общие данные о соответствии предприятия или производства установленным требованиям и историю предприятия;
- эффективность работы по анализу рисков;
- сложность производства;
- сложность технологических процессов;
- сложность продукции и ее терапевтической эффективности;
- число и тяжесть дефектов качества;
- результаты предыдущих инспекций/аудитов;
- основные изменения в здании, оборудовании, процессах, ключевом персонале;
- опыт производства продукта (например, частота выпуска серий продукта, их размер, число серий);
- результаты испытаний, проводимых аккредитованными контрольными лабораториями.

Периодический анализ:

- для выбора, оценки и интерпретации результатов изучения тенденций при анализе качества продукта;

- для интерпретации данных контроля, например, для определения необходимости проведения повторной аттестации (валидации) или внесения изменений в методы отбора проб.

Планирование изменений и контроль изменений:

- для планирования изменений на основе информации, полученной в ходе производства и развития фармации;

- для оценки влияния изменений на готовый продукт;

- для оценки влияния изменений в помещениях, оборудовании, материалах, производственном процессе и внедрении новой техники;

- для определения действий, предшествующих внесению изменений, например, дополнительные испытания, повторная аттестация или взаимодействие с надзорными органами.

Непрерывное совершенствование

- Заключается в непрерывном совершенствовании процессов в течение жизненного цикла продукта.

II.2. Анализ рисков как часть работы надзорных органов

Анализ рисков может использоваться в следующих случаях.

Инспектирование и оценка соответствия:

- для определения необходимых ресурсов, например, при планировании инспекций, их периодичности и объема (см. раздел «Аудит» в приложении II.1;
- для оценки значимости, например, дефектов качества, возможных отзывов продукции и обнаруженных при проведении инспекции недостатков;
- для принятия решений по результатам проведения инспекции;
- для оценки данных, представляемых предприятиями, включая данные о развитии;
- для оценки влияния предложенных изменений;
- при определении факторов риска, в отношении которых должен быть обмен информацией между инспекцией и экспертами для лучшего понимания того, как риск может быть предупрежден (например, для выпуска продукции по параметрам, применении методов анализа процессов – Process Analytical Technology, PAT).

II.3. Анализ рисков как часть процесса развития

Анализ рисков может использоваться с целью:

- разработки продукта высокого качества и производственного процесса для обеспечения непрерывного соответствия продукта своему назначению;
- расширения знаний о характеристиках продукции с помощью различных показателей (например, распределением частиц по размерам, содержанием влаги, текучести), параметров технологического процесса и вариантах его реализации;
- оценки критических свойств исходных материалов, растворителей, активных фармацевтических субстанций, наполнителей и упаковочных материалов;
- разработки спецификаций, в которых указываются критические параметры процесса и устанавливается порядок контроля при производстве (например, с использованием данных о разработке продукта в плане значимости показателей качества для клинической эффективности продукта и возможности их контроля при производстве);
- уменьшения разброса свойств качества:
 - сокращения дефектов продукта и материалов;
 - сокращения дефектов в производстве;
- оценки необходимости дальнейшего анализа (например, биоэквивалентности, стабильности) с учетом расширения производства и внедрения новых технологий;
- использования принципа «проектируемого пространства» – «design space» (ICH Q8).

II.4. Анализ рисков помещений, оборудования, технологических сред и инженерных сетей

Анализ рисков может использоваться в следующих случаях.

Проект (конструкция) помещений и оборудования:

- для выделения необходимых при проектировании зданий и помещений с учетом:
 - потоков материалов и персонала,
 - минимизации загрязнений,
 - борьбы с насекомыми,
 - предотвращения перепутывания,
 - использования открытых и закрытых систем,
 - чистых помещений и изоляторов,
 - специализированных или изолированных (отделенных) помещений и оборудования;
- для определения вида материалов оборудования, вступающих в контакт с продуктом и первичной упаковкой;
- для определения необходимых технологических сред и инженерных сетей (например, пар, газы, вода, сжатый воздух, источники энергии, системы отопления, вентиляции и кондиционирования);
- планирование предупредительного технического обслуживания оборудования, например, инвентаризации запасных частей.

Чистота оборудования:

- для защиты продукта от влияния внешних факторов, включая химические, микробиологические и физические загрязнения (опасности), например, разработка требований к одежде, порядку переодевания, гигиене);
- для защиты окружающей среды (например, персонала, объектов, чувствительных к перекрестным загрязнениям) от опасностей, связанных с производством данного продукта.

Аттестация помещений, оборудования, технологических сред и инженерных сетей выполняется для определения рамок и объема работ по аттестации помещений, зданий, производственного оборудования и/или лабораторных приборов, включая поверку (калибровку).

Очистка оборудования и контроль окружающей среды:

- для разделения действий и решений, основываясь на показателях назначения оборудования (например, универсальное и специализированное, производство сериями и непрерывное производство);
- для определения пределов приемлемости (заданных пределов) при аттестации процессов очистки.

Поверка (калибровка) и техническое обслуживание используются при разработке графиков поверки (калибровки) и технического обслуживания.

Компьютерные системы и компьютерное контрольное оборудование:

- для выбора компьютера и программного обеспечения (модульное, структурированное, устойчивое к отказам);
- для определения продолжительности и содержания аттестации (валидации), например:
 - установление критических параметров,
 - задания требований и выбора конструкции,
 - пересмотр системы кодирования,
 - длительность испытаний и выбор методов испытаний,
 - надежностей электронных записей и электронных кодов.

II.5. Анализ рисков как часть работы с материалами

Анализ рисков может использоваться в следующих случаях.

Анализ и оценка поставщиков и исполнителей, работающих по контракту выполняется для обеспечения полноты информации и обоснованности оценки поставщиков и исполнителей, работающих по контракту (например, проведение аудитов, заключение соглашений с поставщиками об обеспечении качества).

Исходные материалы.

Выполняется для оценки различий и возможных рисков для качества, связанных с разбросом характеристик исходных материалов (например, за счет старения, методов синтеза).

Использование материалов

Выполняется для:

- определения возможности использования материала, находящегося в карантинном хранении (например, в данном производстве);
- определения пригодности к переработке и использования возвращенных материалов.

Хранение, работа складов и условия распределения

Выполняется для:

- оценки соответствия условий хранения и транспортирования (например, температуры, влажности, конструкции упаковки) заданным требованиям;
- определения влияния нарушений в хранении или транспортировании (например, при организации холодовой цепи) с учетом руководств ИСН;
- поддержания инфраструктуры (например, способности обеспечивать требования к отгрузке, промежуточного хранения, обращения с опасными материалами и требующими контроля субстанциями, таможенной очистке);
- обеспечения информацией в отношении доступности лекарственных средств, например, с использованием ранжирования рисков в цепи поставки).

II.6. Анализ рисков как часть производства

Анализ рисков может использоваться в следующих случаях.

Аттестация (испытания)

Выполняется для:

- установления пределов (рамок) и объема аттестации (например, аналитических методов, процессов, оборудования, методов очистки);
- определения объема последующих действий (например, отбора проб, контроля, повторной аттестации);
- установления различий между критическими и некритическими этапами процесса для проведения исследований при аттестации (валидации).

Внутрипроизводственный отбор проб и контроль

Выполняется для:

- определения периодичности и объема выполнения внутрипроизводственного контроля (например, обоснования сниженного объема контроля определенных условиях);
- оценки и обоснования использования методов анализа процессов в сочетании с выпуском продукции по параметрам и в реальном времени.

Планирование производства предусматривает соответствующие методы планирования (например, выделение производства, производство кампаниями или совпадающими последовательностями производства).

II.7. Анализ рисков как часть лабораторного контроля и контроля стабильности

Анализ рисков может использоваться в следующих случаях.

Выход за пределы спецификаций выполняется для установления возможных исходных причин и разработки корректирующих действий при анализе случаев выхода за пределы спецификаций.

Контроль периодичности повторных испытаний и срока годности выполняется для оценки правильности хранения и испытаний исходных материалов, наполнителей и промежуточной продукции.

II.8. Анализ рисков как часть процессов упаковки и маркировки

Конструкции упаковки выполняется для конструирования вторичной упаковки с целью защиты продукта в первичной упаковке (например, для того, чтобы удостовериться в подлинности продукта, читаемости маркировки).

Выбор системы укупоривания выполняется для определения критических параметров системы укупоривания контейнеров (первичной упаковки).

Контроль маркировки выполняется при разработке инструкций по контролю, основываясь на возможности перепутывания из-за неправильного нанесения маркировки или из-за неправильных вариантов одной и той же маркировки.

Перевод – А.Е. Федотов

Анализ рисков по ГОСТ Р 52537–2006

Ниже приводится раздел 11 по анализу рисков ГОСТ Р 52537–2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования»

11. Анализ рисков в критических точках

11.1. Общие положения

Основной целью обеспечения качества является предупреждение несоответствия продукции заданным требованиям и рекламаций на нее. Эффективным методом решения этой задачи является анализ рисков.

Под анализом рисков понимается метод оценки и влияния критических параметров оборудования и технологических процессов на качество продукции.

Анализ рисков в критических точках (критических контрольных точках) позволяет своевременно выявлять узкие места в производстве и ненадежные элементы в оборудовании.

11.2. Основные этапы анализа рисков

Существует семь этапов проведения анализа рисков:

1) выполнить предварительные действия:

- установить наличие потенциальной опасности в какой-либо зоне (точке),

- оценить вероятность наступления опасной ситуации (качественно),

- предложить методы по предотвращению опасной ситуации;

2) определить критические точки окружающей среды (действия персонала, стадии технологического процесса) – далее – критические точки, на которые следует обратить внимание, чтобы уменьшить опасность;

3) установить численные значения параметров (целевые уровни, допустимые отклонения), приведение в соответствие которым уменьшит риск до приемлемого уровня;

4) организовать контроль параметров в точках риска с определенной периодичностью, позволяющей оценить эффективность принятых мер и предупреждать опасность;

5) разработать порядок действий на случай выхода параметров в критической точке за допустимые пределы, обеспечить эти действия персоналом, материалами и оборудованием;

6) разработать методику оценки эффективности принятых мер;

7) документально оформить все действия по п. 1–6 и результаты, полученные после выполнения этих действий.

Работу по анализу рисков и предотвращению опасных ситуаций следует начинать с «наихудших случаев» и «наихудших точек», понимая, что уменьшение риска в них даст наибольший и зримый эффект.

Анализ рисков носит циклический характер, направленный на систематическое повышение надежности всей производственной цепи (см. рисунок).

11.3. Уровни значений параметров

В нормативной и технической документации задают-

ся предельно допустимые значения параметров или пределы их изменения. Для своевременного обнаружения тенденции выхода параметров за допустимые значения и предупреждения опасной ситуации целесообразно установить два дополнительных уровня значений параметров:

- уровень предупреждения;

- уровень тревоги.

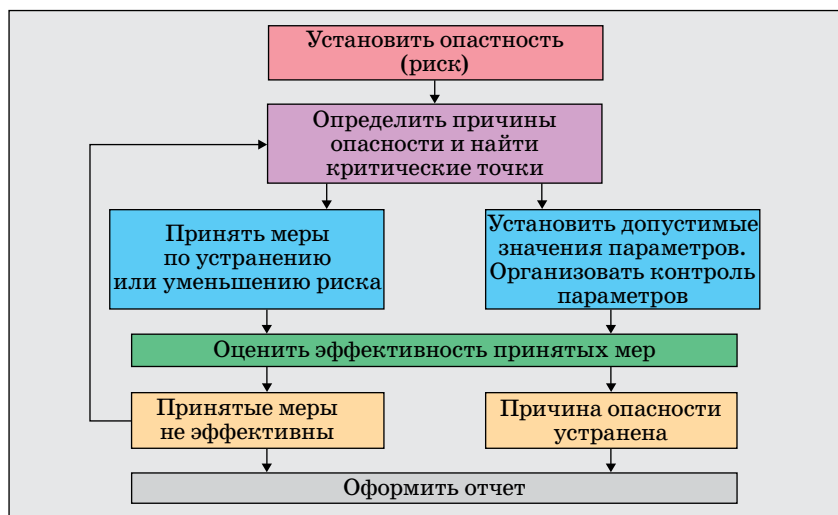
В критических точках следует обеспечивать контроль параметров по обоим уровням.

Контроль может быть периодическим или непрерывным.

Для периодического контроля следует установить периодичность и методы его проведения и предусмотреть порядок оформления факта проведения контроля и полученных параметров.

Для непрерывного контроля следует определить порядок регистрации и хранения полученных значений параметров.

Следует предусмотреть меры, принимаемые в случае выхода параметров за пределы уровней предупреждения и действия.



Стандарт ASTM E2500–07 «Требования, проектирование и аттестация систем и оборудования в фармацевтическом и биофармацевтическом производстве»

Г. Фаркварсон (G. Farquharson), специалист фирмы «Bovis Lend Lease» (Англия)

Журнал продолжает публикацию материалов ежегодной конференции Научного общества в области фармации и здравоохранения Великобритании (PHSS Autumn Conference & AGM), состоявшейся 16 октября 2008 г., где были рассмотрены острые вопросы организации и технологии производства лекарственных средств.

Статьи Дж. Шарпа и других авторов были опубликованы в нашем журнале №4/2008 и №2/2009.

Представляемый стандарт, признанный FDA США, ориентирует на новый подход к аттестации (валидации) систем и оборудования для избавления от формализма и концентрации внимания на их работе




Доклад подготовлен
Гордоном Фаркварсоном

**ASTM Standard
E 2500–07**

Gordon J. Farquharson
Bovis Lend Lease, Technology
Consultants and Engineers
Tanshire House, Shackelford Road,
Elstead, Surrey, GU8 6LB, UK
tel +44 (0) 1252 703 663
fax +44 (0) 1252 703 684
cell +44 (0) 7785 265 909
e-mail: gordon.farquharson@eu.bovislendlease.com


1



В мае 2007 года в США принят стандарт ASTM «Specification for Specification, Design and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment» – «Требования, проектирование и аттестация систем и оборудования в фармацевтическом и биофармацевтическом производстве».

С его принятием поставлен вопрос: быть или не быть аттестации в том виде, в каком она существует?!


2



Что такое ASTM?

- **ASTM** – это международная организация с первоначальным названием «American Society for Testing and Materials» – Американское общество по испытаниям и материалам.
- Общество основано более 100 лет тому назад, когда прогрессивно мыслящая группа инженеров и ученых объединилась, чтобы решить проблему частых изломов рельсов на стремительно развивающихся железных дорогах.
- Теперь это общество является разработчиком международных стандартов и правил.
- FDA США (Управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам) рассматривает ASTM как разработчика стандартов для фармацевтической промышленности. Это общество очень отличается от ИСО:
 - **ASTM объединяет специалистов (физических лиц).**
 - **ИСО объединяет страны.**

3



Откуда появилась аттестация?

Некоторые говорят:

- толчком послужило происшествие в Скалистых горах в 1970/71 гг.;
- понятие аттестации было впервые предложено двумя сотрудниками FDA: Тедом Байерсом (Ted Byers) и Бадом Ловтусом (Bud Loftus) в середине 1970-х годов с целью повышения качества лекарственных средств. Это была реакция на проблемы со стерильностью в производстве больших объемов **парентеральных** препаратов. Первые шаги по аттестации относились к этой продукции, но аттестация очень быстро распространилась на другие области, включая контроль окружающей среды, наполнение средами, оборудование и приготовление воды очищенной.

Другие говорят, что:


- она появилась как прагматический метод после происшествия в Девенпорте, Великобритания.
- откуда бы не произошла аттестация, мы ее превратили в искусственный инструмент, где процесс оказался более важным, чем его результат.

4

Вопрос
 Что побуждает нас менять стиль работы, нормативные документы и двигаться от привычной аттестации (валидации) к другой модели, модели добавленной ценности?

Ответ

- Забота о пациенте
- Время продвижения на рынок
- Недостатки проектов
- Добавление ценности



Реальный смысл GMP!

Забота о пациенте

Начинайте, думая о конечной цели¹




Что делает Ваш продукт пригодным к употреблению?

¹ Семь привычек высоко эффективных людей, Stephen R. Covey

Научный подход
Понимание продукта и процесса

- ▢ Развитие знаний в ходе разработки, производства и реализации
 - Анализ процесса
 - Проектирование и конструирование
 - Многовариантный анализ данных
- ▢ Данные о процессе, оформляемые документально
 - Критические характеристики для качества
 - Критические параметры процессов
 - Область проектирования
 - Стратегия контроля



E55.03 Общие стандарты по фармации, WK9935, Руководство по применению непрерывного контроля качества в фармацевтической промышленности (проект) 7

Область применения ASTM E-2500

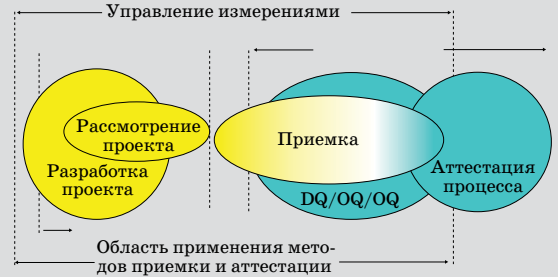
- ▢ Новый стандарт ASTM дает научный и основанный на «анализе рисков» подход, чтобы относящиеся к GMP оборудование и системы отвечали своему назначению, работали надлежащим образом и могли использоваться в производстве, упаковке и обращении активных фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм.

Подход GMP к аттестации



DQ – аттестация проекта
IQ – аттестация в построенном состоянии
OQ – аттестация в оснащенном состоянии
PQ – аттестация в эксплуатируемом состоянии

Руководство ISPE по приемке и аттестации



■ Существующая практика GMP
 ■ Системный инженерный подход – GEP



Аттестация (испытания)

- Следует выполнить комплексную проверку того, что **элементы производства в отдельности** или **совместно** соответствуют своему назначению, правильно установлены (построены) и правильно работают.
- Это проверка должна быть оформлена документально.
- Объем проверки и степень детализации документального оформления должны **основываться на анализе рисков** для качества продукта и безопасности пациентов, сложности и новизны производственной системы.

Принципы анализа рисков

- Риск должен быть связан с потенциальным ущербом для **пациента**.
- Объем, подробности и характер документации должны зависеть от степени риска.
- Для низкого риска – малый объем работы и документации.



Положительные черты!!!

- Больше гибкости – предприятия сами определяют методы работы.
- Терминология научного подхода и анализа рисков.
- Новые задачи для специалистов в области качества и технических систем, введен термин «эксперт по предмету» – «subject matter expert».

Эксперты по предмету

- Экспертом по предмету является лицо, обладающее специальными знаниями в данной области.
- Эксперт по предмету должен играть ведущую роль в аттестации (испытаниях) производственных элементов в пределах своей компетентности.
- В круг ответственности эксперта входит планирование и определение методики аттестации (испытаний), допустимых критериев, проведение испытаний и проверок, анализ результатов.

Аттестация: старое и новое

- **Старое:** аттестация включала в себя этапы IQ, OQ, PQ.
- **Новое:** эксперт по предмету должен подтвердить, что все процессы соответствуют критериям и что производственный элемент соответствует своему назначению. Это заключение должно быть оформлено документально.
- В состав этой документации должны входить анализ и повторное рассмотрение результатов и анализ случаев несоответствия допустимым критериям. Следует дать ясное заключение, соответствует производственный элемент своему назначению или нет.

Рассмотрение процесса



Задание требований, проектирование и аттестация в соответствии с системным инженерным подходом (GEP – Good Engineering Practice)

17

Элементы GEP – Good Engineering practices

- Задание требований, проект и строительство должны учитывать все факторы, включая GMP, безопасность, здоровье, окружающую среду, эргономику, эксплуатацию, техническое обслуживание, стандарты и др.
- Требования, проект и другая документация должны быть направлены на обеспечение качества.
- Аттестация оборудования и процессов должны обеспечить необходимый уровень контроля.

18

Документация поставщика

Документация поставщика может входить в документацию по аттестации.

Покупатель должен оценить поставщика на предмет:

- наличия требуемой системы качества;
- технических возможностей поставщика;
- использования им принципов Good Engineering Practice.

Решение об использовании документации поставщика должно быть оформлено и согласовано с экспертом по предмету.

19

Рассмотрение процесса (продолжение)

- Принцип GEP – Good Engineering Practice должен применяться в ходе всего процесса.
- На каждой стадии процесса следует использовать анализ рисков.
- На каждой стадии процесса следует рассматривать (и при необходимости вносить изменения) в проект.
- Контроль изменений должен охватывать весь процесс.

20

Некоторые мысли

Некоторые фирмы озабочены трудностью найти независимых аудиторов.

Для некоторых развивающихся рынков это слишком быстрое движение вперед (в настоящее время). При рассмотрении проекта следует определить опасные точки и внести исправления.

Теперь у нас есть три подхода к аттестации (испытаниям):

- спокойный процесс DQ, IQ, OQ, PQ, PV (Process validation);
- комплексная приемка и аттестация;
- новый мир задания требований и аттестации.

21

Консультирование – технология BLL (Bovis Lend Lease)

Мы – всемирная компания, специализирующаяся на консультировании, проектировании и инженерном обеспечении в фармацевтической, биотехнологической промышленности и в здравоохранении.

Наши услуги охватывают широкий диапазон вопросов: от разработки стратегии и управления до внедрения проектов. Мы берем на себя полную ответственность.

Мы готовы сформировать команду с требуемым уровнем квалификации в зависимости от проекта и дать экономически оправданные решения.

Наши представительства расположены в Великобритании, США и Сингапуре.

22

Проектирование предприятий для производства радиофармацевтических препаратов

В.Д. Якухина, главный технолог ООО «Инвар-проект»

В.В. Каныгин, заместитель директора, ФГУП «Завод «Медрадиопрепарат» ФМБА России

11–12 мая 2009 г. в г. Гетеборг, Швеция состоялась 40-й юбилейный симпозиум и выставка Ассоциации по контролю загрязнений скандинавских стран R3-Nordic (Дания, Норвегия, Финляндия, Швеция). В конференции приняли участие около 200 специалистов из разных стран. От России (АСИНКОМ) выступили с докладами:

В.Д. Якухина, В.В. Каныгин «Проектирование предприятий для производства радиофармацевтических препаратов»; А.Е. Федотов «Чистота воздуха в больницах: проблемы и решения (российский стандарт ГОСТ Р 52539).

Доклад А. Е. Федотова будет опубликован в следующем номере журнала.

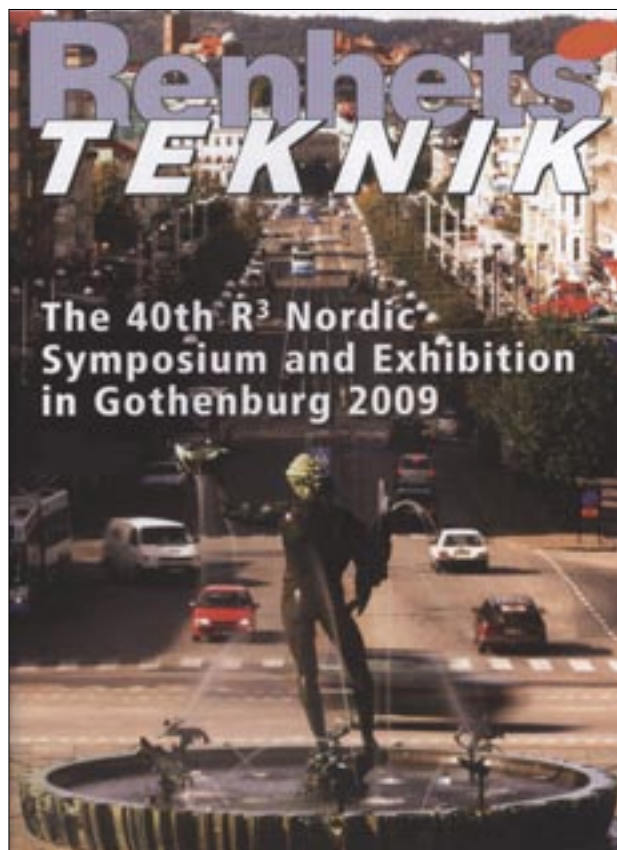
Производство радиофармацевтических препаратов имеет ряд особенностей и отличий от других производств лекарственных препаратов.

Ключевые особенности:

- короткоживущие изотопы (несколько часов и более) требуют специальных мер по обеспечению качества;
- комбинация специфических требований обеспечения радиационной безопасности и GMP;
- специальное оборудование с соответствующей защитой от радиации;
- применение специальных систем вентиляции и канализации;
- специфические меры при обращении с радиоактивными отходами.



Выставка (симпозиум) R3-Nordic в Гетеборге, Швеция



Эти особенности должны учитываться на этапах проектирования, разработки спецификации оборудования, монтажа, аттестации и непосредственно при производстве радиофармацевтических препаратов.

Применение радиофармацевтических препаратов (РФП)

РФП представляют собой диагностические или лечебные средства, содержащие радиоактивный изотоп (радионуклид) в качестве активной фармацевтической субстанции.

Применение этих препаратов имеет целый ряд преимуществ:

- широкие возможности для функциональной и анатомо-топографической диагностики;
- с их помощью возможны диагностические исследования с получением информации ранее не доступной;
- врачи могут диагностировать многие важные заболевания в начальных стадиях, когда другие клиничко-диагностические методы недостаточно эффективны.

Производство РФП – специфические особенности

Эти особенности делают их отличным от технологических процессов других лекарственных средств:

- короткоживущие изотопы (несколько часов);
- необходимость следовать требованиям правил GMP и радиационной безопасности на этапах проектирования, строительства и эксплуатации.

Требования безопасности должны обеспечиваться:

- оборудованием;
- решениями по вентиляции и кондиционированию;
- решениями по канализации;
- процедурами обращения с радиоактивными отходами.

Короткий срок годности. Что делать?

Некоторые РФП имеют изотопы с периодом полураспада от нескольких часов до нескольких суток в качестве исходной активной фармацевтической субстанции. Например, изотоп технеций Tc-99 имеет период полураспада 6 ч, йод I-123 – 13 ч, иттрий Y-90 – 2,67 дня.

Срок годности РФП принимается равным трем периодам полураспада изотопа после его производства.

Это означает, что срок годности РФП на основе технеция равен 18 ч после производства изотопа технеция. Технеций Tc-99 – активная фармацевтическая субстанция (АФС) для таких препаратов.

Так период между производством изотопа как АФС, производством РФП и доставкой к потребителю не может превышать 18 ч для технеция (рис. 1, 2).

Обычно цепочка между производством АФС и применением лекарственного средства имеет следующие стадии:

- 1) карантинное хранение АФС в течение контроля качества;
- 2) доставка АФС на производство;
- 3) производство лекарственного средства;

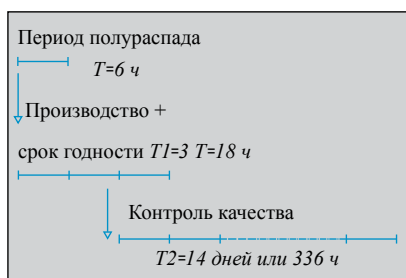


Рис. 1.

4) карантинное хранение лекарственного средства в течение контроля качества;

5) доставка в больницы, аптеки для применения.

Для РФП: стадии 2) и 5) должны быть сведены до минимума; стадия 2) должна быть исключена и контроль качества следует выполнять только для готового продукта.

Это означает, что к производству АФС (изотопов) следует предъявлять такие же требования, как для РФП, стадия 4).

Готовый продукт необходимо доставлять к потребителю немедленно после производства, и не ждать пока результаты контроля качества будут готовы.

Для этого следует обеспечить два условия: выпуск по параметрам и разрешение для выпуска продукции по параметрам.

Выпуск по параметрам

Приложение 17. «Выпуск по параметрам» к GMP описывает, что такое выпуск по параметрам и кто утверждает специфические параметры как альтернативу обычному контролю качества готового продукта.

Приложение 17 включает требования выпуска по параметрам для стерильной продукции.

Производство РФП нуждается в дополнительных требованиях:

– для каждого типа радионуклидов следует применять оборудование, предназначенное для конкретного радионуклида;

– следует обеспечивать специальные меры предосторожности для очистки, так как время очистки для некоторых химикатов может быть в конфликте со сроком годности, включая время для разборки и сборки частей оборудования;

– обращать внимание на соответствие химического состава изотопов, радиационную активность, чистоту.

Для этого может применяться метод анализа рисков.

Разрешение выпуска по параметрам

Согласно приложению 17 выпуск по параметрам может быть разрешен для нестерильных и стерильных препаратов, проходящих финишную стерилизацию в первичной упаковке.

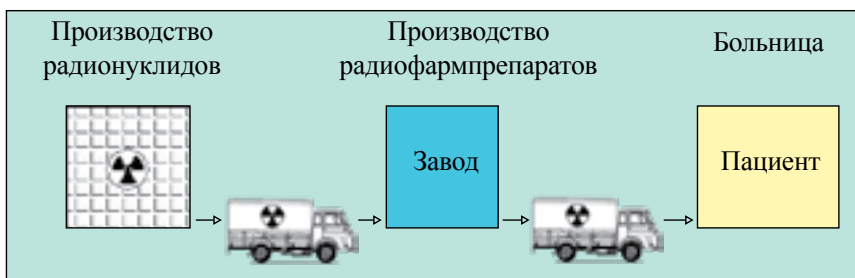


Рис. 2.

Что делать для асептических препаратов?

Действующее приложение 17 к GMP не дает разрешения выпуска по параметрам препаратов в асептических условиях. Так что, препараты с коротким сроком годности (с коротко живущими изотопами) не подлежащие финишной стерилизации, нельзя производить?

Новая версия приложения 3 «Производство радиофармацевтических препаратов» включает пункты, которые могут ввести в заблуждение или привести к путанице:

- пункт 2: «из-за того, что радиоактивные изотопы имеют короткий срок хранения, допускается выпускать некоторые РФП до завершения контроля качества»;

- пункт 9: «обеспечение качества при производстве РФП имеет особое значение ввиду их специфических особенностей, малых объемов серий и в некоторых случаях необходимости применения до завершения операций по контролю качества»;

- пункт 39: «некоторые РФП могут быть выпущены и использованы на основе оценки документации на серию до завершения всех химических и микробиологических испытаний».

И наконец пункт 51: «**допускается реализация готовой продукции до получения результатов испытаний, если сам процесс находится под контролем и препарат не будет использован до получения результатов испытаний и их оценки ответственным лицом**».

Что это означает?

Разрешение на выпуск по параметрам и доставка РФП до завершения контроля качества. Это понятно.

Но что думать о значении: пункты 9 и 39 разрешают это, а пункт 51 – нет.

Что делать?

Было бы уместным обсудить эти вопросы и сделать дополнительные примечания к приложениям или корректировку этих приложений.

Специфические требования при проектировании

Следует учитывать особенности каждого вида процессов.

Требования GMP и безопасности

Требования GMP не соответствуют требованиям радиационной безопасности.

Безопасность подразумевает защиту персонала и окружающей среды таким образом, что-

бы загрязнения от исходных материалов и продукта не проникали через барьер между оборудованием (помещениями) и окружающим пространством.

GMP фокусируется на защите продукта.

Этот конфликт может быть решен следующим образом:

- правильные планировочные решения;
- чередование положительных и отрицательных перепадов давления;
- фильтрация удаляемого воздуха через HEPA фильтры и специальные фильтры для радионуклидов;
- соответствующая планировка комнат переобедания;
- применение изоляторов.

Особое внимание следует уделять процессам с применением горячих камер.

Конструкция технологического оборудования должна иметь возможность для безопасной очистки и удаления отходов.

Рециркуляция воздуха в системах вентиляции и кондиционирования не разрешается. Рекуперацию тепла можно применять, но единственно со вторичной циркуляционной системой, такой как этиленгликоль, но с исключением физической возможности контакта входящего и удаляемого воздуха.

Для удаления отходов следует применять:

- специальные системы канализации;
- каньоны для хранения твердых радиоактивных отходов;
- другие защитные меры при обращении с отходами.



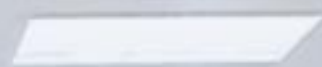
Симпозиум R3-Nordic в Гетеборге, Швеция



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



Системы водоподготовки для аптек и фармацевтических производств

- Комплексные системы подготовки воды очищенной, воды для инъекций, ультрачистой деионизированной воды в соответствии со стандартами GMP
- Установки обратного осмоса, электродеионизации
- Дистилляционные установки получения воды для инъекций
- Накопительные емкости из полимерных материалов и нержавеющей стали
- Трубопроводы и запорная арматура для транспортировки воды очищенной и воды для инъекций, технология бесшовной сварки

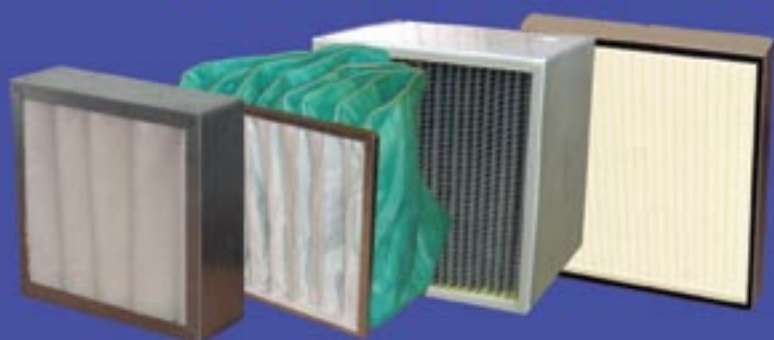
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРОЕКТУ
- МОДЕРНИЗАЦИЯ И АВТОМАТИЗАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ СИСТЕМ
- ПОСТАВКА КОМПЛЕКТУЮЩИХ И РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ
- КОНКУРЕНТОСПОСОБНЫЕ ЦЕНЫ И ГИБКАЯ СИСТЕМА ОПЛАТЫ
- СЕРВИСНОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ И ТЕХНИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ

ЗАО "НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР" 111250 Москва, Красноказарменная ул., 17в, стр.3
Тел.: (495) 234-16-60, (495) 660-07-71, факс: (495) 234-19-77
info@mediana-filter.ru www.mediana-filter.ru



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



8 800 100 777 0

MVK

www.mvk.ru



Международная
специализированная
выставка

13 – 16 октября 2009

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

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

Салон

Cleanrooms Technology

Технологии чистых помещений
и контроль микрозагрязнений

ОБОРУДОВАНИЕ
И ТЕХНОЛОГИИ
ФИЛЬТРАЦИИ
И СЕПАРИРОВАНИЯ

Дирекция выставки:
тел.: (495) 925-34-19
e-mail: sma@mvk.ru

Организатор:
ЗАО «Международная
Выставочная Компания»

Проводится при поддержке:



РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА ЗАО «МVK»:

МVK СЕВЕРО-ЗАПАД: +7 (812) 319-36-83,
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) 203-72-78

на правах рекламы



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 РЕШЕНИЯ 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.



ООО «ИНВАР-ПРОЕКТ»

Действует с 1991 г.

Чистые помещения и Правила GMP

Основные направления деятельности:

- Проектирование производств с чистыми помещениями;
- Монтаж чистых помещений и сдача объектов «под ключ»;
- Аттестация проектов, чистых помещений и оборудования;
 - Поставка приборов, материалов и оборудования;
 - Обучение специалистов



Деятельность фирмы основана на национальных и международных стандартах, в том числе GMP. Это необходимое условие для конкурентоспособности продукции как на внутреннем, так и на внешнем рынках. Фирма сотрудничает с ведущими отечественными и зарубежными специалистами.

В состав фирмы входит испытательная лаборатория чистых помещений, выполняющая аттестацию чистых помещений и оборудования по всему комплексу параметров в построенном, оснащем и эксплуатируемом состоянии.

Наш принцип - соответствие мировому уровню. Сотрудники фирмы участвуют в сертификации производств и помещений на соответствие требованиям GMP и международных стандартов.



127299, Россия, г. Москва, ул. Клары Цеткин, 4.

Тел./факс: +7 499 156 2898, +7 495 777 7231

E-mail: invar@mail.cnt.ru www.invar-project.ru