

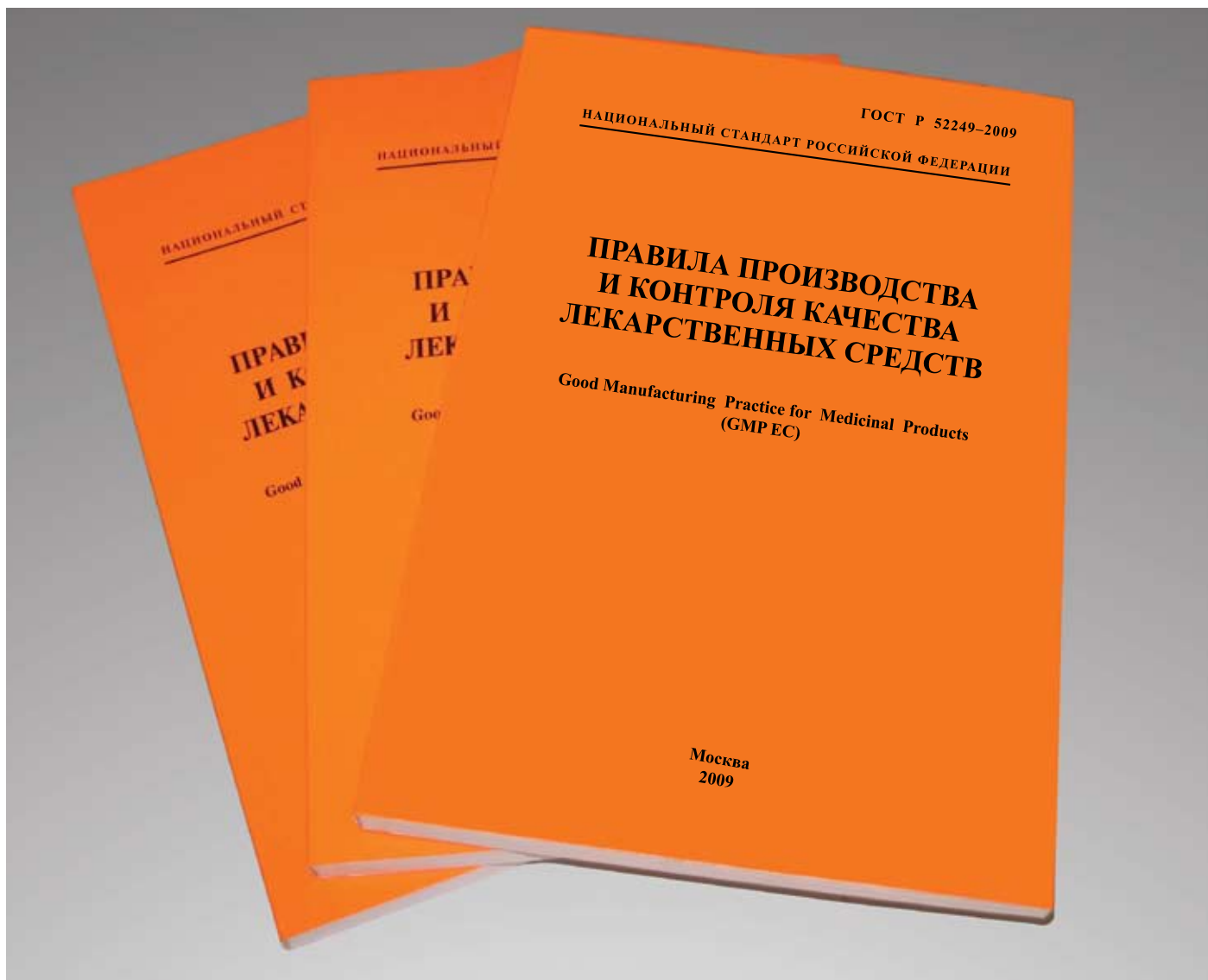
ISSN 0869-5318

АСИНКОМ

ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 4/2009

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений



**Вышел ГОСТ Р 52249-2009 (GMP)
Официально вступает в действие с 1 января 2010 г.
взамен ГОСТ Р 52249-2004**

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

САЛОН «ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ» LOUNGE 2010

г. Карлсруэ, Германия, 16–18 марта 2010 г.



Салон «ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ» REINRAUM LOUNGE действует с 2006 г. Это новая форма организации выставок и конференций, максимально способствующая общению специалистов, производителей и заказчиков чистых помещений. В марте 2009 г. в Салоне «ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ» REINRAUM LOUNGE участвовало более 4 тыс. человек. Ожидается, что в 2010 г. будут представлены около 150 фирм.

Состоится конференция по чистым помещениям. Одновременно будут работать салоны: GMP (GMP LOUNGE), ФАРМТЕХ (PHARMTECH LOUNGE), ОБОРУДОВАНИЕ (FACILITY LOUNGE) и др.

АСИНКОМ участвует в Салоне «Чистые помещения» REINRAUM LOUNGE 2010.

Заявки на участие в коллективной поездке принимаются до 25 января 2010 г.

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

E-mail: asincom@mail.cnt.ru, www.asincom.info,

www.new-lounges.de



№ 46 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

© Общероссийская
общественная организация
«Ассоциация инженеров
по контролю микрозагрязнений» (АСИНКОМ)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ИНФОРМАЦИЯ

Предприятия и организации, находящиеся
на информационном обслуживании
в АСИНКОМ 2

XIX КОНФЕРЕНЦИЯ АСИНКОМ

Программа конференции 3

ГОСТ Р 52249-2009 (GMP)

В.В. Косенко

Значение правил GMP в системе
государственного контроля лекарственных
средств 5

А.Е. Федотов

Сравнительный анализ
ГОСТ Р 52249-2009 и
ГОСТ Р 52249-2004 (GMP) 7

А.Е. Федотов

Изменения в приложении 1
к ГОСТ Р 52249-2009 по сравнению
с ГОСТ Р 52249-2004 9

В.Д. Якухина

Основные требования к активным
фармацевтическим субстанциям,
используемым в качестве
исходных материалов 11

ПРОБЛЕМА КАЧЕСТВА

**В.М. Кольшхин, С.А. Богатиков,
М.В. Подпругина, Е.С. Сидорова,
В.А. Михайлов**

Опыт применения информационных
технологий в управлении
производственными процессами
предприятий биофармацевтической
отрасли в соответствии
с требованиями GMP 15

РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ

О.Б. Тригубчук, В.И. Бровченко

Фармацевтическая субстанция –
растительное сырье.
Нормативные акты ЕС и РФ 19

ОПЫТ РАБОТЫ ПО GMP

М.М. Сотаева

Обеспечение качества
в соответствии с правилами GMP.
Проблемы и решения 22

Н.Н. Сайдикова

Организация работы по GMP.
Практический опыт.
Система документации 26

Т.Н. Кузьмичева

Проблемы и опыт внедрения GMP
на малых предприятиях 27

INFORMATION

Companies and plants that are on
informative service
of ASENMCО 2

XIX CONFERENCE OF ASENMCО

Conference programme 3

GOST R 52249-2009 (GMP)

V.V. Kosenko

Role of GMP Guide
in the state system
of drugs control 5

A.E. Fedotov

Comparison of GOST R 52249-2009
and GOST R 52249-2004
(GMP) 7

A.E. Fedotov

Changes in Annex 1 Rules
2009 vs 2004 of GOST R 52249 9

V.D. Yakukhina

General requirements
to active pharmaceutical
ingredients 11

QUALITY

**V.M. Kolyshkin, S.A. Bogatikov,
M.V. Podprugina, E.S. Sidorova,
V.A. Mihaylov**

Informational technologies
in management of manufacturing
plants according to GMP Rules 15

STARTING MATERIALS OF HERBAL ORIGIN

O.B. Trigubchik, V.I. Brovchenko

Herbal origin as pharmaceutical
ingredient. Normative acts of EC
and Russia 19

WORK ACCORDING TO GMP

M.M. Sotaeva

Quality assurance according to GMP.
Problems and Solutions 22

N.N. Saydikova

Management
according to GMP 26

T.N. Kuzmicheva

GMP problems and experience at small
companies 27

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

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «Аркотек»	129343 г. Москва, пр. Серебрякова, д. 14, стр. 6, этаж 3, офис 10 тел. (495) 626-22-81 www.arcotek.ru, info@arcotek.ru	Поставка и монтаж панелей «Греспа», дверей для операционных, рентгенкабинетов, палат и кабинетов «Theuma/Polynorm»
ООО «АРКОС»	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
ООО «Воздушные фильтры М»	105425 г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 41А, стр. 2. тел./факс: (495) 789-82-20, office@filters.ru, www.filters.ru	Производство различных фильтров для вентиляции и кондиционирования
Представительство фирмы GEА 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, ул. 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
ОАО «Ирбитский химфармзавод»	623856, Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Кирова, 172 тел./факс: (34355) 3-60-90, 3-60-57, 3-71-91, info@ihfz.ru, www.ihfz.ru	Производство ГЛС, галеновых препаратов и субстанций
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
ООО «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	Проектирование, производство, поставка, монтаж, валидация чистых помещений
Финанс «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ	450014 г. Уфа, Новороссийская ул., д. 105, тел. +7 (347) 229-92-05, +7 (347) 229-92-01, www.ufa-immun.ru, e-mail: microgen@immun.ufanet.ru	Производство вакцин
ОАО «Мосэлектронпроект»	127299 г. Москва, ул. Космонавта Волкова, 12, тел. (495) 150-52-97, www.mosep.ru, e-mail: info@mosep.ru	Проектирование предприятий радиоэлектронной промышленности
ЗАО «НИК-ФАРМ»	Московская обл., г. Дзержинский, 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	Изготовление полимерных микрофильтрационных мембран и фильтрующих элементов
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, e-mail: 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 г. 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

Программа конференции

12–13 октября в г. Москве состоялась ХІХ конференция АСИНКОМ, в которой приняли участие 87 предприятий и организаций, связанных с выпуском лекарственных средств и техникой чистых помещений

12 октября, понедельник

Открытие конференции

10.00–10.10 Значение правил GMP в системе государственного контроля лекарственных средств

В.В. Косенко, канд. фарм. наук, начальник Управления организации государственного контроля в сфере обращения медицинской продукции и средств реабилитации инвалидов Росздравнадзора

10.10–10.45 Развитие правил GMP. Презентация ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Отличия от ГОСТ Р 52249-2004

А.Е. Федотов, д-р техн. наук, президент АСИНКОМ

10.45–11.15 Актуальные проблемы государственного контроля лекарственных средств

А.Э. Габидова, канд. фарм. наук, начальник отдела организации государственного контроля производства лекарственных средств Росздравнадзора

11.15–11.45 Обеспечение качества в соответствии с требованиями GMP. Проблемы и решения

М.М. Сотаева, начальник отдела GMP и качества ЗАО «ФАРМ-ЦЕНТР»

13.00–13.30 Лекарственные средства растительной природы. Международные требования

В.И. Бровченко, начальник отдела лицензирования, ОАО «Красногорсклексредства»

13.30–14.00 Требования GMP к производству активных фармацевтических субстанций

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

14.00–14.30 Новое в требованиях GMP к производству стерильных лекарственных средств. Анализ рисков

А. Е. Федотов, президент АСИНКОМ

14.30–15.00 Работа по GMP на предприятиях биотехнологической промышленности

В. М. Кольшкн, канд. биол. наук, зам. генерального директора ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова

15.15–15.45 Антикризисные меры в системе лекарственного обеспечения г. Москвы

А.В. Буран, департамент здравоохранения г. Москвы, советник

15.45–16.15 Организация работы по GMP. Практический опыт. Система документации

Н.Н. Сайдикова, зам. директора по производству и развитию ЗАО «Канонфарма продакшн»

16.15–16.45 Проблемы и опыт внедрения GMP на малых предприятиях

Т.Н. Кузьмичева, канд. техн. наук, начальник производства ООО «ЛАНА-ФАРМ»

16.45–17.30 Обмен мнениями. Организационные вопросы:

- отчет Совета АСИНКОМ о работе в 2005–2009 гг.;

- отчет ревизионной комиссии;

- выборы президента АСИНКОМ на период 2009–2013 г. (президентом избран А.Е. Федотов, генеральный директор ООО «Инвар-проект», вице-президентом – Н.И. Окунский, главный инженер ОАО «Мосэлектронпроект»);

- выборы Совета АСИНКОМ;

- выборы ревизионной комиссии

13 октября, вторник

9.30–10.00 Состояние и направления развития техники чистых помещений. Перспективы экспорта российской продукции. Стандарты по чистым помещениям

А.Е. Федотов, д-р техн. наук, президент АСИНКОМ

10.00–10.30 Проектирование производств лекарственных средств. Технологический раздел – основа проекта производства. Аттестация проектов. Типичные ошибки при проектировании

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

10.30–11.00 Правила и современные методы контроля и эксплуатации одежды для чистых помещений

Е.А. Матюкина, менеджер ООО «Лаборатория технологической одежды», г. Миасс

11.00–11.20 Проект ГОСТ Р ЕН 12469 «Биотехнология. Технические требования к микробиологически безопасным боксам»

О.А. Осипов, ЗАО «Ламинарные системы», Миасс

11.20–11.45 Эффективность микробиологических боксов

А.Я. Найденов, проф., д-р техн. наук, советник ОАО «Биохиммаш»

13.00–13.30 *Современные системы подготовки воды очищенной и воды для инъекций*

А.Е. Приходько, канд. фарм. наук

13.30–14.00 *Конструкции для чистых помещений*

П.В. Нагорный, фирма «ГЕА»

14.00–14.30 *Современная практика обработки вентиляционного воздуха*

А.В. Шумихин, фирма «ГЕА-климатехник»

14.30–15.00 *Энергосбережение при проектировании систем холодоснабжения вентиляционных систем, обслуживающих чистые помещения*

Н.В. Махонин, заместитель технического директора «ИТЦ Конвен»

15.15–15.45 *Применение материалов HPL TRESPA для чистых помещений*

А.Л. Марер, генеральный директор ООО «Аркотек»

15.45–16.15 *Поддержание перепадов давления в чистых помещениях*

А.А. Бородин, технический директор ООО «Виндеко»

16.15–16.40 *Аттестация чистых помещений. Приборы для контроля параметров чистых помещений*

Д.А. Ларин, руководитель Испытательной лаборатории чистых помещений

16.40–17.00 *Обмен мнениями. Закрытие*

Отчет Совета АСИНКОМ о работе в период с 1 июня 2005 г. по 31 августа 2009 г.

1. Общие данные

Работа Совета АСИНКОМ проводилась в соответствии с Уставом и решениями Совета АСИНКОМ и конференций в следующих направлениях:

- разработка стандартов,
- проведение конференций и семинаров,
- издание журнала «Технология чистоты»,
- информационная работа,
- участие в конференциях и выставках в России,
- международная работа.

2. Разработка стандартов

Разработано 26 стандартов в различных областях (чистые помещения – введение в России комплекса стандартов ИСО 14644 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды»; GMP; больницы; вентиляция, кондиционирование и фильтры очистки воздуха; чистота сжатого воздуха).

Наиболее значимыми результатами являются:

- ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (прямое введение GMP ЕС по состоянию на 31.01.2009 г.);
- ГОСТ Р 52537 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования»;

– ГОСТ Р 52239-2006 «Чистота воздуха в лечебных учреждениях. Общие требования».

На методической основе АСИНКОМ действуют два национальных технических комитета по стандартизации:

- ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты»,
- ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств».

АСИНКОМ представляет Россию в международном техническом комитете по стандартизации ISO/TC 209 «Cleanrooms and associated controlled environments».

3. Проведение конференций и семинаров

За отчетный период проведено 5 конференций и 9 семинаров в Москве и с выездом на предприятия.

4. Издание журнала «Технология чистоты»

За отчетный период издано 16 номеров журнала, с периодичностью четыре раза в год.

5. Информационная работа

АСИНКОМ осуществляет информационное обслуживание предприятий и организаций и ведет интернет-сайт www.asincom.info.

6. Участие в конференциях и выставках в России

Представители АСИНКОМ выступили на ряде конференций в России по технологии чистоты, правилам GMP, чистоте воздуха в больницах и т.д.

АСИНКОМ неоднократно выставлял экспозицию на выставках Фармтех и Филтсеп (Москва) и «Экология большого города» (С-Петербург).

7. Международная работа

АСИНКОМ входит в ICCCS – International Confederation of Contamination Control Societies (Международная конфедерация обществ по контролю загрязнений).

АСИНКОМ ежегодно участвует в международной выставке и конференции CleanRooms Europe. В 2009 г. был организован российский стенд на этой выставке в Штуттгарте, на котором были представлены российские компании «Ламинарные системы», «Лаборатория технологической одежды», «Фолтер» и АСИНКОМ.

Представители АСИНКОМ сделали 14 докладов на конференциях в Великобритании, Германии, Италии, Китае, Финляндии, Франции, Швеции.

Опубликован ряд статей в зарубежных изданиях.

За публикацию о чистоте воздуха в больницах (ГОСТ Р 52539) в Европейском журнале парентеральных и фармацевтических наук (The European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences) президент АСИНКОМ удостоен ежегодной премии им. Джорджа Сайкса (George Sykes Award) Научного общества в области фармации и здравоохранения Великобритании (PHSS) за 2008 г., что является первым случаем присуждения данной премии российскому гражданину.

АСИНКОМ участвует в работе Международного совета по обучению в области техники чистых помещений – ICEB.

Значение правил GMP в системе государственного контроля лекарственных средств

Доклад на XIX конференции АСИНКОМ

В.В. Косенко, канд. фарм. наук, начальник Управления организации государственного контроля в сфере обращения медицинской продукции и средств реабилитации инвалидов Росздравнадзора



От имени Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития разрешите приветствовать участников уже XIX конференции Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений, посвященной выходу в свет пересмотренной версии национального стандарта ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

Росздравнадзор придает очень большое внимание этому документу. Я думаю это оправданно и объясняется несколькими причинами.

Прежде всего, это документ, соответствующий международным правилам производства и контроля качества лекарственных средств, что дает возможность нашим производителям, которые абсолютно точно выполняют правила производства и контроля качества, поставлять продук-

цию не только на территорию РФ, но и на рынки других стран. Кроме того, это единственный документ, который сегодня в форме национального стандарта содержит эти правила производства.

В соответствии с законом «О лекарственных средствах», правила производства и контроля качества лекарственных средств должны быть утверждены органом исполнительной власти в сфере здравоохранения, но до сих пор такого документа, к сожалению, нет. Этот ГОСТ использует вся российская промышленность для того, чтобы определить каким правилам при производстве и контроле лекарственных средств она должна следовать.

Вы знаете, что в настоящее время система государственного контроля качества акцентирует свое внимание больше на качестве готового продукта, чем на контроле за усло-

виями производства и контроля качества лекарственных средств.

Если посмотреть на цифры, которые мы имеем по качеству лекарственных средств, то они продолжают оставаться неутешительными.

В 2008 г. было изъято из обращения 1 079 серий недоброкачественных лекарственных средств и 84 серий фальсифицированных готовых лекарственных препаратов. Сложнее обстоит дело с фармацевтическими субстанциями. В прошлом году было изъято 187 серий шести наименований фальсифицированных субстанций, из них было изготовлено более 1 000 серий готовых лекарственных средств, которые также подлежали изъятию из обращения.

В этом году цифры такие тоже достаточно серьезные. Изъято примерно 660 серий недоброкачественных лекарственных средств, 19 серий фальсифицированных готовых лекарственных препаратов и 44 серии фальсифицированных субстанций. Если посмотреть на цифры в целом, то мы видим, что изымаются из обращения около 1 % всех серий, которые поступают в обращение на территории РФ.

Мы считаем, что это связано в первую очередь с тем, что государственный контроль уделяет основное внимание качеству готовой продукции. Нет утвержденных именно Минздравсоцразвитием РФ правил GMP, акцентирующих внимание на условиях производства и контроле качества лекарственных средств.



На XIX конференции АСИНКОМ

В 2008 г., учитывая сильные и слабые стороны государственного контроля, Росздравнадзором была предложена концепция, которая включила в себя несколько положений.

В первую очередь намечено усиление контроля готовой продукции. В 2009 г. уже началось строительство в семи федеральных округах лабораторных комплексов, которые по своему оснащению и, мы надеемся, по кадровому потенциалу, не будут уступать европейским лабораториям. В двух федеральных округах также будут открыты лаборатории по контролю медицинских иммунобиологических препаратов, которые вызывают наибольшее беспокойство сегодня.

Кроме того, будет внедрен экспресс-метод неразрушающего контроля лекарственных средств – БИК-метод. Естественно, что он будет внедряться в первую очередь для того, чтобы усилить контроль в двух секторах рынка: оптовом и розничном. Сегодня контроль готовой продукции,

ввозимой на территорию РФ и выпускаемой в стране организован достаточно четко. А вот в оптовом, больничном и в розничном секторах – этого контроля нет.

Неразрушающий экспресс-метод позволяет, не извлекая таблетку или не вскрывая ампулу, определить доброкачественное ли это лекарственное средство или нефальсифицированное ли это лекарственное средство.

Пожалуй, самым основным положением разработанной концепции является то, что мы предложили в ней сделать акцент на перенос с контроля готовой продукции на контроль за условиями производства и качеством лекарственных средств. Это требует проведения аудита не только российских, но и зарубежных предприятий. В этом случае ГОСТ Р 52249-2009 играет очень важную роль.

В настоящее время разработан и уже представлен проект технического регламента «О безопасности лекарственных средств». Данный проект должен быть утвержден до

1-го января 2010 г. К моменту принятия технического регламента в РФ уже должна существовать стройная система стандартов, поддерживающих данный технический регламент. К ним относятся стандарты на чистые помещения, асептические процессы, испытания и т.д.

Здесь следует отметить роль АСИНКОМ и ее президента А.Е. Федотова в развитии стандартизации в области лекарственных средств. Проведена большая работа по приведению ГОСТ Р 52249-2004 в соответствие с ГОСТ Р 52249-2009, чтобы он соответствовал международным требованиям. Эта гармонизация не на словах, а уже на деле.

И в заключение хотелось бы отметить, что Росздравнадзор поддерживает любые инициативы по развитию стандартизации и гармонизации национальных требований с международными.

Мы желаем участникам конференции плодотворной работы и успехов на выбранном поприще, т.е. в производстве лекарственных средств.

Сравнительный анализ ГОСТ Р 52249-2009 и ГОСТ Р 52249-2004 (GMP)

Доклад на XIX конференции АСИНКОМ

А.Е. Федотов, д-р техн. наук, президент АСИНКОМ



ГОСТ Р 52249-2004 являлся идентичным переводом правил GMP Европейского Союза (ЕС) по состоянию на 2003 г.

ГОСТ Р 52249-2009 является идентичным переводом правил GMP ЕС по состоянию на 31.01.2009 г.* за

исключением приложения 20 (анализ рисков) к GMP ЕС, которое не включено в ГОСТ Р 52249-2009 ввиду его неконкретности и непригодности для практического использования.

При подготовке ГОСТ Р 52249 как в 2004 г., так и в 2009 г. (табл. 1) термины приведены в соответствие с нормами русского языка по сравнению с ранее публиковавшимися переводами GMP ЕС, по всему тексту уточнен перевод, выявлены и устранены обнаруженные неточности.

С 2003 по 2009 гг. 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» (существенно упрощены требования к чистым помещениям и чистым зонам, что облегчает их организацию и эксплуатацию; введены новые требования к аттестации асептических производств и завершающим операциям при производстве стерильных лекарственных средств);
- полностью изменен текст:
 - приложения 3. «Производство радиофармацевтических препаратов»;

– приложения 7. «Производство лекарственных средств из растительного сырья»;

– приложения 13. «Производство лекарственных средств для клинических исследований»;

– введены два новых приложения:

– приложения 19. «Контрольные и сохраняемые образцы»;

– приложения 20. «Анализ рисков для качества».

Эти изменения внесены в ГОСТ Р 52249-2009 по сравнению с ГОСТ Р 52249-2004 (за исключением приложения 20). 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. В связи с этим приложение 20 в текст нового стандарта не включено, о чем указано в стандарте в сносках, выделенных курсивом.

Изменена структура стандарта. В ГОСТе 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 фармацевтическим субстанциям (АФС), используемым в качестве исходных материалов.

ГОСТ Р 52249-2009 имеет существенные отличия от ГОСТ Р 52249-2004 (табл. 2). Для практического применения наиболее важную роль играют отличия в требованиях к производству стерильных лекарственных средств.

Таблица 1. Наименование правил GMP ЕС на языке оригинала (английский) и русском языке (ГОСТ Р 52249) в 2004 и 2009 гг.

2004		2009	
Европейский Союз	Россия	Европейский Союз	Россия
Good Manufacturing Practice (GMP) for Medicinal Products	ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»	Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use	ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» Область применения стандарта указана в разделе «Область применения»

* С 31.01.2009 по 30.09.2009 изменения в правила GMP ЕС не вносились, т.е. текст ГОСТ Р 52249-2009 идентичен тексту GMP ЕС по состоянию на 30.09.2009 г.

Таблица 2. Отличия между ГОСТ Р 52249-2009 и ГОСТ Р 52249-2004

№	Разделы ГОСТ Р 52249-2004	№	Разделы ГОСТ Р 52249-2009	Отличия
	Область применения		Область применения	
	Основные требования		Часть 1. Основные требования	
1	Управление качеством	1	Организация работы по обеспечению качества	Введены «анализ рисков» и пункт «Анализ качества продукции»
2	Персонал	2	Персонал	Нет
3	Помещения и оборудование	3	Помещения и оборудование	Нет
4	Документация	4	Документация	Нет
5	Производство	5	Производство	Нет
6	Контроль качества	6	Контроль качества	Нет
7	Работа по контрактам на производство продукции и проведению анализов	7	Работа по контрактам на производство продукции и проведению анализов	Нет
8	Рекламации и отзыв продукции	8	Рекламации и отзыв продукции	Введен п. 8.7 о фальсифицированной продукции
9	Самоинспекции	9	Самоинспекции	Нет
			Часть II. Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходных материалов (АФС)	Приложение 18 из GMP 2004 оформлено в виде части II. Текст не изменен
	Приложения		Приложения	
1	Производство стерильных лекарственных средств	1	Производство стерильных лекарственных средств	В 2009 г. внесены существенные изменения (требования к чистоте помещений и зон, асептическому производству и завершающим операциям)
2	Производство медицинских биологических препаратов	2	Производство медицинских биологических препаратов	Нет
3	Производство радиофармацевтических препаратов	3	Производство радиофармацевтических препаратов	Текст полностью заменен
4	Производство лекарственных средств для животных (кроме иммунных препаратов)	4	Производство лекарственных средств для животных (кроме иммунных препаратов)	Нет
5	Производство иммунных лекарственных средств для животных	5	Производство иммунных лекарственных средств для животных	Нет
6	Производство медицинских газов	6	Производство медицинских газов	Нет
7	Производство лекарственных средств из растительного сырья	7	Производство лекарственных средств из растительного сырья	Текст полностью заменен
8	Отбор проб исходных и упаковочных материалов	8	Отбор проб исходных и упаковочных материалов	Нет
9	Производство жидкостей, кремов и мазей	9	Производство жидкостей, кремов и мазей	Нет
10	Производство аэрозолей для ингаляций	10	Производство аэрозолей для ингаляций	Нет
11	Системы с компьютерным управлением и контролем	11	Системы с компьютерным управлением и контролем	Нет
12	Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств	12	Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств	Нет
13	Производство лекарственных средств для клинических исследований	13	Производство лекарственных средств для клинических исследований	Текст полностью заменен
14	Производство лекарственных средств из крови или плазмы человека	14	Производство лекарственных средств из крови или плазмы человека	Нет
15	Аттестация процессов и оборудования	15	Аттестация процессов и оборудования	Нет
16	Подтверждение соответствия серии продукции с целью ее выпуска, выполняемое Уполномоченным лицом	16	Подтверждение соответствия серии продукции с целью ее выпуска, выполняемое Уполномоченным лицом	Нет
17	Выпуск по параметрам	17	Выпуск по параметрам	Нет
18	Руководство по производству активных фармацевтических субстанций (АФС)			Приложение 18 отсутствует, т. к. оно оформлено в виде части II
		19	Контрольные и архивные образцы	Введено новое приложение
	Общие термины и определения		Общие термины и определения	Нет

Изменения в приложении 1 к ГОСТ Р 52249-2009 по сравнению с ГОСТ Р 52249-2004

Доклад на XIX конференции АСИНКОМ

А.Е. Федотов, д-р техн. наук, президент АСИНКОМ

Изменения относятся, в основном, к классификации и методам контроля чистых помещений и чистых зон, к аттестации асептических процессов и к завершающим операциям по приготовлению асептической продукции.

Классификация чистых помещений и чистых зон

Таблица 4. Классификация чистых помещений и чистых зон по правилам GMP EC 2003 г. (ГОСТ Р 52249-2004)

Зона	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц, равном или большем			
	В оснащенном состоянии		В эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3500	1	3500	1
B	3500	1	350000	2000
C	350000	2000	3500000	20000
D	3500000	20000	Не регламентируется	Не регламентируется

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

Как видно из таблиц, в 2009 г. существенно упрощены требования к концентрации частиц с разме-

Таблица 5. Классификация чистых помещений и чистых зон по правилам GMP EC 2009 г. (ГОСТ Р 52249-2009)

Зона	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц, равном или большем			
	В оснащенном состоянии		В эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Не регламентируется	Не регламентируется

рами, $\geq 5,0$ мкм, в 1 м³ воздуха, а именно в 2004 г. предельно допустимая концентрация для зон А в оснащенном и эксплуатируемом состояниях, а для зон В в оснащенном состоянии составляла 1 частицу. Это неоправданно жесткое требование.

В 2009 г. требования значительно упрощены: предельно допустимая концентрация для зон А в ос-

нащенном и эксплуатируемом состояниях составляет 20 частиц, а для зон В в оснащенном состоянии – 29 частиц.

Аттестация и текущий контроль чистых помещений и чистых зон

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

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

Текущий контроль выполняется постоянно для подтверждения неизменности соответствия чистых помещений заданным требованиям. Текущий контроль может быть непрерывным или периодическим, но достаточно частым, например, один раз в несколько минут.

Таблица 6. Основные отличия ГОСТ Р 52249-2004 и ГОСТ Р 52249-2009 по аттестации и текущему контролю с указанием пунктов приложения 1

№ п/п	ГОСТ Р 52249-2009	№ п/п	ГОСТ Р 52249-2004
5	При аттестации зон А на класс чистоты объем отбираемой пробы воздуха должен быть не менее 1 м ³ для каждой точки отбора проб	(а) к табл. п. 3	При текущем контроле зон А и В отбираются пробы общим объемом не менее 1 м ³ . Такой же объем пробы рекомендуется для зон С
8	Контроль концентрации частиц в зонах А должен проводиться в течение всего времени выполнения критических процессов... Периодичность контроля зон А и объем проб должны быть такими, чтобы охватить все вмешательства и любые нарушения в работе	»	В зоне А следует предусматривать непрерывный контроль концентрации частиц
10	Рекомендуется предусматривать такой контроль и для зон В, но периодичность контроля может быть увеличена	»	Рекомендуется предусматривать такой контроль и в зоне В
11	Система контроля аэрозольных частиц может иметь разные исполнения: – состоять из независимых счетчиков частиц; – образовывать сеть точек пробоотбора, которые последовательно подключаются к разветвителю, а через него к счетчику частиц; – являться комбинацией первых двух	»	В зоне А следует предусматривать непрерывный контроль концентрации частиц

Комментарий к таблице:**Объем проб**

В ГОСТ Р 52249-2009 (GMP 2009) существенно упрощены требования к объему пробы. Теперь нужно отбирать 1 м³ воздуха только в зонах А и только при их аттестации. Это требование для текущего контроля, а также для зон В и С, отменено.

Порядок отбора проб

ГОСТ Р 52249-2004 требовал проведения непрерывного контроля чистоты воздуха в зонах А и рекомендовали такой контроль для зон В.

В 2009 г. это требования отменено.

Сейчас следует предусматривать текущий контроль зон А, причем не оговаривается, каким этот контроль должен быть: непрерывным или периодическим. Это должен решать пользователь (проектировщик или поставщик по согласованию с пользователем) исходя из особенностей процесса и анализа риска.

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

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

В ГОСТ Р 52249-2009 введены **новые требования** к аттестации асептического производства и завершающей операциям, которые вносят ясность в требования к укупориванию флаконов и чистоте окружающей среды, в частности, после лиофильного высушивания.

Аттестация асептических процессов (ГОСТ Р 52249-2009, приложение 1)

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

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

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

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

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

при наполнении более чем 10 000 единиц продукции:

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

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

70. При любом числе первичных упаковок с питательной средой периодическое появление микробной контаминации может указывать на наличие небольших загрязнений, которые должны быть исследованы. При обнаружении значительной микробной контаминации следует рассмотреть их возможное влияние на стерильность серий, выпущенных после последних успешных испытаний с наполнением питательными средами.

Завершающие операции по приготовлению стерильной продукции (ГОСТ Р 52249-2009, приложение 1)

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

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

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

119. Поскольку при обжиге колпачков может выделяться большое количество нежизнеспособных частиц, оборудование для обжима должно размещаться отдельно и быть снабжено системой вытяжки воздуха (местными отсосами).

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

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

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

Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходных материалов

Доклад на XIX конференции АСИНКОМ

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



Темой конференции является ГОСТ Р 52249-2009. Правила GMP были впервые введены в 60-х годах для производства готовых лекарственных средств (ГЛС). В течение почти 40 лет они распространялись только на ГЛС и не затрагивали производство активных фармацевтических субстанций. В то же время одним из основных требований GMP являются требования к исходным материалам, к которым относятся:

- активные фармацевтические субстанции (АФС) – вещества, обладающие фармакологическим действием. Их процентная доля в препаратах может быть небольшой, но именно для того, чтобы их ввести больному человеку или животному, и создаются ГЛС;
- вспомогательные вещества (наполнители и т.п.);
- упаковочные материалы.

Критическим из всех этих составляющих является АФС.

Качество и эффективность лекарственного средства не-

посредственно зависят от качества АФС.

Нечистая субстанция или не та субстанция, могут нанести вред больному. Из плохих материалов невозможно получить хороший продукт. Какими бы не были документация, система качества, аттестация оборудования – все это не может улучшить плохой исходный материал.

Дискуссии о том, распространять правила GMP на АФС или нет, велись давно. Эта проблема действительно серьезная. Цикл производства АФС, как правило, многостадийный и длительный (до месяца).

Производство АФС включает в себя все виды операций:

- прием исходных материалов;
- технологические операции: синтез, выделение, очистку, перекристаллизацию, сушку;
- упаковку, переупаковку;
- маркировку, перемаркировку;
- контроль качества;
- выпуск продукции;
- хранение и реализацию.

Для того чтобы провести тонкий органический синтез для производства АФС, нужно **большое количество наименований исходного сырья самого различного происхождения: химические реагенты органические и неорганические, растворители, катализаторы и т.п. Все это поступает на производства вагонами и цистернами.** Поставщиков материалов множество.

Для проведения синтеза нужно самое различное **обору-**

дование: реакторы, смесители, колонны, центрифуги, сушилки. Всегда есть проблема с **растворителями**, их регенерацией и утилизацией. А на **стадиях выделения** готового продукта растворитель должен быть еще и безопасным – для водорастворимых АФС вода не годится.

Производители не только АФС, но и поставщики исходных материалов для АФС, постоянно находятся в поиске более совершенных технологий, менее энергоемких и материалоемких, вплоть до того, что в принципе меняется технология производства. Вместо трудоемкого и дорогого химического синтеза аскорбиновой кислоты мы сегодня имеем дешевую продукцию микробиологического синтеза из Китая.

Постоянно совершенствуется производство антибиотиков: появляются новые поколения субстанций антибиотиков – синтетические.

Для ГЛС изменения происходят другого рода: появляются новые формы ГЛС, новое современное оборудование, независимое от человеческого фактора и обеспечивающего 100 % -й контроль качества.

Какие разделы GMP и в какой мере должны распространяться на производство АФС – вопросы далеко не простые.

Тем не менее, говорить о правилах GMP только для ГЛС бессмысленно, если отсутствуют требования к производству исходных материалов.

Понимая это, Европейский Союз в 2001 г. внес в правила

GMP ЕС (в редакции ГОСТ Р 52249-2004) приложение 18, которое так и называлось «Руководство по производству активных фармацевтических субстанций (АФС)».

Сейчас это приложение оформлено в виде ч. II, что учтено в ГОСТ Р 52249-2009.

Данная часть стандарта является руководством по применению правил GMP к производству АФС с целью обеспечения гарантии качества и соответствия требованиям к чистоте (см. таблицу).

Последние несколько лет я работаю в Москве, а до этого много лет проработала на крупном химико-фармацевтическом комбинате по производству синтетических полупродуктов и витаминов руководителем проектно-конструкторского отдела, заместителем ди-

ректора по науке и развитию. Что такое производство АФС, тонкий органический синтез, знаю не понаслышке.

А.Е. Федотов периодически вспоминает свой семинар 2002 г., на котором я во всеуслышание заявила, что GMP на таких предприятиях невозможны. Да, есть система обеспечения качества, входной контроль сырья и контроль готовой продукции. Есть испытания оборудования. Но обеспечить такую систему аттестации оборудования и технологических процессов при таком их множестве и разнообразии невозможно. А главное, микробиологическую чистоту продукта, ведь именно этот показатель является одним из определяющих параметров при входном контроле в производствах ГЛС. Как обеспечить чистоту воздуха в помещениях крупнотоннажных производств? Это просто невозмож-

но, так считала я. Может быть для небольших мощностей, для лабораторных производств это и годится.

С того времени моя точка зрения претерпела изменения:

правила GMP для ГЛС и правила GMP для АФС – вещи разные.

Большую путаницу вносит терминология. Если понимать валидацию, как нечто громоздкое и трудноприменимое, то это невозможно. А если назвать это пусконаладочными испытаниями и периодическими испытаниями, то все становится на свои места. Нужно определить критическое оборудование, получить от изготовителя методики испытаний и применить их.

Область применения стандарта

Мощность по выпуску АФС может составлять от 1 кг в год

Применение стандарта к производству АФС

Вид производства	Стадии производства АФС, на которые распространяется данный стандарт (на сером фоне)				
	Производство исходного материала для АФС	Ввод исходного материала АФС в процесс	Производство промежуточного продукта	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
Химический синтез	Производство исходного материала для АФС	Ввод исходного материала АФС в процесс	Производство промежуточного продукта	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
АФС, выделенные из источников животного происхождения	Получение (сбор) органа, жидкости или тканей	Измельчение, смешивание и/или первоначальная обработка	Ввод исходного материала АФС в процесс производства	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
АФС, выделенные из источников растительного происхождения	Сбор растений	Измельчение и первоначальная экстракция	Ввод исходного материала АФС в процесс производства	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
Растительные экстракты, используемые в качестве АФС	Сбор растений	Измельчение и первоначальная экстракция	—	Дальнейшая экстракция	Физическая обработка и упаковка
АФС, состоящие из размельченных или растертых в порошок растений	Сбор растений и/или культивирование и сбор	Измельчение (растирание)	—	—	Физическая обработка и упаковка
Биотехнология: ферментация/культура клеток	Создание главного и рабочего банков клеток	Поддерживание рабочего банка клеток	Культура клеток и/или ферментация	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
«Классическая» ферментация для производства АФС	Создание банка клеток	Поддерживание банка клеток	Ввод клеток в процесс ферментации	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка

УСИЛЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ GMP

до 1000 т и более для одного вида субстанции. Это может быть лаборатория или крупнотоннажное многостадийное производство с огромными корпусами.

Действие правил не зависит от мощности производства.

Как применить правила GMP к производству АФС?

Обратимся к таблице, которую правила GMP (ГОСТ 2009) приводят для иллюстрации применения стандарта к производству АФС.

Здесь приведен цикл производства различных АФС с выделением стадий, на которых исходный материал вводится в технологический процесс и начинают действовать правила GMP. Усиление требований возрастает от ранних стадий к завершающим. Нужно правильно установить стадию, с которой правила начнут действовать.

Производитель АФС должен определить и документально оформить стадию, с которой должны начинаться производство из исходного материала и действовать требования данного стандарта.

Стандарт не распространяется на стадии, предшествующие вводу исходных материалов в производство АФС.

В таблице имеется термин: **ввод исходного материала АФС** в процесс. Что такое исходный материал?

Исходный материал для производства АФС – сырье, промежуточные продукты или другие АФС, используемые в производстве АФС и **включаемые в АФС в качестве существенного структурного элемента.**

АФС могут быть:

- нестерильные для производства нестерильных лекарственных средств;

- нестерильные для производства стерильных лекарственных средств;

- стерильные для производства стерильных лекарственных средств.

Одна и та же субстанция может применяться как для производства нестерильных, так и стерильных лекарственных средств.

К производству стерильных субстанций требования части II ГОСТа применимы только до стадии стерилизации. Процессы стерилизации и производство стерильных субстанций в асептических условиях выполняются с учетом требований стандарта в целом и приложения 1 на производство стерильных препаратов.

Правила не устанавливают никаких других требований по классификации зон для производства субстанций.

АФС может производиться на предприятии-изготовителе ГЛС и на предприятиях, специализирующихся только на выпуске фармацевтических субстанций.

В качестве АФС могут применяться вещества, которые являются продукцией других отраслей промышленности и находят применение не только в фармации, но и в других отраслях.

Убедиться, что АФС производится правильно – это большая проблема для производителей ГЛС.

Здания, помещения и инженерные системы

Часть II стандарта устанавливает требования к проектированию и строительству зданий и помещений, предназначенных для производства промежуточных продуктов и АФС. При проектировании помещений возможность загрязнения следует сводить к минимуму.

Если для промежуточных продуктов и АФС установлены требования к микробиологической чистоте, то при проектировании помещений следует предусматривать защиты от микробных загрязнений.

При организации потоков материалов и персонала должно быть предусмотрено предотвращение перепутывания и загрязнения материалов и продукции.

Перепутывание технической аскорбиновой кислоты и медицинской может привести к смертельному исходу. Для выделения и промывки **технической кислоты** применяются дихлорэтан или толуол, а для **медицинской** – этиловый спирт.

Следует предусматривать отдельные зоны или другие решения для следующих операций:

- получения, идентификация и отбор проб до выдачи разрешения на выпуск или отклонение;
- карантина или отклонения промежуточных продуктов или АФС;
- отбора проб промежуточных продуктов или АФС;
- хранения отклоненных материалов;
- хранения выпущенных материалов;
- выполнения технологических операций;
- выполнения операций по упаковке и маркировке;
- проведения лабораторных анализов.
- вспомогательных помещений.

Вода, используемая при производстве АФС, должна соответствовать своему назначению. Должны быть разработаны требования к качеству воды по физико-химическим свойствам и микробиологической чистоте.

Если нестерильные АФС предназначены для дальней-

шего производства стерильных лекарственных средств, то вода, применяемая на конечных стадиях очистки, должна быть проверена на общее число микроорганизмов, число нежелательных микроорганизмов и уровень эндотоксинов.

Следует проводить аттестацию подготовки воды.

Обеспечение качества

Данная часть стандарта содержит требования по обеспечению качества. Как для производства готовых лекарственных средств, так и для производства АФС должна действовать система обеспечения качества. Она должна быть разработана, документально оформлена и внедрена.

Должен быть определен круг лиц, ответственных за выпуск АФС, их функции, обязанности и ответственность.

Для подтверждения соответствия производства АФС требованиям настоящего стандарта следует регулярно проводить внутренние аудиты (самоинспекции).

Изменения, которые могут оказать влияние на промежуточные продукты и АФС должны быть согласованы.

Персонал

Устанавливаются требования к квалификации персонала, гигиене персонала. Отдельно выделен раздел 3.3 «Консультанты».

Консультанты по вопросам производства и контроля качества производства промежуточных продуктов и АФС должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт работы.

Следует организовать ведение и хранение протоколов о проведении консультаций с

указанием имен, адресов, специальностей и видов услуг, предоставляемых этими консультантами.

Технологическое оборудование

Оборудование должно быть удобным, легко чиститься, обслуживаться. Оборудование, по возможности, должно быть закрытым или герметичным.

При использовании открытого оборудования следует принимать меры по снижению риска загрязнения.

Документация и протоколы

Следует вести документацию в полном объеме о производстве, контроле качества и реализации продукции:

- спецификации на сырье и промежуточные продукты, упаковочные материалы;
- инструкции, методики;
- протоколы серий;
- протоколы очистки и использования оборудования
- протоколы на серию продукции;
- протоколы лабораторного контроля.

Документация должна храниться не менее одного года после окончания срока годности серии.

Контроль изменений

Производство АФС всегда связано с каким-либо совершенствованием технологии, поиском менее энергоемких и материалоемких технологий, повышением выхода. Иногда радикально можно изменить технологию: производство аскорбиновой кислоты выполняется двумя методами (химическим и микробиологическим синтезом).

Производитель АФС должен известить всех потребите-

лей АФС – производителей лекарственных средств, об **изменениях установленных методов производства и контроля качества.**

Реализация, хранение, переупаковка и перемаркировка

Стандарт устанавливает требования к любым действиям, связанным с реализацией, хранением, переупаковкой и перемаркировкой промежуточных продуктов или АФС.

Необходимо обеспечить полную прослеживаемость этих операций.

Должна быть исключена возможность перекрестного загрязнения или перепутывания. Должны быть обеспечены установленные условия окружающей среды.

Стандарт не распространяется на производство цельных клеток, цельной крови и плазмы, **распространяется** на производство АФС, получаемых с использованием крови или плазмы в качестве исходного сырья.

Стандарт не распространяется на производство **нерасфасованных лекарственных средств, распространяется** на АФС, относящиеся к приложениям 2 – 7 настоящего стандарта.

Раздел 18 устанавливает дополнительные требования к АФС, производимым путем культивирования клеток (ферментации).

Раздел 19 данной части стандарта содержит **требования** на производство АФС, используемых для получения лекарственных средств, предназначенных для **клинических исследований.**

Опыт применения информационных технологий в управлении производственными процессами предприятий биофармацевтической отрасли в соответствии с требованиями GMP

Доклад на XIX конференции АСИНКОМ

*В.М. Колышкин (на фото), канд. биол. наук вице-президент ООО ГК «Биопроцесс»),
С.А. Богатиков, руководитель департамента корпоративных технологий ООО ГК «Биопроцесс»,
М.В. Подпругина, зам. генерального директора по качеству ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова,
Е.С. Сидорова, начальник отдела системного анализа ООО ГК «Биопроцесс»,
В.А. Михайлов, д-р техн. наук, президент ООО ГК «Биопроцесс»*



Фармацевтическое производство отличается сложностью и многогранностью производственных процессов. Исходное сырье проходит множество стадий, причем порядок прохождения во многом зависит от качества исходного сырья. При этом необходим жесткий контроль характеристик исходного сырья, промежуточных продуктов и конечной продукции. Наряду с этим, жесткому контролю (с целью анализа и коррекции) подвергаются и показатели течения процессов, такие как время, температура, давление и пр.

Процессы хранения сырья, промежуточных продуктов и готовой продукции также имеют свои особенности, к которым можно отнести условия хранения, где особое значение имеет чувствительность продуктов к соблюдению температурного режима и влажности. Как правило, и компоненты, и готовая

продукция имеют сроки хранения, которые необходимо строго соблюдать.

Процесс закупки сырья и полуфабрикатов должен отвечать тем же требованиям: постоянный контроль качества, соблюдение условий хранения и перевозки, недопущение закупки просроченных компонентов.

Ключевой вопрос для российских производителей – вопрос стандартизации производства и бизнес-процессов. Учитывая возрастающие потоки информации, которые необходимо собирать и анализировать для принятия решений, эта задача, на первый взгляд, кажется трудновыполнимой.

Внедрение комплексных решений с использованием информационных технологий – это возможность создания благоприятных условий для сертификации предприятия на соответствие международным стандартам «**Фармацевтическая система качества Q10**» и отраслевым стандартам **GMP**, выполнение требований которых обеспечивают современный уровень организации производства и контроля качества лекарственных средств.

Применение информационных технологий позволяет интенсифицировать процессы организации и планирования на предприятиях биофармацевтической отрасли, а развитие методов управления с использованием информационных

потоков позволяет сократить не только время на принятие решений, но и повысить их эффективность.

Более полная информация позволяет принять более эффективные решения. Для этого информация должна быть получена и сохранена.

Решение проблем обеспечения информацией решается посредством **информатизации** – комплекса мер, обеспечивающих применение достоверного знания во всех видах производственной деятельности.

Информатизация включает в себя создание **информационной среды, инфраструктуры**, поддерживающей информационные процессы, и **информационных технологий**, определяющих способы реализации этих процессов.

Информационная среда – совокупность систематизированных и организованных специальным образом данных и знаний.

Инфраструктура – совокупность технических и программных средств, обеспечивающих получение, хранение, передачу, обработку и представление информации.

Информационная технология – это система методов сбора, хранения, обработки, передачи, представления и использования информации.

С ЧЕГО НАЧАТЬ?

Информационная среда должна быть совместима с

организацией. Цель информационной среды – получить преимущества в конкуренции, поддержать сильные стороны компании. Такую информационную среду в готовом виде купить нельзя, эту информационную среду надо выстроить. Информационная среда не может заработать, если на предприятии нет менеджмента.

Первая задача – это создание информационной среды и моделей системы менеджмента предприятия.

Фармацевтическое предприятие большой и сложный механизм со множеством частей, которые взаимодействуют между собой по определенным правилам. Эти правила существуют в любом случае – сформулированы они в явном виде или нет.

Вторая задача – создание коммуникаций, то есть этих правил и системы контроля исполнения.

Коммуникационный процесс – это обмен информацией между двумя или более людьми. Основная цель коммуникационного процесса – обеспечение понимания информации, являющейся предметом обмена.

Контроль – это процесс обеспечения достижения целей. Процесс контроля состоит из установки стандартов, измерения фактически достигну-

тых результатов и проведения корректировок в том случае, если достигнутые результаты отличаются от установленных стандартов.

СОЗДАНИЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ СРЕДЫ И МОДЕЛЕЙ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА

Формула «**ЧТО – КТО – КАК – КОМУ – КОГДА – СКОЛЬКО**» является основой успешного управления. Для менеджеров всех уровней должно быть понятно, что делать, кто делает, как, для кого и когда делает, чего и сколько для этого требуется. Если хотя бы один из элементов этой формулы отсутствует или «непрозрачен», то менеджерам придется непрерывно совещаться, чтобы принимать решения.

Первые три модели менеджмента подробно описаны в учебниках, технической и популярной литературе, они всем понятны.

В настоящее время в мире разработано и применяется для бизнес-моделирования множество методологий. Но большинство из них нацелено, прежде всего, на моделирование бизнес-процессов и потоков данных (методологии SADT/IDEF0, DFD, IDEF3 и т.д.) и не позволяют, на наш взгляд, в полной мере построить количественные модели и модели производственных процессов.

Поэтому для описания количественной модели была создана методология построения нормализованной референтной модели (НРМ).

В статье «Референтные модели производственно-технологических процессов при создании системы менеджмента качества на основе стандартов семейства ГОСТ Р ИСО 9000-2001», опубликованной в журнале «Технология чистоты» №1 за 2005 г., были рассмотрены базовые подходы к построению референтных моделей производственно-технологических процессов.

Базовым элементом количественной модели является «стандартная единица действия (ресурсный куб)».

Каждая вершина куба отражает информацию, без которой действие не может произойти.

Например: (1) Аппаратчик цеха – (2) в соответствии с инструкцией «Получение воды очищенной» – (3) из водопроводной воды – (4) в помещении цеха розлива – (5) на территории предприятия – (6) на установке обратного осмоса – (7) готовит воду очищенную – (8) отходы производственной операции сливаются в канализацию.

Со всеми вершинами куба связаны другие действия, операции и процессы, например:

Основные бизнес-модели менеджмента предприятия и информационная среда

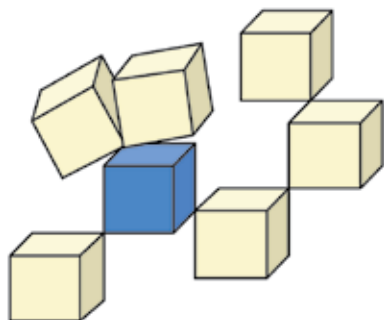
Функциональная и структурная модели	Организационная модель	Модели бизнес-процессов. Рольевая модель	Количественная модель
ЧТО	КТО	КАК-КОМУ-КОГДА	СКОЛЬКО
Типовые документы описывающие систему менеджмента			
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Приказ о разграничении полномочий ✓ Положение о функциональной структуре 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Организационная структура ✓ Положение о предприятии ✓ Положение о подразделениях ✓ Должностные инструкции 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Регламенты бизнес-процессов и процедур ✓ Стандарты предприятия ✓ Инструкции ✓ Документированные процедуры 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Спецификации ✓ Референтные модели производства ✓ Техничко-экономические показатели, нормы ✓ Бюджеты

- с персоналом – процессы начисления заработной платы, обучения, аттестации, контроля контаминации, медицинского освидетельствования и т.д.;

- с оборудованием – процессы технического обслуживания, валидации, начисления амортизации и т.д.;

- с помещением – процессы уборки, обеспечения освещением, отоплением, ремонтом и т.д.

Таким образом, строится система взаимосвязанных действий.



Технологические процессы в количественной модели представлены в виде нормализованной референтной модели и имеют сетевую структуру с выделенными основными, вспомогательными и контрольными операциями.

Состав нормализованной референтной модели:

Диаграмма хода процесса – графическое представление производственно-технологического процесса в виде потока операций.

Спецификации по параметрам и характеристикам операций – документы, содержащие требования к процессам производства и доказательства надлежащего исполнения (записи в журналах, протоколах и пр.).

Количественная модель, построенная с помощью методологии НРМ, позволяет:

- получить полную, достоверную и однозначную информацию о процессе,

- применить математические методы для анализа и оптимизации процесса,

- полностью воспроизвести процесс.

По мере построения нормализованных референтных моделей производственно-технологических процессов, рекомендуем сразу их использовать в производственной деятельности. Например, при разработке системы производственных записей, планировании разработки и пересмотра инструкций, планировании работ по проведению аттестации и т.д.

Функции по построению бизнес-моделей менеджмента предприятия, созданию информационной среды и поддержанию ее в актуальном состоянии целесообразно возложить на самостоятельное подразделение. На наш взгляд, это подразделение должно состоять из трех-четырех специалистов.

СОЗДАНИЕ КОММУНИКАЦИЙ И СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ ИСПОЛНЕНИЯ

Управление – это процесс планирования, организации, мотивации и контроля, необходимый для формирования и достижения целей организации.

Процессы управления взаимодействуют между собой, формируя единую систему,

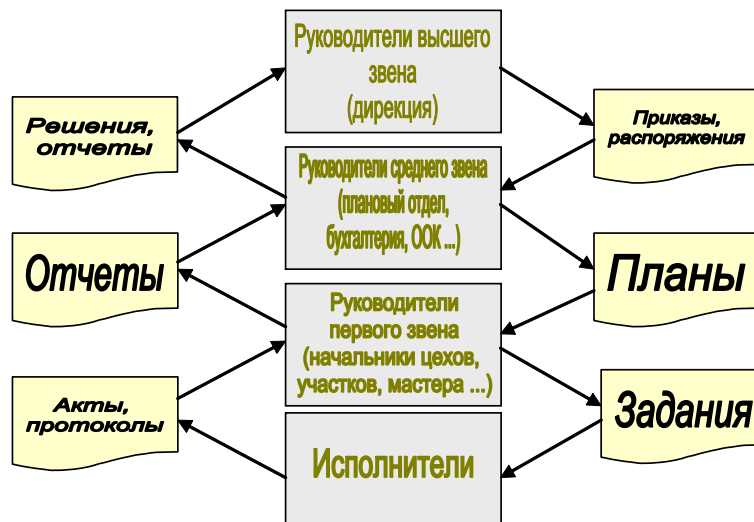
т.е. непрерывную цепь взаимосвязанных действий.

Процессный подход рассматривает управление как непрерывную серию взаимосвязанных управленческих действий. Эти действия очень важны для успеха организации. Процесс управления является суммой всех взаимосвязанных действий.

В системном подходе подчеркивается, что руководители должны рассматривать организацию как совокупность взаимосвязанных элементов, таких как люди, структура, задачи и технология, которые ориентированы на достижение целей организацией.

Применяя концепции процессного и системного подходов в системе управления предприятием, примитивно эту систему можно представить в виде регламентированного потока информации и данных.

Руководители от 50 до 90 % всего времени тратят на коммуникации, чтобы реализовать свои функции в информационном обмене, процессах принятия решений, управленческих функциях планирования, организации, мотивации и контроля. Именно поэтому обмен информацией и контроль исполнения встроен во все основные виды управленческой деятельности.



Для обеспечения выполнения коммуникационного процесса и процесса контроля исполнения управленческих решений на предприятии был создан отдел контроля исполнения.

Одна из задач решаемых отделом – обязательное ведение протоколов всех совещаний, заседаний, оперативок, ведение базы принятых решений и поручений, доведение информации до исполнителей и т.д. Это необходимо, прежде всего, для снятия противоречий при принятии решений, связывания типовых поручений в одну задачу, установки приоритетов, управления взаимодействием подразделений, равномерного распределения поручений по исполнителям, контроля исполнения поручений. База принимаемых решений формируется из приказов, распоряжений, протоколов, программ корректирующих и предупреждающих действий.

В качестве методов системы контроля исполнения применяются:

- контроль факта исполнения/неисполнения,
- контроль хода исполнения,
- планирование выполнения поручений,
- календарное планирование выполнения,
- оценка рисков,
- анализ отклонений и результатов выполнения управленческих решений.

Обязательное условие контроля исполнения – ведение записей (планов, протоколов, отчетов и т.д.). Записи – доказательная база исполнения. Все записи по решениям, поручениям и результатам исполнения должны быть систематизированы, подшиты в дела и храниться в архиве для дальнейшего использования.

Для выпуска качественной продукции должны качественно функционировать и управ-

ляться все бизнес-процессы, что возможно лишь при условии их формализации, прозрачности, информативности и обязательном контроле исполнения.

Создание информационной среды и коммуникаций системы управления обеспечивается решением основных задач:

- обеспечением системного подхода к технологии управления;
- сбором и управлением комплексной информацией о процессах для обеспечения их тонкой настройки;
- своевременным внесением корректирующих действий и поддержанием описания процессов в актуальном состоянии;
- организацией взаимодействия участников;
- созданием планов и методик разработки бизнес-моделей;
- обеспечением контроля исполнения управленческих решений.

Книга «Чистые помещения»



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

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

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

Содержание книги

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

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

Фармацевтическая субстанция – растительное сырье. Нормативные акты ЕС и РФ

Доклад на XIX конференции АСИНКОМ

О.Б. Тригубчук, директор по качеству ОАО «Красногорсклексредства»

В.И. Бровченко (на фото), начальник отдела лицензирования ОАО «Красногорсклексредства»



Заметным событием для производителей «**медицинских чаев**» (растительные чаи) в 2009 г. было издание ГОСТ Р 52249-2009, особенно Приложения 7, которое полностью посвящено растительному сырью.

Преднамеренно употребляю термин «**медицинские чаи**», который пока не введен в РФ и является синонимом к российскому термину «**фасованное лекарственное растительное сырье для приготовления настоев и отваров**».

Уже с первых предложений видно, что в терминологии РФ и ЕС есть несоответствия, над которыми необходимо работать.

Производство упомянутых лекарственных средств (ЛС) довольно простое технологически. В процессе измельчения, просеивания и фасовки **исходного растительного сырья**, получают **растительные чаи (лекарственные средства)** в пачках и одноразовых пакетах.

ОАО «Красногорсклексредства» (КРЛС), является основным в РФ производителем этих лекарственных средств, имеет 70-летнюю историю и большой опыт работы с растительным сырьем. Опыт КРЛС с 1996 г. систематически дополняется опытом немецкой фирмы Мартин Бауэр (Германия), материнской компанией международного холдинга, в который входит КРЛС. В год обе компании перерабатывают более 30 тыс. т сухого растительного сырья.

С 1996 по 2009 гг. объем перерабатываемого растительного сырья возрос в Германии на 10 тыс. т – это, в основном, «балк» продукты; КРЛС увеличил объем на 2,5 тыс. т (лекарственные средства в потребительской упаковке и в упаковке «ангро»). **Спрос на медицинские чаи** заметно растет (табл. 1).

Объем реализованной продукции в 2008 г. составил более 1 млрд.

Для изготовления лекарственных чаев, большая часть **исходного сырья** закупается в РФ. Однако, КРЛС вынуждено использовать в производстве **значительные объемы импортного сырья** из стран СНГ, Европы, Африки. Экономически это невыгодно. Тем не менее, мы закупаем за рубежом даже такие традиционно российские виды сырья как валериана, ромашка, зверобой, ноготки, поскольку **система заготовки культивированного и дикорастущего сырья в РФ полностью разрушена**.

О разрушенной системе заготовки сырья в СССР можно говорить отдельно: 10 тыс.т сырья – объем переработки КРЛС 20 лет назад. В производстве ЛС использовалось только российское сырье, кроме почечного чая.

Сегодня нередко мы приобретаем **исходное сырье** у одной из компаний холдинга – в Польше, Чехии или Германии, причем, это сырье уже частично обработано.

В случае с поставками сырья, все укладывается в рамки таможенных правил и требований приложения 7, согласно которого на КРЛС поступает **исходное сырье как необработанное, так и частично обработанное, т.е. промежуточный продукт**. Однако ГОСТ 52249 предупреждает о том, что «не заменяет требований Фармакопеи».

Таким образом, имеем с одной стороны – современные положения ГОСТ 52249, с другой стороны – устаревшие требования ОФС «Правила приемки лекарственного растительного сырья», которые ГОСТ 52249 не отменяет.

Мы находимся в положении, когда **исходное сырье** должны контролировать в соответствии со «... сборником обязательных общегосударственных стандартов и положений, **нормирующих качество лекарственных средств**» - как определено в вводной частью ГФ 11 изд. Вот **очередное несоответствие** в терминах ЕС и РФ, вызывающее вопросы у производителя. Табл. 2 показывает, что и в РФ и в ЕС используется примерно одно и то же растительное сырье – высушенное, иногда свежее; цельное, иногда разрезанное. Только в РФ сырье используется **в качестве ЛС, что**

Таблица 1. Рост объемов промышленной продукции КРЛС

Показатель	Единица измерения	Период производства, годы					
		2004	2005	2006	2007	2008	9 мес 2009
Объем промышленной продукции в фактических ценах (без НДС и акцизов)	тыс. руб.	339 348	414 721	515 651	579 048	739 105	615 848

Таблица 2. Актуальные и устаревшие термины

Лекарственное растительное сырье (ОФС Правила приемки ГФ 11)					
№ п/п	Представляет собой	Используемые в виде	Используемые в качестве	Используемые для	Контролируется производителем ГЛС
1	2	3	4	5	5
1	части лекарственных растений	Высушенные, РЕЖЕ свежие	Лекарственного средства	Получения лекарственных средств	ГФ 11
2	иногда целые растения				
Растительные субстанции, растительное сырье (Herbal substances) (ГОСТ 52249-2009)					
№ п/п	Представляет собой в основном	Используемые в виде (ФОРМЕ) необработанные	Используемые в качестве		Контролируется производителем ЛС
1	Целые растения	ОБЫЧНО высушенные	Исходные материалы при производстве ГЛС		Спецификации предприятия
2	Фрагментированные и разрезанные растения				
3	Части растений	ИНОГДА свежие			
4	Водоросли, грибы, лишайники				
5	Экссудаты (выделения из растений)				

категорически неверно, а в ЕС сырье используется для изготовления ЛС, что позволяет легко ввести термин **исходное сырье**, из которого будут изготовлены ЛС. Много споров было о растительной субстанции в последние годы.

Согласно законодательства ЕС под **субстанцией (Substance)** понимается любое вещество (материя) независимо от его происхождения, которое может быть:

- **Человеческим**, например, кровь, ее составляющие и препараты крови.
- **Животным**, например, микроорганизмы, токсины, интактные животные, части органов, продукты секретиции, экстракты или продукты крови.
- **Растительным**, например, микроорганизмы, растения, части растений, продукты, выделяемые растениями, экстракты.
- **Химическим**, например, химические элементы, природные = *naturally occurring* химические вещества, соединения, полученные путем химических превращений или в результате синтеза.

Таким образом, законодательством ЕС уточнено, что **растительная субстанция, растительное сырье, Herbal substances** это тождественные понятия и имеют статус – **исходное сырье**.

Исходное сырье следует контролировать по спецификации, содержание которой приведено в приложении 7.

Главными признаками растительного сырья является то, что оно **необработанное**, используется производителем для изготовления ЛС. К исходному сырью также относится **промежуточный продукт**.

«Растительная субстанция» (*Herbal substances*) и «активная фармацевтическая субстанция» АФС (**active pharmaceutical ingredient; API**) – это **НЕ** тождественные понятия!

Производитель «растительной субстанции» – аграрное производство, организованное по GACP (Надлежащая сельскохозяйственная практика).

Производитель «активной фармацевтической субстанции» – фармацевтическое производство, организованное по GMP.

Итак, ЕС пользуясь стандартом GMP, контролирует **исходное сырье (Herbal substances)** по спецификациям. Причем, объем требований, заложенных в спецификации по ГОСТ 52249, намного шире характеризует сырье, поступающее для переработки, чем требования ГФ 11 и СанПиНы РФ. Наши коллеги из Германии контролируют в исходном сырье около 480 пестицидов, «тяжелые» (токсичные) металлы, большой список микроорганизмов, контролируют площади для выращивания растительного сырья, в соответствии с требованиями ГОСТ 52249, предупреждающего, что фармакологическая активность и стабильность готового лекарственного средства во многом зависит от способа получения **растительного сырья**, т.е. от выбора семян, условий выращивания и заготовки сырья.

Именно поэтому в спецификацию на растительное сырье введены требования о происхождении сырья, об использовании пестицидов при заготовке сырья, методы определения содержания пестицидов и их допустимые концентрации, а также испытания на содержание токсичных металлов и др.

Нет необходимости перечислять все эти требования, их можно прочитать в ГОСТ 52249. Главная мысль заключается в том, что Россия должна гармонизировать свои нормы к растительному сырью с нормами ЕС, потому что потребители РФ имеют право получить **эффективное и безопасное растительное средство, также как и европейские потребители!** Ведь это одна из главных причин, почему мы гармонизируем требования ЕС и РФ.

Есть еще одна проблема, которую предстоит обсудить – АФС и **повторный контроль**.

Как было сказано выше, КРЛС получает некоторые объемы **исходного сырья из ЕС**, в будущем, возможно, будет получать и АФС или **нерасфасованные**

Таблица 3

Арфазетин Э №ЛС-000159		Фитоседан №3 №ЛС-002196	Статус
Черники побеги №ЛСР-001837/08	АПИ	Пустырника трава	ЛС
Фасоли створки плодов №ЛСР-003086/08	АПИ	Душицы трава	ЛС
Элеутерококка корневища и корни №РН001808/01	АПИ	Чабреца трава	ЛС
Шиповника плоды	ЛС	Валерианы корневища с корнями	ЛС
Хвоща полевого трава	ЛС	Донника трава №ЛСР 004899/08	АПИ
Зверобоя трава	ЛС		
Ромашки цветки	ЛС		

Таблица 4

Лекарственное средство	Лекарственная форма	Форма выпуска	Статус
Зверобоя трава №ЛСР-000783/08	трава измельченная	Ангро (НЛС)	ЛС
		Пачки	ГЛС
Черники побеги №ЛСР-001837/08	Побеги измельченные	Ангро	АФИ
Фасоли створки плодов №ЛСР-003086/08	Створки плодов измельченные	Ангро	АФИ
Элеутерококка корневища и корни №РН001808/01	Корневища и корни измельченные	Ангро	АФИ
Донника трава №ЛСР 004899/08	Трава измельченная	Ангро	АФИ

ЛС. В период хранения растительной субстанции и АФС в ЕС используют термин **повторный контроль**. В РФ исходное сырье, продукт «ангро» и ГЛС имеют установленный срок годности, причем, одинаковый, например, 3 года. В документации РФ не указано, что по завершении срока годности исходного сырья или продукта «ангро» (АФС) из него можно производить ЛС. В ЕС в этом случае контролируется **снижение** суммы БАВ и по результатам исследований принимается решение о дальнейшем использовании продукта. При низком содержании БАВ продукт можно реализовать для пищевой промышленности, где сумма БАВ должна быть значительно ниже.

Получается, что производитель РФ, не успевший в течение установленного срока годности произвести ЛС, должен утилизировать сырье. Такая роскошь нам непозволительна, и не потому, что это финансовые потери предприятия, а потому, что **планета Земля имеет ограниченные ресурсы**, которые необходимо беречь! Термин **повторный контроль** поможет нам это делать.

Требует внимания и термин **АФС (active pharmaceutical ingredient; АПИ)**, который необходимо гармонизировать с аналогичным термином РФ.

По нашему мнению, для растительного сырья более приемлем термин АФИ (активный фармацевтический ингредиент) (табл. 3). Хотя, если следовать переводу ГОСТ 52249, то АФС и АФИ – это тождественные понятия. **Сборы с Арфазетин Э и Фитоседан №3** состоят из **ингредиентов**, которые КРЛС производит для себя из **растительной субстанции (исходного сырья)**. Соблюдая это правило, Росздравнадзор в Решении о выпуске законно включает графу об АФС.

Руководствуясь положением ЕС о том, что ЛС могут состоять из АФС+АФС, или АФС+ЛС, или ЛС+ЛС, мы понимаем: в состав сбора входят ЛС и АФИ.

Приведенные данные в табл. 4 показывают, что согласно регистрационным удостоверениям ингредиенты, выделенные зеленым цветом, зарегистрирова-

ны как ЛС, хотя должны быть зарегистрированы как АФИ (АФС).

Приложение 7 ГОСТ 52249 предупреждает: «Классификация исходных материалов по GMP зависит от их использования производителем лекарственного средства. Материал может быть классифицирован как АФС, промежуточный или готовый продукт. Ответственность за классификацию несет производитель ЛС.

Производитель должен убедиться, что эти стадии соответствуют **требованиям, установленным при государственной регистрации**».

По нашему мнению, **продукты переработки КРЛС в упаковке «ангро» могут иметь три статуса:**

- нерасфасованное ЛС,
- активный фармацевтический ингредиент (АФИ),
- промежуточный продукт.

АФИ и ЛС подлежат государственной регистрации, промежуточный продукт – не подлежит регистрации; но все эти продукты должны быть изготовлены по правилам ГОСТ 52249-2009.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Актуализировать термины и понятия для обеспечения взаимопонимания между специалистами и сопоставимости технико-экономической информации.

2. Незамедлительно начать работу над ГФ 12, т. 4, учитывая при этом как европейское законодательство, так и давно принятые, «работающие» российские правила.

3. Придать официальный статус приведенным ниже терминам из ГОСТ 52249-2009, не дожидаясь издания ГФ 12, т. 4:

- растительная субстанция (растительное сырье),
- исходное сырье,
- промежуточный продукт,
- спецификация на исходное сырье,
- повторный контроль,
- активный фармацевтический ингредиент.

Обеспечение качества в соответствии с правилами GMP. Проблемы и решения

Доклад на XIX конференции АСИНКОМ

М.М. Сотаева, начальник отдела GMP и качества ЗАО «ФАРМ-ЦЕНТР»



В течение 1998 – 2009 гг. наиболее актуальным является комплекс вопросов, связанных с GMP. В основе концепции GMP лежит принципиально новый подход к обеспечению качества лекарственных средств. Идеология GMP предполагает перенос акцента с контроля готовой продукции на обеспечение качества на всех этапах обращения лекарственных средств. А качество должно быть заложено в продукт в процессе производства и проконтролировано на всех стадиях изготовления.

Поэтому объектами контроля, в первую очередь, становятся сам процесс производства и различные производственные факторы (система управления производством, персонал, здания, помещения, оборудование, технологический процесс, инженерные системы и т.д.). Только соблюдение принципов, требований и норм правил GMP на фармацевтических предприятиях гарантирует выпуск эффективных и безопасных лекарственных средств надлежащего качества.

Особое место в GMP занимает управление качеством и предполагает наличие на предприятии двух отделов – контроля качества и обеспечения качества. Главная обязанность первого – выявление дефектов, а второго – предотвращение ошибок.

Немного истории.

В России в 1991 г. впервые были введены национальные правила производства лекарственных средств (РД 64-125-91), разработанные сотрудниками ГНЦА. В феврале 1998 г. правила GMP в виде ОСТа 42-510-98 утверждены министром здравоохранения РФ. Плановая работа началась, когда 1 июля 2000 г. совместным приказом министра здравоохранения РФ и министра экономики РФ был определен срок перевода всех производств лекарственных препаратов на требования GMP и к 2005 г. все российские предприятия должны были соответствовать требованиям GMP. Эта дата считается в России официальной датой начала внедрения правил GMP.

Наша компания – это фармацевтический холдинг ЗАО «ФАРМ-ЦЕНТР» объединяющий три комбината, два из которых ОАО «Синтез» и ОАО «Биохимик», одни из крупнейших в России с полувековым опытом, а третий – ЗАО «Биоком» - это современный небольшой завод. Численность холдинга составляет примерно 6 тыс. человек. Выпуск продукции составляет порядка 400 наименований готовых лекарственных средств – это инъекционные и инфузионные растворы, асептически фасованные порошки для инъекций, таблетки, капсулы, саше, мази, суппозитории, глазные и назальные капли, настойки, сиропы.

На момент выхода ОСТ 42-510-98 наши предприятия только проводили теоретическое изучение вышеперечисленных документов. Мы, как и все, не имели достаточной нормативно-методической документации для подготовки и внедрения

правил GMP, поэтому каждое предприятие занималось изобретением «своего велосипеда», совершая одни и те же ошибки. Чтобы понять, что нужно делать, мы провели самоинспекции предприятий и внешние аудиты, по результатам которых были составлены отчеты о фактическом состоянии дел и разработаны планы мероприятий по поэтапному внедрению GMP.

Ввод в действие правил GMP с 01.01.05 в виде нового национального стандарта (ГОСТ Р 52249-2004), направленный на гармонизацию российских стандартов с международными нормами и правилами и на создание единого международного механизма технического регулирования стал новым этапом на пути внедрения стандартов GMP. У нас появился ориентир и стали более понятны критерии оценки системы управления качеством.

Итак, с чего мы начинали? Работа по внедрению стандартов GMP проводилась по нескольким направлениям: тотальное обучение персонала основам GMP, создание службы обеспечения качества, приведение системы контроля качества и производственных участков в соответствие с требованиями GMP. В создании организационной структуры системы качества мы руководствовались тем, что служба качества является самостоятельным и независимым структурным подразделением предприятия, чем гарантируется ее эффективность.

ОБУЧЕНИЕ

Одним из наиболее важных вопросов при организации про-

изводства по GMP, является подготовка персонала, начиная с уборщиков и кончая высшим руководством предприятия. Поэтому обучению персонала мы придавали большое значение с самого начала, поскольку модернизация предприятия без соответствующей подготовки персонала невозможна.

Нужно отметить, что одной из первоочередных и наиболее сложных задач в этом смысле явилось изменение менталитета сотрудников наших предприятий и обучение специалистов различных уровней. Высокая технологичность производства и огромная мера ответственности за качество продукции диктовали организацию постоянно действующей образовательной системы, которая включает как внутреннее, так и внешнее обучение (АСИНКОМ, Скиф, ГНЦА, ЦФО, ЛХФИ, ММА им. Сеченова, ВНИИС и т.д.)

В рамках поставленных задач нами проводились семинары на каждом из предприятий компании с одновременным аудитом производственных участков силами ведущих специалистов. На семинары для докладов мы приглашали специалистов в сфере GMP (А.Е., Федотов, О.Е. Нифантьев, И.В. Топников, А.А. Трапкова, Н.В. Люлина, И. Монинец и др.). Ведущие специалисты докладывали по актуальным вопросам GMP (организация и проведение работ по аттестации и квалификации, валидация аналитических методик и методов отбора проб, подходы к валидации систем водоподготовки, выбор объектов валидации, основываясь на анализе рисков и т.п.), проходило обсуждение, обмен мнениями и знаниями на уровне специалистов отделов и производств.

Таким образом, мы учились не только в сторонних организациях, но и друг у друга. И как показывает опыт, это порой оказывалось более эффективным, так как при практическом

применении правил GMP у нас возникали одни и те же вопросы, на которые каждый отвечал по-своему.

Система обучения призывает все уровни руководства предприятием. Ежегодно утверждаются планы обучения и повышения квалификации. Для проверки эффективности проводятся аттестации и на каждого сотрудника предприятия и ведутся аттестационные листы.

СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ

Вторым аспектом внедрения стандартов GMP было создание службы управления качеством. **Управление качеством** – это всеобъемлющая концепция, охватывающая весь жизненный цикл продукта: разработку, производство, контроль качества и реализацию. Все этапы жизни продукта равнозначны. Для эффективного управления столь сложной характеристикой как качество, нужен инструмент, которым и является система обеспечения качества, призванная гарантировать, что выпускаемый продукт будет соответствовать необходимым для него требованиям.

С этой целью на предприятиях были организованы отделы обеспечения качества, основной задачей которых является организация и координация деятельности подразделений и служб комбинатов по выполнению функций управления качеством. В них вошли несколько подразделений по валидации, по документации, по обучению, по самоинспекции. Также активное участие в этой работе принимают отделы метрологии и главного технолога.

Ответственность всех руководителей в системе управления качеством наряду с должностными инструкциями, положениями о подразделениях была прописана в матрице ответственности и определена в соот-

ветствии с требованиями стандарта.

Была сформулирована политика в области качества и в соответствии с утвержденным директором планом доведена до всех сотрудников предприятия.

Составлялись планы поэтапного внедрения требований GMP. По каждому предприятию был составлен общий план обеспечения внедрения GMP и отдельные планы подготовки к сертификации основных производственных цехов и участков, отражающих разработку системы обеспечения качества, документации всех уровней, валидацию, самоинспекцию, обучение персонала, методов анализа контроля качества, складского хозяйства.

Планы по цехам и участкам включали в себя мероприятия, связанные с проектированием и реконструкцией помещений, инженерных систем водо- и воздухоподготовки, заменой или модернизацией оборудования, совершенствованием технологических процессов, квалификационных и валидационных работ, выполнение которых позволило бы провести сертификацию конкретного участка, цеха на соответствие GMP. Причем все цеха и участки предприятий были разделены на наиболее готовые, с точки зрения помещений, оборудования, инженерных систем и, на требующие затрат по реконструкции помещений, замену оборудования, инженерных систем.

Значительная работа проведена по отделам контроля качества: реконструированы лабораторные помещения, сами лаборатории оснащены современным аналитическим оборудованием.

Остановимся подробнее на основных элементах GMP.

Документация

Главный принцип GMP – все должно быть задокумен-

тировано и зарегистрировано. Надлежащая документация является частью системы управления качеством и связана со всеми аспектами GMP. Хорошо написанная документация позволяет предотвратить ошибки, появляющиеся при устном общении, и дает проследить историю серии.

Переход к документации, отвечающей требованиям GMP – это создание системы. Нужно было четко прописать процессы, осуществляемые на предприятии и определить взаимосвязь между ними. Установить четкие требования – технологический регламент – спецификация – стандартная операционная процедура – производственный протокол.

Работа по созданию документации началась с разработки инструкций. Как создавать документ? Как писать инструкцию? Как формировать протокол на серию? Как формировать досье на препарат? Как обеспечить идентификацию и прослеживаемость? Как вести карту отступлений и т.д.? Были составлены перечни стандартов предприятия и операционных процедур по элементам системы управления качеством.

Что было наиболее сложным во внедрении GMP?

Приучить цеха:

- 1) соблюдать инструкции;
- 2) принимать сырье только с соответствующим статусом т.е – **«разрешено к производству»;**
- 3) соблюдать принцип **«первым пришел – первым ушел»;**
- 4) обеспечение прослеживаемости.

На каждом предприятии создана система документации и разработано около 1 тыс. документов. Эта работа проводилась на протяжении 10 лет как в части разработки новой, так и в актуализации существующей документации. Большое внимание мы уделили должностным инструкциям руководителей и специалистов, так как четкое

разграничение их обязанностей и полномочий очень важный аспект требований GMP.

Мы ведем работу по совершенствованию и упрощению документов, т.к. видим, что часть информации лишняя, повторяющаяся, усложняющая деятельность как персонала, так и отдела обеспечения качества.

Валидация

С целью доказательства соответствия параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям производители должны выполнять валидацию (аттестацию). И это было самым сложным из всех требований GMP. Так как на тот момент казалось, что таких работ мы никогда не проводили.

На всех предприятиях были созданы бюро по валидации – это специальные группы, основной задачей которых является организация и проведение валидационных работ, т.е. организовать одну из достаточно сложных элементов правил GMP.

Если говорить коротко о валидации, то главные моменты это:

- назначение приказом директора валидационной группы, в состав которой входили как представители отдела валидации, так и представители цеха, ОКК, метрологов, технологов, проектно-конструкторского отдела;
- обучение этой группы;
- разработка ВМП – валидационный мастер-план и определение критерия приемлемости;
- приобретение дополнительного оборудования (например, прибора для замера частиц, измерения подпора воздуха в помещениях, валидационных портов, кондуктометров для замера проводимости воды).

Для проведения определенных этапов валидации мы приглашали сторонние организации, имеющие на это право, но понимали, что ответственность

за надлежащее проведение валидационных работ в полном объеме, подтверждающих гарантированный выпуск качественных лекарственных средств лежит на предприятии, поэтому наши специалисты активно участвовали в валидационных работах и учились. Все дальнейшие работы проводили силами работников своих отделов валидации и цехов.

Весь объем валидационных работ выполнить одновременно невозможно, поэтому мы для себя определили приоритетные направления: аналитические и микробиологические методики; методики очистки оборудования, методы отбора проб; инженерные системы (водо- и воздухоподготовка); чистые помещения, каждого нового или реконструируемого производства перед началом серийного выпуска.

На каждом предприятии разработан комплект нормативной документации по валидации (ВМП, анализ рисков, протоколы, отчеты, инструкции). Одним из наиболее трудоемких работ по валидации было написание и валидация аналитических методик. Как мы понимали, выполнить быстро эту работу невозможно, поэтому начинали с того, что провели валидацию методик всей номенклатуры по показателю количественное определение всех оставшихся показателей валидировали на следующем этапе.

Все вышеизложенное показало, что это огромная исследовательская работа, доказывающая производителю лекарственных средств соответствие параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям и таким образом гарантирующая стабильный выпуск продукции с заданными критериями качества и в окружающей среде (помещения, оборудование и системы) защищающей наш продукт от загрязнений.

Но процесс валидации бесконечен, т.к. правила GMP говорят, что для постоянного подтверждения достижения требуемых результатов и при существенных изменениях технологии, оборудования, материалов следует проводить повторную аттестацию (валидацию) технологических процессов. Это можно изобразить следующей схемой.



Здесь следует сказать отдельное спасибо АСИНКОМ и лично А.Е. Федотову за ту работу, которая проведена по разработке основных нормативных документов по аттестации (валидации) – это ГОСТы по аттестации и мониторингу комплексов чистых помещений, инженерных систем, валидации процессов и т.д.

Самоинспекция

Важно подчеркнуть, что самоинспекция рассматривается как один из важных элементов в системе многоуровневого контроля производства лекарственных средств, она помогает в решении собственно контроля, выработке рекомендаций, реализации образовательной системы и показателей эффективности работы всей системы управления качеством.

В структурах отделов обеспечения качества созданы бюро самоинспекции, регулярно проводящими контроль в соответствии с установленными планами и графиками соответствия производств и системы кон-

троля качества требованиям GMP.

Проводя аудиты, мы сравниваем заданные и фактически полученные данные. Цель аудита системы качества состоит в том, чтобы систематически оценивать и улучшать всю внедренную систему обеспечения качества предприятия.

Работы по аудиту проводятся группой обученных аудиторов. Результаты аудита, документируются, анализируются и пишется отчет с рекомендациями по устранению полученных отклонений. Проверяемые подразделения предприятия составляют планы корректирующих действий. Далее по истечению срока контрольной проверки проводится оценка выполнения плана и делается окончательный вывод по эффективности работы проверяемого подразделения. На основании этих отчетов руководитель бюро самоинспекции готовит отчет и предоставляет его начальнику отдела обеспечения качества, который анализирует данные об эффективности работы отдельных элементов и цехов и предоставляет общий отчет руководителю предприятия для принятия решений по функционированию и корректировке всей системы управления качеством на предприятии.

Что хочется сказать в заключение, прошло 10 лет нашего движения к GMP и сегодня мы можем говорить о том, что:

- в части реконструкции и переоснащения на одних предприятиях работы практически завершены, на других продолжаются и сегодня;

- система обеспечения качества создана и функционирует. Несколько преобразованы структуры управления качеством – созданы службы директора по качеству, в которые входят как ОКК, так и ООК. Эта структура обладает достаточными полномочиями для проведения эффективной работы по обеспе-

чению качества продукции на всех этапах создания лекарственных препаратов;

- постоянно совершенствуется работа системы обеспечения качества. Для этого регулярно проводится анализ качества продукта, на основании которого составляется *отчет*;

- одним из инструментов для определения стабильности технологических процессов является построение контрольных карт, позволяющих отслеживать ход протекания процесса и воздействовать на него (с помощью соответствующей обратной связи), предупреждая его отклонения от предъявляемых к процессу требований;

- проведется аудит производителей (поставщиков) АФС это то, что диктуется современными условиями работы фармацевтического рынка. Эта работа нами проводилась и ранее, но не в полном объеме, в каком его требуют правила GMP. Аудиты будут проводиться в соответствии с графиками, ближайший запланирован на декабрь этого года;

- так как область деятельности системы обеспечения качества на фармацевтическом предприятии обязательно распространяется на обеспечение качества продукции после выпуска в процессе хранения, реализации и транспортировки, нами проводятся мероприятия по работе с дистрибьюторами.

Все вышесказанное – это лишь состояние нашей компании на сегодняшний день – и состояние GMP на сегодняшний день. Но как мы знаем, в мире сейчас есть понятие текущие правила GMP, что говорит о том, что это процесс динамичный и постоянно меняющийся. Поэтому мы будем развиваться и стараться соответствовать современным требованиям GMP, чтобы обеспечивать выпуск безопасных и эффективных лекарственных средств.

Организация работы по GMP. Практический опыт. Система документации

Доклад на XIX конференции АСИНКОМ

*Н.Н. Сайдикова, заместитель директора производства по разработке новых ЛС
ЗАО «Канонфарма продакшн»*



Слоган нашей компании: «Когда новизна становится каноном». Свой портфель ЗАО «Канонфарма продакшн» формирует, исходя из структуры заболеваемости в России, современных тенденций медикаментозной терапии и востребованности того или иного препарата на рынке.

Главный приоритет – интересы потребителя, повышение степени его доверия, формирование имиджа продукции, как современной, высокоэффективной, безопасной и качественной. Соответствие GMP – важный инструмент, поднимающий престиж предприятия, содействующий сближению с международным сообществом, позволяющий экспортировать наши препараты за рубеж.

Поскольку вся деятельность, связанная с обеспечением качества, должна быть четко определена и оформлена документально, вопрос сплошного документирования потребовал особого внимания. Это рутинная, трудоемкая работа по созданию документов на все процессы и контрольные операции. Утверждение ГОСТ

Р 52550 позволило провести на предприятии конкретную работу по приведению документации в соответствие с требованиями GMP.

Исходя из того, что продукция фармпредприятия влияет напрямую на здоровье и жизнь человека, свобода в трактовке содержания документации исключена как по количеству письменных процедур, так и по их соответствию требованиям GMP.

Инструкции по проведению определенных процедур отвечают на вопросы – «**Как нужно делать правильно?**», «**Когда?**», «**Где?**» и «**Кто?**».

Главные требования к инструкциям – отсутствие двусмысленного толкования, детализация процесса, понятная для каждого форма изложения.

На ЗАО «Канонфарма продакшн» принята единая система оформления, распространения и пересмотра документов, описанная в соответствующем стандарте предприятия.

Работа с персоналом на предприятии – один из самых сложных моментов, требующий четкого определения обязанностей и ответственности руководителей и всех сотрудников предприятия. Выполнено требование ГОСТ Р 52249 и ГОСТ Р 52550 – наличие должностных инструкций для всех сотрудников без исключения.

Основное внимание в должностных инструкциях уделяется четкому распределению обязанностей, исключению дублирования ответственности; обязательным требовани-

ем является передача полномочий и обязанностей.

На предприятии создана система контроля изменений, определяющая порядок действий при необходимости реализации изменений.

Весь персонал предприятия, занятый любой деятельностью, которая могла бы повлиять на качество готового продукта и здоровье персонала, проходит обучение в соответствии с принятой на предприятии системой обучения персонала.

Качество, безопасность и эффективность закладываются на стадии разработки. Для доказательства того, что процесс способен стабильно производить продукцию, соответствующую спецификации по всем показателям качества, проводится аттестация – сбор и анализ данных, которые начинаются на стадии разработки процесса и продолжаются на стадии промышленного производства.

Выбор критических точек – основа аттестации.

Создана инструментальная и методическая база для проведения аттестации процессов и методик.

Проводимая на предприятии самоинспекция – системный подход, включающий проверку документации, плюс наблюдение за конкретной работой.

Система GMP, внедренная на ЗАО «Канонфарма продакшн», преследует гуманные и экономические цели, гарантирует поступление на российский рынок только качественных лекарственных средств.

Проблемы и опыт внедрения GMP на малых предприятиях

Доклад на XIX конференции АСИНКОМ

Т.Н. Кузьмичева, канд. тех. наук, начальник производства ООО «ЛАНАФАРМ»



ООО «ЛАНАФАРМ» (Лаборатория натуральной фармакологии) действует с сентября 1996 г.

Предприятие арендует помещения в ОАО «Биохиммаш» площадью 243 м². Количество работающих на предприятии составляет 15 человек, на производственном участке занято 10 человек.

ООО «ЛАНАФАРМ» производит препараты: ацилакт, суппозитории вагинальные, бифидумбактерин сухой, бифидумбактерин капсулы, бифидумбактерин суппозитории для ректального и вагинального введения, панамир суппозитории ректальные по 200 мкг. Данный препарат выпускается на контрактной основе.

Объем выпускаемой продукции в год составляет около 500 000 тыс. упаковок.

Микробиологическая чистота препаратов жестко регламентируется, допускается: 100 КОЕ вегетативной микрофлоры в 1 суппозитории ацилакта, 50 КОЕ в 1 суппозитории БФБ, 10 КОЕ в одной капсуле БФБ, в БФБ сухом не должно быть посторонней микрофлоры, микробиологическая чистота панамира суппозитория

должна соответствовать изменению № 3, категории ЗА Государственной фармакопеи.

Несмотря на малочисленность предприятия, предъявляемые требования к нам абсолютно те же, что и для крупных предприятий. Поэтому мы на своем малом предприятии должны выпускать продукцию в соответствии с требованиями ГОСТа 52249 «Правила производства и контроль качества лекарственных средств».

Как известно, требования ГОСТ сводятся к следующему:

- управление качеством,
- персонал,
- помещения и оборудование,
- документация,
- производство
- контроль качества,
- работа по контрактам на производство продукции и проведение анализов,
- рекламации и отзыв продукции,
- самоинспекция.

Политика качества нашего предприятия направлена на выпуск ЛС, соответствующих своему назначению, требованиям НТД и исключаящих риск для пациентов, связанный с недостаточной безопасностью, качеством или эффективностью препаратов.

Система обеспечения качества предприятия должна гарантировать, что ЛС выпущены и проконтролированы в соответствии с требованиями НД (ФСП, ПР).

Операции по производству и контролю качества установлены в письменном виде и отвечают НД.

Осуществляются мероприятия по поставке и использованию надлежащего сырья и упаковочных материалов.

Проводится контроль продукции на стадии полуфабриката.

Проводится валидация производственного оборудования.

Проводится постоянный контроль того, чтобы готовая продукция была произведена и проверена в соответствии с методиками, изложенными в НД.

Реализация готовой продукции проводится только с разрешения начальника ОБТК, после проведения контроля в соответствии с НД.

Внедрена и осуществляется методика проведения самоинспекции.

Таким образом, политика обеспечения качества на нашем предприятии основывается на требованиях ГОСТ 52249.

Производство каждой серии лекарственного препарата, выпускаемого нашим предприятием, регистрируется в маршрутных картах (досье).

Контроль препарата на стадии полуфабриката (суппозитория) производится производственной лабораторией, полуфабриката сухих препаратов производится ОБТК. Результаты регистрируются в журналах. По окончании контроля ОБТК дает разрешение на упаковку препарата.

По окончании процесса упаковки представитель ОБТК производит отбор проб на контроль качества готового препарата. Результаты контроля качества, производимого в ОБТК, фиксируются в специ-

альных журналах, отдельных для каждого препарата.

На основании этого в ОБТК заполняется паспорт на препарат. Разрешение на реализацию готовой продукции выдает начальник ОБТК.

Для обеспечения выпуска продукции, отвечающей требованиям нормативной документации, весь персонал, занятый в производственном процессе, проходит соответствующее обучение по принятой на предприятии схеме.

В ООО «ЛАНАФАРМ» приняты следующие формы обучения:

- инструктаж персонала (первичный и повторно-периодический);

- целевое обучение, для этого на предприятии существует «Программа обучения персонала».

Требования, предъявляемые к здоровью персонала, занятого на производстве

За контролем состояния здоровья персонала отвечает генеральный директор.

Сотрудник, принимаемый на работу в производство, должен иметь медицинскую книжку, в которой указана дата последнего осмотра. Медицинский осмотр работников предприятия проводится 1 раз в год.

Заболевший сотрудник должен сообщить о своем состоянии в первый день заболевания. Сотрудник, вышедший на работу после выздоровления, должен представить справку от врача о состоянии здоровья. Сотрудники, работающие в чистой зоне, проходят ежегодное обследование. Дата осмотра заносится в личную медицинскую книжку.

Гигиенические требования к персоналу

На предприятии предусмотрены места для переодева-

ния и мойки рук. Для персонала, работающего в чистом помещении, предусмотрена специальная одежда: блузоны с длинными рукавами и воротником «стойка», брюки, одноразовые шапочки, одноразовые маски, одноразовые бахилы, перчатки латексные одноразовые. Остальной персонал в качестве специальной одежды использует халаты или костюмы из ткани с низким ворсоотделением и кожаные тапочки.

Производственные помещения

Производственные помещения выполнены с учетом максимального исключения запыления, загрязнения и исключения проникновения в них насекомых и животных.

Помещение для производства суппозиторий имеет следующие особенности конструкции и отделки. Окна и двери пластиковые с резиновым уплотнением, полы – линолеумное покрытие со сварными швами, заведенное на стены по закругленному бетонному примыканию. Стены ацеитовые с наклеенной с помощью клея ПВА штукатурной сеткой, прошпатлеванные и прогрунтованные, покрытые стойкой эмалью, устойчивой к воздействию дезинфицирующих растворов.

Помещение, предназначенное для изготовления суппозиторий, оснащено приточной системой вентиляции с трехступенчатой очисткой воздуха в фильтрах F 5, F9, H14 и с подачей стерильного воздуха. Объем приточного воздуха рассчитан на постоянную работу трех человек (по 60 м³ в час на одного человека), а также на поддержание избыточного давления около 25 Па.

Стерильный воздух также подается в тамбур, служащий

пропускником для входа в рабочее помещение.

Отработанный воздух удаляется через воздуховод вытяжной вентиляции за счет избыточного давления. Для удаления избыточных тепловыделений в размере – 8 кВт в помещении в подвесном потолке размещается кассетный кондиционер максимальной холодильной мощностью 10,5 кВт, работающий в режиме рециркуляции. Производительность по воздуху 2000 м³/ч. Охлажденный воздух подается через диффузор, направляющий воздух по траектории, близкой к подвесному потолку с небольшим наклоном вниз. Нагретый воздух забирается вентилятором в центральной части кондиционера для последующего охлаждения в испарителе. Ассимилированное кондиционером тепло выделяется в конденсаторе наружного блока, размещенного на наружной стене.

Кратность воздухообмена с учетом рециркуляции составляет более 10 в час.

Во всех остальных помещениях производственного участка предусмотрена централизованная общеобменная приточно-вытяжная вентиляция с противопыльными фильтрами на притоке.

На предприятии используется вода очищенная по ФС 42-2169-97.

Суппозитории производятся на автоматической суппозиторной линии Sarong. Производительность ее составляет 5тыс. суппозиторий в час.

Документация

На предприятии имеется описание системы документации согласно НД на каждый препарат.

Имеются инструкции по составлению документации. На основе инструкций и нор-

мативной документации на предприятии разработаны следующие документы:

- инструкции по ведению технологического процесса по каждому препарату;
- протоколы получения препаратов;
- технологические регламенты;
- ФСП;
- маршрутные карты (до-сье) на каждую серию каждого препарата;
- спецификации на оборудование;
- спецификации и сертификаты на исходное сырье и вспомогательные материалы;
- спецификации на упаковочные материалы;
- инструкции по упаковке;
- инструкции по технике безопасности;
- инструкции на проведение анализов входного контроля сырья и материалов, технологического процесса, контроля полуфабрикатов, контроля готовой продукции, контроля проверки чистоты помещений, воздуха, одежды и рук работающих;
- журналы аналитического контроля;
- аттестационные листы обучения персонала;
- документы по поверке/калибровке и испытаниям;
- документы по валидации процессов и оборудования;
- документы по погрузочно-разгрузочным работам, хранению, упаковке, поставке;
- документы по составлению баланса сырья, материалов упаковки, инструкций и этикеток;
- документы по самоинспекции.

Аналитические методики составлены в соответствии с

нормативной документацией на каждый препарат отдельно.

Складское хозяйство

Склад занимает два помещения: одно для хранения сырья, вспомогательных материалов и упаковочных материалов, которые являясь продукцией строгого учета, хранятся в закрытых шкафах.

Остальные материалы хранятся на стеллажах.

Склад разделен на зоны: зона растаривания, зона отбора проб, зона хранения сырья и материалов, при этом последняя разделена на три – зона, где хранятся поступившие материалы, зона карантина и зона материалов, разрешенных к производству. Разрешение к производству выдает начальник ОБТК после получения положительного результата анализа. Если сырье или материалы не проходят по показателям НТД, они поступают в зону отбракованных материалов. Сырье и материалы, находясь в указанных зонах, имеют различные этикетки и маркировку.

Полуфабрикат и готовая продукция находятся во втором складском помещении в холодильной камере и отдельных холодильниках при определенной температуре. Для каждого холодильника ведется температурный лист. Контроль температурного режима осуществляется ОБТК. В этом же помещении находится холодильник для хранения рекламационной продукции.

На предприятии имеется журнал «Регистрация рекламаций», инструкция «Работа с рекламацией и возвращенной продукцией», а также

инструкция «Рекламация и возврат продукции».

Для выпуска качественной продукции на предприятии проводится проверка и оценка надежности всех элементов производственного цикла. Объектами аттестации являются: технологические процессы, технологическое и лабораторное оборудование, инженерные системы по обеспечению чистым воздухом и водой. В ООО «ЛАНАФАРМ» разработаны инструкции на проведение валидации, в соответствии с которыми проводятся данные работы. По окончании проведения валидации составляется протокол.

На предприятии существует система самоинспекции. Целью последней является оценка соответствия предприятия требованиям ГОСТ Р 52249 по всем аспектам технологического процесса и контроля качества. Программа самоинспекции разработана таким образом, чтобы возможно было обнаружить все недостатки в выполнении требований GMP и рекомендовать необходимые корректирующие действия. Постоянное проведение самоинспекции позволяет предприятию своевременно определять эффективность системы качества, выявлять недостатки и устранять их в минимальные сроки.

В заключение можно отметить одну характерную особенность выполнения требований GMP на нашем предприятии. Огромный объем работы с документацией и непосредственно по осуществлению контрольных функций мы вынуждены распределять между малым количеством сотрудников, фактически совмещающих одновременно несколько должностных функций.

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

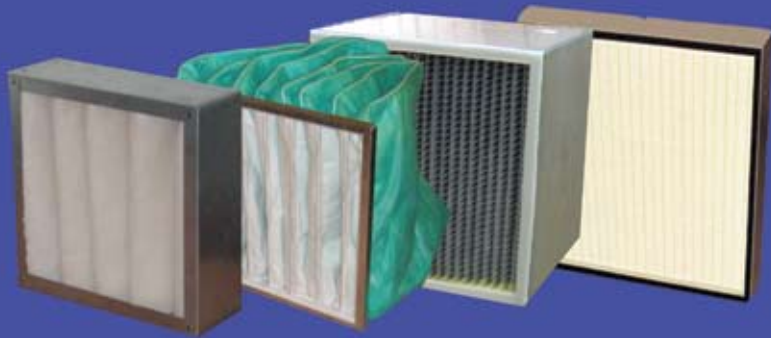
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРОЕКТУ
- МОДЕРНИЗАЦИЯ И АВТОМАТИЗАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ СИСТЕМ
- ПОСТАВКА КОМПЛЕКТУЮЩИХ И РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ
- КОНКУРЕНТОСПОСОБНЫЕ ЦЕНЫ И ГИБКАЯ СИСТЕМА ОПЛАТЫ
- СЕРВИСНОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ И ТЕХНИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ

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

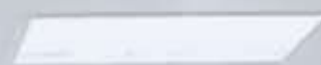




ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И МЕДИЦИНЫ

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





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



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

GEA 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.

Международный экологический форум
**ЭКОЛОГИЯ
БОЛЬШОГО ГОРОДА**



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
ВЫСТАВОЧНЫЙ КОМПЛЕКС «ЛЕНЭКСПО»
17–19 МАРТА 2010

**УПРАВЛЕНИЕ ОТХОДАМИ:
ТЕХНОЛОГИИ И ОБОРУДОВАНИЕ**

промышленная выставка-ярмарка оборудования и технологий по сбору, переработке, транспортировке, рециклингу, утилизации, обезвреживанию и захоронению отходов производства и потребления

ВОЗДУХООЧИСТКА

выставка оборудования и технических средств по защите атмосферного воздуха от стационарных и передвижных источников загрязнения

ВОДООЧИСТКА

выставка оборудования и технологий по очистке сточных вод, промышленной водоподготовке, водоснабжению и водоотведению. Очистка акваторий

**ПРИРОДООХРАННЫЕ УСЛУГИ
И ОБОРУДОВАНИЕ**

выставка экологического и правового сопровождения проектов, контрольно-измерительного и лабораторного оборудования, средств обеспечения экологической и промышленной безопасности