

А. Е. Федотов

ОСНОВЫ GMP

Производство
лекарственных средств

= АСИНКОМ =

.....

.....

.....

.....

.....

А. Е. Федотов

ОСНОВЫ GMP

**Производство
лекарственных средств**

**АСИНКОМ
МОСКВА**

Федотов А. Е.

Основы GMP. М., АСИНКОМ, 2012 г., 576 с., ил.

Fedotov A. E.

Basics of GMP. Moscow, ASENМСО, 2012, 576 p.

ISBN 978-5-9903456-1-4

127299, Россия, Москва, ул. К.Цеткин, 4

Тел./факс: (495) 777-72-31, (499) 156-28-98

E-mail: invar@mail.cnt.ru

info.asincom@mail.ru

www.invar-project.ru

www.asincom.info

Отпечатано в типографии «Otavan Kirjapaino Oy», Финляндия

ПРЕДИСЛОВИЕ



Федотов Александр Евгеньевич после окончания аспирантуры в 1977 г. занимал руководящие должности в науке и на промышленных предприятиях, выпускавших высокоответственную продукцию.

В 1986 г. защитил докторскую диссертацию в области автоматических систем управления и регулирования.

Много лет занимается проблемами чистых помещений, организации производства и правилами GMP.

В 1991 г. учредил фирму «Инвар» (в настоящее время ООО «Инвар-проект»). Основная сфера деятельности — проектирование и аттестация производств лекарственных средств согласно требованиям GMP и других объектов, использующих чистые технологии.

Президент Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ), главный редактор журнала «Технология чистоты», председатель технических комитетов по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты» и ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств». Представляет Россию в международном техническом комитете ИСО ТК 209 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды».

Под его редакцией вышла книга «Чистые помещения» (издания 1998, 1999 и 2003 г.г.). Автор многих статей и докладов на международных конференциях.

В течение 20 лет добивается введения в России правил GMP Европейского Союза в качестве обязательного документа. Под его руководством в 1996 г. был выполнен перевод правил GMP ЕС на русский язык и издан отдельной книгой (пять тиражей). В 2004 г. перевод правил GMP ЕС был принят в качестве ГОСТа Р 52249—2004 и переиздан в 2009 г. в качестве ГОСТа Р 52249—2009.

Книга является итогом многолетней работы в науке и промышленности, изучения организации и технологии производства лекарственных средств за рубежом, работы с ведущими специалистами. В ней обобщен опыт практического внедрения правил GMP.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение	10
Глава 1 Основной закон производства лекарственных средств	17
1.1 Что такое GMP?	17
1.2 Борьба за качество: факты истории	19
1.3 Становление правил GMP	23
1.4 Единые правила или национальная специфика?	29
1.5 История GMP в России	30
1.6 Нормативные документы по GMP	36
1.7 Новые проблемы	38
Глава 2 Принципы работы по GMP	39
2.1 Цель – качество	39
2.2 Условия обеспечения качества	41
2.3 ГОСТ Р 52249 – Правила GMP ЕС	45
2.4 GMP в США: основные отличия от Европы	45
2.5 Термины	50
2.6 Горы бумаг и бизнес на GMP	54
2.7 Трудности освоения GMP	57
2.8 Цена – безопасность и качество	60
2.9 Еще раз о принципах	61
Глава 3 Материалы	63
3.1 Виды материалов	63
3.2 Активные фармацевтические субстанции	64
3.3 Вспомогательные вещества	74
3.4 Выбор поставщиков	77
3.5 Первичные упаковочные материалы	79
3.6 Биотехнология	84
3.7 Особенности материалов для вакцин	85
Глава 4 Производство	87
4.1 Схема производства	87
4.2 Обращение с материалами до передачи в производство	88
4.3 Отбор и анализ проб материалов	92
4.4 Этикетки и маркировка	96
4.5 Производство продукции	99
4.5.1 Прием материалов в производство	99
4.5.2 Технологические процессы производства	99
4.5.3 Внутрипроизводственный контроль	101

4.5.4	Упаковка продукции	102
4.5.5	Сопоставление	104
4.5.6	Готовая продукция	104
4.5.7	Протокол на серию продукции	105
4.6	Серия продукции	109
4.7	Защита от загрязнений и перекрестных загрязнений	113
4.8	Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция	117
4.9	Работа по контрактам	118
4.10	Выпуск по параметрам	119
Глава 5	Документация	120
5.1	Назначение документации	120
5.2	Сплошное документирование - основной принцип GMP	121
5.3	Требования к документации	122
5.3.1	Общие положения	122
5.3.2	Язык документа	123
5.3.3	Стиль документа	124
5.4	Порядок разработки документов	126
5.5	Основные виды документов	129
5.6	Информация о предприятии	131
5.7	Спецификации	133
5.8	Промышленные регламенты, технологические инструкции и инструкции по упаковке	134
5.9	Инструкции и методики	135
5.10	Ведение документации и внесение изменений	140
5.11	Особенности документации в США	142
5.12	Документация в электронной форме	144
5.13	Типичные недостатки в документации	145
Глава 6	Подготовка производства	147
6.1	Основа производства	147
6.2	Начинать нужно с проекта	149
6.3	Стадии разработки и состав проекта	150
6.4	Технологический раздел - основа проекта	153
6.5	У кого заказать проект?	155
6.6	Аттестация и экспертиза проекта	155
6.7	Цена проекта и цена объекта	158
6.8	Типичные ошибки при проектировании	159
6.9	Выбор оборудования	167
6.10	Строительство и монтаж	168
Глава 7	Здания и помещения	172
7.1	Здания и производственная площадка	172
7.2	Требования технологии	177

7.3	Технологический процесс	180
7.4	Чистые помещения	184
7.5	Системы вентиляции и кондиционирования	189
Глава 8	Оборудование и системы	191
8.1	Технологическое оборудование	191
8.2	Контроль параметров	193
8.3	Показатели назначения и испытания (аттестация)	195
8.4	Оборудование для производства твердых форм	196
8.5	Особенности оборудования для производства стерильной продукции	202
8.6	Требования к воде	203
8.7	Газы и сжатый воздух	211
8.8	Утилизация отходов	214
8.9	Типичные несоответствия требованиям GMP	215
Глава 9	Испытания и аттестация	216
9.1	Виды испытаний (аттестации)	216
9.2	Испытания при разработке и постановке изделия на производство	221
9.3	Испытания серийной продукции на заводе-изготовителе	222
9.4	Испытания на месте эксплуатации	223
9.5	Критическое оборудование	224
9.6	Программа испытаний	226
9.7	Аттестация систем подготовки воды	227
9.8	Аттестация таблеточных прессов	229
9.9	Аттестация производств биологически активных субстанций	230
9.10	Общий случай	232
9.11	Стандарт ASTM E2500	233
9.12	Руководство FDA	234
9.13	Вместо заключения	235
Глава 10	Аттестация процессов очистки оборудования	238
10.1	Проблема очистки оборудования	238
10.2	Нормативные требования к очистке оборудования	240
10.3	Специализация оборудования	242
10.4	Методы очистки оборудования	243
10.4.1	Ручные методы	243
10.4.2	Методы очистки на месте	245
10.4.3	Защита от микробных загрязнений	248
10.4.4	Инструкция по очистке	249
10.5	Суть аттестации процессов очистки	250
10.6	Методы оценки чистоты поверхностей	255
10.7	Аттестация процессов очистки с помощью отбора проб	261

10.7.1	Этапы аттестации	261
10.7.2	Критерии чистоты (остатки предыдущего продукта)	261
10.7.3	Аттестация методов очистки от других загрязнений	266
10.7.4	Когда следует проводить аттестацию?	266
10.8	Анализ проб	267
10.9	Протокол аттестации процесса очистки	268
Глава 11	Аналитические методы	270
11.1	Область применения	270
11.2	Принципы аттестации и проверка работоспособности методов	271
11.3	Проверка работоспособности аналитических методов	276
11.4	Аттестация аналитических методов	276
11.5	Характеристики аналитических методов	278
11.6	Требования к аналитическим методам	287
11.7	Аттестация приборов	288
11.8	Категории приборов	296
Глава 12	Персонал	297
12.1	Общие положения	297
12.2	Немного психологии	299
12.3	Стимулирование	300
12.4	Подбор персонала	304
12.5	Отношение к работе	307
12.6	Поведение персонала	311
12.7	Чистота и гигиена	313
12.8	Технологическая одежда	316
12.9	Состояние здоровья	318
Глава 13	Обучение персонала	319
13.1	Кого и чему нужно учить?	319
13.2	Где учить?	326
13.3	Кто может и должен учить?	327
13.4	Техника выступления и культура речи	330
13.5	Структура занятий	335
13.6	Средства обучения	337
Глава 14	Обеспечение качества	339
14.1	Стандарты в области качества	339
14.2	Что такое качество?	340
14.3	Обеспечение, управление, менеджмент	342
14.4	GMP, системы качества и стандарты ИСО 9000	344
14.5	Принципы обеспечения качества	349
14.6	Причины низкого качества	350
14.7	Этапы создания системы обеспечения качества	351

14.8	Отклонения от спецификаций	352
14.9	Технология анализа процесса (PAT)	357
14.10	Контрольные лаборатории	359
Глава 15	Анализ рисков	361
15.1	Что такое анализ рисков?	361
15.2	Анализ рисков по ГОСТ Р 52249–2009	365
15.3	Правила GMP ЕС и руководство ICH Q9	365
15.4	«Основные» методы анализа рисков	367
15.5	«Другие» методы анализа рисков	370
15.6	Примеры применения анализа рисков	374
15.6.1	Таблеточное производство	374
15.6.2	Проектирование фармацевтических производств	377
15.6.3	Пример применения метода HACCP	378
15.7	Мина замедленного действия	378
15.8	Что в США?	381
15.9	Рациональный смысл в анализе рисков	382
15.9.1	Действующие производства	383
15.9.2	Новые производства	387
15.9.3	Практические примеры	387
15.10	Несколько общих советов	390
15.11	Вернемся к истории	392
15.12	В чем корни путаницы?	396
15.13	Заключение	400
Глава 16	Уполномоченные лица	402
Глава 17	Управление производством	409
17.1	Управление производством: теория или практика?	409
17.2	Общие требования к сложным системам	411
17.3	Организационная структура предприятия	419
17.4	Нагрузка на руководителей и исполнителей	419
17.5	Элементарная организация работы	420
17.6	Инициатива и исполнительская дисциплина	422
17.7	Этика и эстетика	426
17.8	Заключение	429
Глава 18	GLP – GCP – GMP . . .	431
18.1	Комплекс документов GxP	431
18.2	Испытания в лаборатории – GLP	432
18.3	Клинические испытания – GCP	432
18.4	Оптовая торговля – GDP	433
18.5	Технологии клеток и тканей – GTP	436
18.6	GMP для производства продуктов питания и косметической промышленности	437

Глава 19	Инспекции и аудит	439
19.1	Проверка соответствия требованиям GMP	439
19.2	Инспекции	442
19.3	Проведение инспекции	447
19.4	После инспекции	455
19.5	Инспекции FDA США	456
19.6	Инспекции в Европе	459
19.7	Аудит	462
19.8	Примеры типичных нарушений требований GMP	465
19.8.1	Закономерности изменения замечаний по GMP в США	465
19.8.2	Замечания инспекций ЕС	469
19.8.3	Типичные недостатки в России	472
19.9	Качество работы инспекции	475
Глава 20	Обзор писем-предупреждений FDA США	477
20.1	Общая характеристика	477
20.2	Производство лекарственных средств для человека	478
20.3	Ложная реклама и выпуск без разрешения на применение	490
20.4	Производство активных фармацевтических субстанций	490
20.5	Производство продуктов питания	494
20.6	Производство кормов и содержание животных	495
Глава 21	Фармакопея и GMP	497
Глава 22	Стандарты и правила	504
Глава 23	Организации, работающие в области GMP	513
	Заключение	517
	Приложение 1 Рекомендации по составлению Информации о предприятии (ЕС)	519
	Приложение 2 Международные гармонизированные требования к сертификации серий	527
	Приложение 3 Надежность систем и оборудования	529
	Приложение 4 Системы качества и ИСО 9000	537
	Приложение 5 Методы анализа рисков	544
	Приложение 6 Порядок проведения инспекций и обмена информацией (ЕС)	549
	Приложение 7 Сертификат соответствия GMP (ЕС)	556
	Приложение 8 Отчет о проведении инспекции GMP ЕС	559
	Приложение 9 Пример замечаний по форме 483	563
	Приложение 10 Письмо-предупреждение FDA (пример)	564
	Литература	569
	Перечень сокращений	572
	Contents (English)	573

ВВЕДЕНИЕ

Вы хотите, пользуясь лифтом, упасть с ним с двадцатого этажа вниз из-за дефекта в системе блокировки?

Вы согласны с тем, чтобы отказали тормоза в автомобиле или взорвался котел на соседнем предприятии?

Вам даже представить страшно, что произойдет, если из-за ошибки в системе автоматики будет исполнена ложная команда на перевод стрелки под движущимся поездом, в котором Вы мчитесь со скоростью 150 км/ч.

Обеспечение *безопасности* во всех этих случаях регламентируется *обязательными документами*, их выполнение закладывается в изделие на стадиях разработки и производства. За всем этим следят надзорные органы.

Никто не спрашивает производителя, согласен он с нормами по обеспечению безопасности или нет. Производитель обязан их выполнять. Это обязательство он берет на себя, решив заняться данным видом бизнеса.

А разве ущерб от лекарственного средства, изготовленного из плохих материалов, перепутанных, ошибочно маркированных или испорченных при хранении, меньше?

Разве ситуация лучше, если вместе с инъекцией человеку вводятся микроорганизмы, содержащиеся в растворе, который должен быть стерильным, или вместе с таблеткой принимаются остатки детергентов или другого постороннего вещества из-за плохого мытья оборудования?

Нет, ситуация не лучше. Она может быть даже хуже ввиду массового, крупносерийного промышленного производства лекарственных средств.

Почему же никто не оспаривает введение обязательных норм безопасности для лифтов, котлов и самолетов, а в отношении лекарственных средств продолжаются рассуждения и введение GMP затянуто на 20 лет?

Почему ведутся разговоры, нужны ли нам GMP с 2014 года или их лучше отодвинуть куда-нибудь подальше? А тормоза нужны когда? Начиная с 2014 года или в момент приобретения автомобиля?

Суть в том, что производственный дефект самолета, котла, тормозов приводит к *явным*, зримым последствиям. При падении самолета, крушении поезда или взрыве котла придется отвечать перед прокурором. Этого не хочет никто: ни производители, ни чиновники.

Отличие *лекарственного средства* состоит в том, что его дефект является, как правило, *скрытым*. Он может быть не установлен во-

все, его последствия могут быть не зафиксированы, либо приписаны чему-то другому.

Эта простая истина была понята на западе давно. Там общество научилось защищать себя от дефектов в производстве лекарственных средств, приняв обязательные правила, которые были названы образно Правилами GMP (*Good Manufacturing Practice*, дословный перевод — *Правила хорошего производства*). Эта образность была придана правилам намеренно, для контраста с существовавшими тогда плохими производствами. Корректный перевод на русский язык звучит как «**Правила производства лекарственных средств**».

Еще одной важной особенностью лекарственных средств является то, что их сплошной, 100%-й контроль неразрушающими методами невозможен. Проверенная единица продукции (растворенная таблетка, вскрытый флакон) уже не могут использоваться. Поэтому контроль серии лекарственных средств ведется по ограниченной выборке из всей серии.

Рассмотрим выпуск стерильных препаратов, например, вакцины для детей, с размером серии 10000 флаконов. Проверке на стерильность подлежат 20 флаконов из каждой серии. Если в серии будет 100 нестерильных флаконов, то вероятность обнаружить нестерильный флакон равна 0,18, а не обнаружить — 0,82. При выпуске ста таких серий стерильными будут признаны 82 серии, несмотря на наличие в каждой из них 100 нестерильных флаконов. В итоге будут выпущены в оборот 8200 нестерильных флаконов, и 8200 детям (в том числе новорожденным) будут введены нестерильные препараты, причем на каждом флаконе будет надпись «стерильно».

Если эти цифры перенести на воздушный транспорт, то в зоне аэропортов Москвы происходили бы 2-3 катастрофы в день.

Вас еще удивляют высокие показатели смертности в России?

Они ужасающи!

По продолжительности жизни Россия занимает 129-е место в мире из 192 стран после Боливии, Гайаны и Вьетнама. У нас мужчины живут на 16 лет, а женщины на 9 лет меньше, чем в США. Во Франции средняя продолжительность жизни мужчин составляет 78 лет, в Польше 74 года, а в России 59 лет. Младенческая смертность (дети от 0 до 1 года) в России в 5,8 раза выше среднемировой.

Вернемся к примеру со стерильной продукцией. Можно увеличивать процент проверяемых единиц продукции, но это не меняет дела в принципе: все равно опасность выпуска на рынок дефектной продукции будет велика. Если организовать сплошной, 100%-й контроль, то все предприятия будут работать только на контроль, без реализации продукции.

Есть только одно решение: построить производство так, чтобы выпуск дефектной продукции **был исключен**.

Должны быть исключены перепутывание материалов и продукции, попадание в них посторонних веществ, использование негодных материалов и т. д. Эту задачу решают правила GMP.

Цель GMP – построить производство так, чтобы была гарантия:

- соответствия состава лекарственного средства установленным требованиям;

- отсутствия в нем загрязнений;

- правильности маркировки;

- неизменности свойств продукции в течение срока годности.

Для стерильной продукции необходимы высокоэффективные процессы стерилизации и обеспечение чистоты, при которых *гарантируется* стерильность всей серии продукции, и ни один из потребителей не получит с инъекцией дозу микроорганизмов.

Эти требования распространяются на производство лекарственных средств как для человека, так и для животных.

К настоящему времени правила GMP, относящиеся к ним стандарты и руководства образуют комплекс нормативной документации, позволяющий создавать и эксплуатировать производства, обеспечивая безопасность лекарственных средств и соответствие их своему назначению.

Но не все так просто. К сожалению, GMP засорены усложнениями и путаницей из области валидаций, менеджмента и анализа рисков. Это искусственно созданный бизнес на GMP и под флагом GMP, ненужный и вредный для дела. Он служит только консультантам и валидаторам, их личным интересам. Это нужно понимать, поскольку он уводит в сторону и дискредитирует GMP в глазах производителей. Этот вопрос рассмотрен в главе 2 и других разделах книги.

Правила GMP – конкретный и деловой документ

Автор ставил цель донести смысл правил до читателя, используя ссылки на документы Европы, России и США, и показать, что GMP – это не набор общих фраз, а конкретное руководство к действию по обеспечению безопасности лекарственных средств на стадии производства.

Автор ставил перед собой задачу назвать вещи своими именами, убрать все искусственное, ненужное, затрудняющее восприятие правил GMP и их внедрение, и изложить предмет русским языком.

В правилах GMP нет ничего нового. Они не так страшны, как их неправильное, самоуверенное и некомпетентное толкование.

Идея GMP – заложить качество продукции на этапе разработки и производства, так организовать процесс, чтобы выпуск недоброкачественной продукции был исключен – не нова. Более 100 лет назад, в эпоху бурного строительства железных дорог, возникла проблема качества изготовления рельсов. Методы обнаружения

скрытых дефектов рельсов (ультразвуковая дефектоскопия раковин, микротрещин и пр.) отсутствовали. А эти дефекты могли привести к излому рельса под движущимся поездом и тяжелым последствиям. Решить проблему удалось за счет технологии производства, исключая появление дефектов. Был разработан специальный стандарт, первый стандарт Американского общества по испытаниям и материалам — *ASTM (American Society for Testing and Materials)*, который положил начало большой работе в разных отраслях.

В массовом масштабе идея GMP, но под другими названиями, стала реализовываться в 50-е годы двадцатого века в электронной, приборостроительной, авиационной, космической и других отраслях промышленности. Были отработаны технологии и схемы организации производства, исключавшие выпуск продукции с отклонениями от заданных требований.

Они положили начало массовому движению во всех отраслях, занятых выпуском ответственной продукции. Автор имел честь лично, на практике, участвовать в этом, занимая руководящие должности в науке и на производстве до 1991 г.

В начале 90-х годов, когда научный и технический прогресс в стране был искусственно остановлен, основной производственный фонд деградировал, а специалисты оказались не у дел, мы поставили цель применить свои знания в вечной сфере человеческой деятельности — здравоохранении.

АСИНКОМ была создана в 1991 г. как независимое некоммерческое общество профессионалов, свободных от влияния бюрократии. В ядро АСИНКОМ вошли люди, ориентированные на международный уровень, смотрящие вперед и поставившие цель подъема национальной промышленности.

Сначала мы ограничились внедрением чистых помещений, полагая, что есть кому заниматься специфическими проблемами производства лекарственных средств, что в этом деле есть свои корифеи, которым можно доверять. Оказалось, что это ошибка. Лица, взявшиеся за разработку нормативных документов по производству лекарственных средств, не имели ни практического опыта работы, ни знаний современного производства и не ориентировались на основную цель — вывести отечественные предприятия на мировой уровень.

Эти лица страдали болезнью многих наших институтов — вечно плестись в хвосте западной науки и техники, что-то перенимая у них, а что-то оставляя на «потом» и добавляя свое, искусственное и никому не нужное. Государство за это платило бюджетные средства, за которые отчитывались ущербными документами, защищали диссертации, а промышленность была дезориентирована ОСТами, РД и МУ, о которых нужно забыть.

Мы это поняли. И поставили задачу прямого введения в России правил GMP Европейского Союза — GMP ЕС.

Единственный вариант подъема нашей фармацевтической промышленности до современного уровня — это прямое введение в стране признанных в мире и хорошо отработанных правил производства лекарственных средств — правил GMP.

Это не слепое копирование того, что есть на западе. Это осознанная позиция выходить сразу на достигнутый в мире рубеж, отбросив все ненужное, и с этой ступени двигаться дальше, стремясь быть впереди. Нечего бесконечно изобретать велосипед. Им нужно пользоваться.

Введению правил GMP в России оказывается жесткое сопротивление.

Так называемая «наука» подменяет ясные и четкие документы суррогатами с «национальной» спецификой. В чем она состоит, никто объяснить не может. Разве в России аспирин другой, чем в Польше, а вирус гриппа при пересечении российской границы становится другим и для борьбы с ним нужны другие правила?

Не все предприятия стремятся работать над качеством лекарственных средств по существу. Кое-кто хочет подвести дело под свой, очень отсталый уровень. Не все в надзорных органах хотят передовых норм, им легче оценивать работу по объему бумаг, чем разбираться в GMP.

Мы по-прежнему слышим, что GMP — не для нас, что они губят нашу промышленность, которая и так дышит на ладан. А кого, собственно, губить? В России импортные препараты составляют 80% рынка. Они произведены по GMP или нет? Никто не знает.

Отсутствие правил GMP в стране и отсутствие контроля зарубежных производств на соответствие GMP создало почву для высшей степени выгодного бизнеса: в Россию можно по хорошей цене под видом лекарственных средств поставлять что угодно и произведенное в каких угодно условиях.

Российским производителям принадлежат 20% рынка. Многие из них работают хорошо. А тем, кто плохо — одна дорога — в небытие. Ряд предприятий куплен иностранными фирмами с одной целью: выжать максимум при минимуме затрат, пользуясь отсутствием обязательных GMP.

Нам не нужна продукция предприятий, дышащих на ладан, и не нужны предприятия, получающие сверхприбыль, губя наше здоровье.

Мы, АСИНКОМ, 20 лет пишем и говорим о GMP, готовим связанные с ними стандарты. То, что обязательные правила GMP — объективная необходимость, было ясно давно. Времени на подготовку было достаточно.

Самое трудное — в элементарном

GMP означают, что нужно:

- использовать только хорошие материалы;
- четко выполнять свои обязанности;
- иметь исчерпывающую систему документации, где написано, что и как делать, и оформлять факт выполнения работы;
- применять технологию, гарантирующую выпуск продукции в соответствии с документацией;
- исключать перепутывание и перекрестные загрязнения;
- соблюдать чистоту и гигиену.

В этом суть GMP.

Не так страшны GMP, как комментарии к ним, как домыслы людей, которые сами никогда не работали на производстве, но категорично судят обо всем, привнося свое, не имеющее отношения к делу понимание. Оно проникает в нормативные документы, подается от имени надзорных органов разного рода комментаторами и вводит в заблуждение предприятия.

Для производителя есть только один выход: ***самому разобраться в сути вопроса***, понять основополагающие требования и применить их у себя, уметь отместить все ненужное. За все ***несет ответственность сам производитель***: и за качество своей продукции, и за экономику своего предприятия. За ошибки и последствия плохих советов он расплачивается сам. Он должен осознанно ориентироваться в окружающем мире, уметь отстаивать свою позицию.

Книга основана на личном опыте автора, опыте разработки стандартов, многолетнем чтении лекций по данной теме, проектировании, создании и аттестации производств на соответствие требованиям GMP. Работа в национальных и международных технических комитетах по стандартизации, выступления на конференциях, общение с российскими и зарубежными коллегами, анализ производств лекарственных средств в разных странах позволили сформировать системное понимание проблемы GMP.

В книге вещи названы своими именами, без реверансов. Только так можно добиться истины и вывести промышленность из болота, куда ее загнали и из которого упорно не дают выбраться.

Великий русский человек Михаил Васильевич Ломоносов писал:

«Вежливость и комплименты ничего не стоят в делах, которые касаются блага государства, и особенно, когда несправедливость берет верх».

Эти слова как нельзя более современны.

Многое из GMP не требует средств на реконструкцию и должно быть сделано сразу. Это организация дела, ведение документации, работа с персоналом, контроль качества на современном уровне. Самое сложное – элементарное наведение порядка, такая организация работы, когда каждый четко знает свои обязанности, умеет их выполнять и выполняет точно в соответствии с документацией, вовремя обнаруживает отклонения и принимает меры к их устранению.

Это – основа дела. Но одной организации мало. Для выпуска такой ответственной и массовой продукции как лекарственные средства нужны современные процессы, оборудование и помещения.

Книга не претендует на полноту изложения всех требований и не является исчерпывающим руководством. Она лишь дает основу для формирования собственной позиции и содержит практические рекомендации по основным составляющим правил GMP. В ней не рассматривается специфика стерильных лекарственных средств, которой посвящена отдельная книга «Производство стерильных лекарственных средств» [10].

Нужно иметь в виду главное: безопасность и качество начинаются с *качества нормативных документов*. В этом плане многое не благополучно и нужно менять схему работы в принципе.

Грамотные нормы дают правильный курс движения. Без них цель – безопасность и качество – недостижима.

Древнеримский философ Сенека писал: *«Кораблю, не знающему, в какую гавань плывет, нет попутного ветра»*.

Автор далек от мысли, что все наши беды – от отсутствия GMP. Но то, что волокита и путаница с GMP бьют по здоровью населения очень сильно, очевидно. С темой GMP соприкасается множество людей. Каждому из них следует знать простую истину:

Мы сами пишем историю своего дела и сами выбираем лица, с которыми в нее войдем.

Наша работа известна за рубежом (книги, статьи и выступления на авторитетных международных конференциях). В 2008 г. автор был удостоен престижной награды – премии Джорджа Сайкса (*George Sykes Award*) Научного общества в области фармации и здравоохранения Великобритании (*The Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society – PHSS*) за публикацию о разработке ГОСТ Р 52539–2006 «Чистота воздуха в лечебных учреждениях. Общие требования». Эта премия присуждается один раз в год за лучшую работу в данной области. Остановка за малым – применить свой опыт у себя дома.

Автор благодарен сотрудникам ООО «Инвар-проект» и членам АСИНКОМ за помощь при подготовке книги.

Глава 1

ОСНОВНОЙ ЗАКОН ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1.1 Что такое GMP?

В современном мире *правила GMP* — Правила производства лекарственных средств, обязательны для исполнения. Реализация продукции, произведенной с отклонением от этих требований, запрещена.

Для допуска на рынок недостаточно проверить продукт или серию продукции. Необходимо доказать, что *производство соответствует правилам GMP*. Эти правила являются обязательными. Попытки обойти их влекут за собой ответственность, вплоть до уголовной.

Первые правила *GMP* (джи-эм-пи) — *Good Manufacturing Practice*, появились в начале 60-х годов XX-го века в Америке, а затем в Европе. С тех пор во многих странах соответствие правилам GMP является условием для получения лицензии на производство лекарственных средств.

В основе правил GMP лежит следующая фундаментальная идея: *лекарственные средства — это особый вид продукции*. Недостаточно установить требования к самой продукции и методам ее контроля. Необходимо установить требования к *процессу производства* и выполнять их.

Почему?

Лекарственные средства имеют три существенные особенности, отличающие их от других видов продукции:

1) Они должны *на 100 % соответствовать своему назначению*, быть безопасными и эффективными. Любое отклонение от этого условия означает вред для потребителя, иногда вред непоправимый;

2) Их дефекты являются *скрытыми*, они могут быть обнаружены слишком поздно или не обнаружены вообще;

3) Лекарственные средства *нельзя проверить неразрушающими методами контроля*. Проверить можно только *отдельные* образцы или пробы из серии продукции. Сплошной контроль невозможен. В этом состоит принципиальное отличие фармацевтической промышленности от производства автомобилей, микросхем и множества других видов продукции, где каждое изделие можно проверить, а негодные — отбраковать.

О качестве серии лекарственного средства можно судить только по отдельным образцам. Это суждение будет правильным, если:

**один образец из серии продукции
на 100 % повторяет свойства всей серии**

Отсюда вытекает цель GMP: *продукт должен всегда производиться одинаково и с одинаковыми, заранее заданными свойствами.*

Контроль готового продукта не является гарантией качества. Качество обеспечивается *технологией и организацией производства.*

Принцип GMP универсален. Надежное, абсолютно повторяемое производство, где нет места случайностям, ошибкам и скрытым дефектам, нужно во многих ответственных отраслях.

Оно достигается за счет высокого технического уровня, качества и надежности всех элементов производства: сырья и материалов, помещений и оборудования, технологии, организации работы, системы управления предприятием, документации, квалификации и исполнительской дисциплины персонала и пр.

Реализация этих требований гарантирует *безопасность* лекарственных средств и *соответствие их своему назначению.*

Эти условия естественны и понятны, но выполнить их нелегко. Суть GMP состоит в их гарантированном выполнении, это требует специальных организационных, технических и технологических мер. Только так можно обеспечить безопасность лекарственных средств и заложенную в них эффективность.

За прошедшие 50 лет во многих странах накоплен богатый опыт работы по правилам GMP. Идеология GMP распространилась на косметическую и пищевую промышленность (глава 18).

Что дадут правила GMP России?

Они дадут главное — безопасность и качество лекарственных средств на уровне мировых стандартов.

Это позволит:

- гарантировать населению безопасность продукции;
- реализовывать ее на зарубежных рынках;
- обеспечить конкурентоспособность отечественных препаратов;
- установить заслон импорту недоброкачественной продукции;
- устранить технические барьеры в торговле.

Положение, когда все отстало, не так уж плохо, может быть даже хорошо. Если все отстало лет на 50 или навсегда, то это все нужно убрать и построить новое. Главное, чтобы оно было действительно новым, а не суррогатом из морально устаревших решений и оборудования, нового только на вид. И страна станет передовой в считанные годы. Необходимое условие этому — правильная нормативная база.

1.2 Борьба за качество: факты истории

Борьба за качество и стремление отдельных лиц получать сверхприбыль за счет фальсификации продукции – вечная проблема, как сама библейская проблема борьбы добра и зла.

Древний мир

Борьба за качество продуктов для человека началась еще на заре цивилизации, ее история уходит вглубь веков. Законы древних иудеев и египтян регламентировали порядок обращения с мясом. У греков и римлян было запрещено разбавлять вино водой и обвешивать покупателей при продаже зерна и масла.

Средние века

В XIII веке король Англии Иоанн издал Великую Хартию вольностей (*Magna Charta*), в которой, в числе прочего, были установлены требования к мерам и весам. Это положило начало единству измерений, необходимому в разных областях деятельности, в том числе для изготовления лекарственных средств.

В средние века аптекари объединялись в гильдии – собственные профессиональные организации. Одной из задач гильдий было противостоять фальсификации лекарств и отмежеваться от нее.

Гильдии имели свои правила, и следование им обеспечивало для того индивидуально-кустарного характера приготовления лекарственных средств и той номенклатуры приемлемый уровень качества.

Первые требования к качеству субстанций появились в Англии в 1316 г. в документе одной из гильдий «*Ordinances of the Guild of Peppers of Soper Lane*», который установил порядок обращения с импортируемыми растительными материалами, используемыми для приготовления лекарственных средств.

В последствии в Англии появились другие документы, регламентирующие требования к качеству исходных материалов и готовых лекарственных средств [53].

Новое время

Первая фармакопея была издана в 1618 г в Англии и называлась «Лондонская Фармакопея» (*London Pharmacopoeia*). Затем вышла Эдинбургская фармакопея (1699 г.) и Дублинская фармакопея (1807 г.). В 1864 г. появилась Британская фармакопея для всей страны. В США первое издание фармакопеи вышло в 1820 г. (глава 21 книги).

В России в XVII – начале XVIII века по мере развития аптекарских огородов появились требования к работе больничных аптек, приготовлению и отпуску лекарственных средств.

История аптекарского дела в Америке свидетельствует о распространении фальсификации лекарственных средств. После открытия этой части света туда устремились многие смелые и предприимчивые люди. Не все из них уважали закон и нормы морали. Еще в 1630 г. в колонии Массачусетс некий торговец был приговорен к штрафу и наказанию плетьюми за продажу простой воды в качестве лекарства от цинги.

Таких примеров много, о них говорят свидетельства из истории разных стран.

История прошлых столетий свидетельствует о попытках борьбы общества с этим злом. Фальсификаторов наказывали, но соблазн легкого заработка на бедах людей всегда привлекал и привлекает жуликов разного калибра. Дело усугублялось тем, что вред, последствия от подделок или просто опасных препаратов далеко не всегда прослеживались, особенно в прошлые столетия. Общество не сразу научилось бороться с этим, тем более, что фальсификаторы хорошо оплачивали рекламу и умели находить ключи к власти.

США — начало организованной борьбы за безопасные продукты

Бурное развитие предпринимательства в США в XIX веке сопровождалось мощным всплеском фальсификации в сфере производства продуктов питания и лекарственных средств. Это явление быстро приобрело массовый и организованный характер.

Ответной реакцией общества стал постепенный переход от разовых стычек к систематической борьбе с подделками. В этом деле появились свои лидеры и энтузиасты.

Бойцы против яда

В Америке фигурой номер один в борьбе за качество продуктов питания и лекарственных средств стал доктор Уайли (Harvey W. Wiley), посвятивший ей жизнь. В 1883 г. он оставил университетскую кафедру и стал руководить химическим бюро Департамента сельского хозяйства США.

В то время контроль продукции был примитивен или отсутствовал вовсе. Токсичность химических консервантов и красителей не контролировалась никем. Рынок был наводнен «патентованными лекарствами от всех болезней», «эликсирами жизни», «бальзамами молодости» какого-либо индейского племени, средствами обновления внутренних органов, избавления от диабета, сердечной недостаточности и пр.

Защита интересов и безопасности потребителя была делом самого потребителя.

Доктор Уайли в течение многих лет упорно расследовал случаи фальсификации, придавая им широкую огласку. Он нашел отклик в эмоциональной и впечатлительной среде — у представительниц «слабо-

го» пола. Его популярные выступления в женских клубах привлекли внимание писателей и журналистов и вызвали общественный резонанс.

Америка резко и внятно отреагировала на бум фальсификации. В 1903 г. доктор Уайли организовал «группу бойцов против яда». В ее состав вошли добровольцы — молодые люди, на себе испытывавшие действие химических консервантов. Они дали согласие питаться только продуктами, содержащими химикаты, чтобы продемонстрировать их влияние на свое здоровье.

Результаты широко освещались в печати. Это быстро привлекло внимание общественности и властей.

Закон США 1906 г. и откат назад

Америка — это не только страна решительных докторов и бойцов против яда. Это страна, в которой чиновничество понимает, что оно находится на содержании общества для того, чтобы выполнять возложенные на него функции, в частности, по охране здоровья граждан. В противном случае платить ему деньги незачем.

И правительство США быстро отреагировало на критику. Уже в 1906 г. была организована лаборатория, на базе которой впоследствии была создана *FDA — Food and Drug Administration* (Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств).

Недавно эта сильная и авторитетная государственная структура, насчитывающая более 10 тыс. сотрудников, отметила свой столетний юбилей.

В 1906 г. в США был принят Закон о продуктах питания и лекарственных средствах (*The Pure Food and Drugs Act*). Он положил начало государственному контролю в этой сфере. Были заложены основы анализа качества, отработаны юридические процедуры, накоплен опыт.

Однако, возможности этого закона были ограничены. Фальсификаторы приняли все меры, чтобы нейтрализовать или ослабить закон. Была принята поправка к закону, которая свела его действие почти к нулю. Для привлечения фальсификатора к ответственности требовалось доказать в суде, что он намеренно обманывал потребителей. Это удавалось далеко не всегда.

Произошел откат назад, длившийся примерно 30 лет.

Фальсификаторы разного калибра процветали, господствовали на рынке, их поддерживали дельцы от рекламы. Назревал конфликт между ними и честными предпринимателями, себестоимость продукции которых была выше по определению. Честному бизнесу было трудно выстоять экономически в конкурентной борьбе против фальсификаторов.

Крутой поворот

Взрыв произошел в 1937 г., когда некая фирма выпустила на рынок «эликсир сульфаниламид». Согласно рекламе он предназначался для детей и заменял таблетки против стрептококковой инфекции, которые они принимать не хотели. Для получения жидкой формы активный ингредиент растворили в диэтиленгликоле и готовый продукт не проверили на токсичность.

Никому не пришло в голову, что диэтиленгликоль входит в качестве основного компонента в состав антифриза и не может приниматься внутрь. Употребление эликсира-антифриза привело к смерти 107 человек.

Эта трагедия вызвала бурную реакцию общества и принудила власть принять в 1938 г. Федеральный акт США в области продуктов питания, лекарственных и косметических средств — *US Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, действующий и в настоящее время.

Акт, в числе прочего:

- ввел требование ***доказывать безопасность*** новых лекарственных средств до их выхода на рынок;
- определил, что ***сам факт появления*** фальсифицированного продукта уже означает ***вину производителя***; отпала необходимость собирать доказательства преднамеренности введения потребителя в заблуждение о лечебном действии препарата, т.е. обмана;
- установил требования указывать на этикетках порядок безопасного применения препарата;
- ввел ***инспектирование производств*** и порядок привлечения к ***судебной ответственности***.
- распространил требования на ***косметические средства***.

В 50-е годы к этому закону была принята поправка, устанавливающая порядок проведения инспекций, представления отчетов инспекторов и результатов анализов, проводимых FDA. Производители продуктов питания должны были ***доказывать безопасность любого вещества***, входящего в состав продуктов.

Обязанность доказывать безопасность продукции была возложена на ***самых производителей***.

Роль органов государственного надзора в США (FDA) изменилась радикально. Вместо расследований сообщений от потерпевших, которые пострадали от ***уже поступившей на рынок*** продукции, надзорные органы стали выполнять ***предупредительную функцию***.

Впоследствии эти требования были распространены на медицинские изделия. В 1962 г. Конгресс США принял решение о производстве лекарственных средств в соответствии с правилами GMP и дал соответствующее поручение FDA.

Великобритания — осознание опасности

Общественность и правительство обратили внимание на производство лекарственных средств в начале 60-х годов после трагедии с талидомидом. Этот препарат прописывался беременным женщинам как средство от утреннего недомогания и явился причиной тяжелых врожденных уродств у 10000 младенцев.

В 1963 г. в Великобритании представитель оппозиции, ставший впоследствии министром здравоохранения, заявил:

«Правительство и общество были внезапно разбужены тем фактом, что любой производитель может выпустить на рынок любой продукт, неправильно проверенный и опасный, без контроля его эффективности или безопасности со стороны независимого органа».

Общество с ужасом узнало, что любой может стать «производителем лекарственного средства» и выпускать его где угодно и в любых условиях, не получив лицензию на производство.

Первой реакцией было создание в 1963 г. добровольной системы оценки всех новых субстанций и готовых форм на их основе, которую выполняли специальные эксперты, утвержденные государством.

Обязательное лицензирование производств было введено несколько позже, в 1968 г., и распространено на все лекарственные средства, включая давно поставленные на производство. Было введено требование инспектирования производственных помещений.

С той поры в Великобритании существуют два вида лицензий:

- Лицензии на производство — *Manufacturers Licences* (в терминологии Евросоюза — «*Manufacturing Authorisations*»);
- Лицензии на реализацию — *Product Licences* (в терминологии Евросоюза — «*Marketing Authorisations*»).

1.3 Становление правил GMP

Перелом в отношении к производству и контролю качества лекарственных средств наступил в конце 50-х — начале 60-х годов.

Если до этого времени острее борьбы за качество было направлено против фальсификации, и внимание обращали на контроль качества **готовой продукции**, то затем стали делать упор на **производство**.

Требования к производству были названы правилами GMP, которые дали критерии контроля для надзорных органов, а производителям — указания, как нужно вести производство.

Что в других отраслях?

Идея GMP не нова. Впервые, но под названиями «**система обеспечения качества продукции**» и др., она появилась в оборонных отраслях (в авиации, ракетостроении, космической и электронной

промышленности), причем в СССР эта система появилась не позже, чем на западе. Акцент на обеспечение надежности и неожиданные талантливые технические решения в ракетостроении и космической промышленности, в числе других мер, заложили основу лидерства СССР в те годы.

В 50-е — 60-е годы системы обеспечения качества были внедрены в США и других западных странах. Мощным толчком послужила реализация космической программы «Аполлон».

К тому времени на западе были заложены *основы технологии чистоты*. Чистые помещения начали в массовом порядке применяться в космической, электронной и других интенсивно развивавшихся отраслях промышленности. Это резко уменьшало или исключало попадание загрязнений на оборудование и в продукцию при изготовлении и упаковке, что гарантировало отсутствие дефектов из-за загрязнений.

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

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

Именно в этом и заключается суть идеологии GMP.

Прогресс в технологии и отсталость производств

Первые правила GMP появились в 60-е годы.

Это было продиктовано жизнью. До XX-го века лекарственные средства изготавливались, как правило, в аптеках или на малых предприятиях по простой технологии небольшими сериями или в качестве единичных образцов, предназначенных для конкретного больного. Ошибка в производстве могла повредить только этому человеку. Сырьем служили материалы растительного, животного или минерального происхождения.

К середине XX-го века ситуация изменилась. Производство лекарственных средств было поставлено на промышленную основу. Широкое применение получили методы *тонкого химического синтеза*, технологические процессы усложнились, само производство приобрело *крупносерийный характер*. Ошибка при производстве серии могла нанести вред множеству людей. Появились принципиально новые виды высокоэффективных лекарственных средств: антибиотики и другие препараты, совершившие поистине *терапевтическую революцию* в здравоохранении.

Но правила организации производства отсутствовали. Это привело к тому, что лекарственные средства зачастую производились в абсолютно неприемлемых условиях. Издатель правил GMP Великобритании Джон Шарп (*John Sharp*) и один из первых инспекторов GMP, приводит два примера из своей практики [13].

Пример 1

Инспектируя одно из предприятий, он обратил внимание на характерную полосу на стене производственного здания на некотором расстоянии от уровня земли. Оказалось, что за пределами предприятия был огород, выходящий к реке. Во время паводка уровень воды в реке повышался, вода заливала огород и первый этаж, оставляя отметку на стенах. В результате здание было поражено плесенью. К какой загрязненности воздуха и оборудования это приводило, не знал никто, поскольку не было ни норм, ни методов контроля.

Пример 2

Полы одного из производств твердых форм были покрыты толстым слоем пыли. Пыль была на стенах и оборудовании. На это было обращено внимание владельца предприятия. Тот очень расстроился и пообещал навести порядок. К следующему приезду инспектора везде были уложены ковры.

Это может восприниматься как черный юмор, но это не юмор, это правда. Автор имеет честь быть лично знаком с Джоном Шарпом, незаурядным человеком, фамилия которого соответствует его характеру («*sharp*» означает «острый»).

Никакой науки и никаких высоких материй в основе правил GMP не было и нет. Было одно — желание навести элементарный порядок, закрепив его нормативным документом. Судя по высказываниям Джона Шарпа, состояние многих предприятий-изготовителей лекарственных средств в Европе было ужасным. Не лучше обстояло дело и в США, несмотря на грозную репутацию FDA.

Такую организацию дела можно было образно назвать *BMP* — *Bad Manufacturing Practice*. В противовес ей были подготовлены правила *GMP* — *Good Manufacturing Practice*. Это образное название, за которым нет никакого философского камня. Просто создатели правил GMP решили привлечь внимание к проблеме и наглядно провести черту между плохим и хорошим.

В 50-60-е годы резко проявилось *противоречие в развитии производства*, противоречие между *новым содержанием* производства и *отсталой формой* — его организацией и технологией.

Это противоречие было разрешено введением правил GMP.

Хронология борьбы за качество лекарственных средств на западе показана на рис. 1.1, 1.2 и в таблице 1.1.

Америка

Первый документ, в котором устанавливались требования к производству лекарственных средств, появился в Канаде в 1957 г. Он назывался «*Manufacture, Control and Distribution of Drugs*» — «Производство, контроль и реализация лекарственных средств». Там не было сокращенного обозначения GMP, но по содержанию это были первые очень краткие правила в духе GMP.

В 1962 г. впервые появилось первое указание на правила GMP в дополнении к Федеральному акту США в области лекарственных и косметических средств 1938 г. Это было очень краткое и общее руководство, занимавшее не более двух страниц текста. В США было принято наименование «*The Current Good Manufacturing Practice*» или просто *cGMP* – «Текущие правила GMP». Оно сохранилось до настоящего времени.

Правила *cGMP* установлены Кодексом федеральных правил США – *Code of Federal Regulations, Vol.21, Ch. 1, Part 210, Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packaging or holding of drugs, general u CFR Vol. 21 Ch 1, Part 211 Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals.*

Современный текст правил GMP США был утвержден в 1976 г, последние изменения внесены в 2009 г.

Таблица 1.1

Хронология борьбы за качество лекарственных средств

До начала XX века	1906 – 1940 г.г.	1940 – 1960 г.г.	1960 – 1980 г.г.	С 1980 г.	С 2000 г.
Кустарный характер производства. Отсутствие системы борьбы с фальсификацией	Рост продаж лекарственных средств. Массовый выпуск фальсифицированных препаратов. США – первые организованные меры борьбы с фальсификацией	Становление крупносерийного промышленного производства лекарственных средств. Контроль серий до выпуска, а не реагирование на последствия	Технический прогресс, появление чистых технологий. Противоречие между новым содержанием производством и уставшей организацией. Национальные правила GMP в разных странах.	Развитие мирового рынка лекарственных средств. Технические барьеры – тормоз торговли. Единые правила GMP ЕС. Курс на гармонизацию в мировом масштабе	Понимание необходимости распространения требований GMP на субстанции. Руководство ICH, приложение 18, а затем раздел II в GMP ЕС



Рис. 1.1. Борьба за качество лекарственных средств до XX века

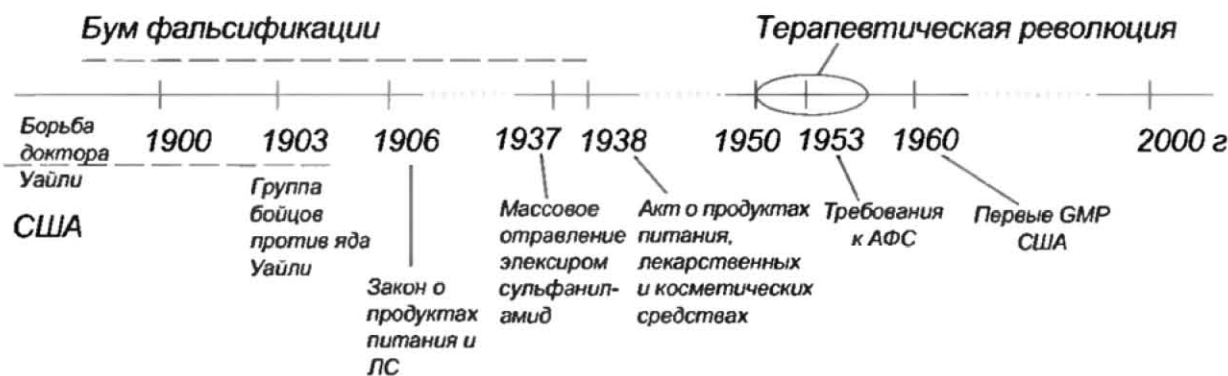


Рис. 1.2. Борьба за качество лекарственных средств в XX веке

Великобритания

В 1970 г. в Великобритании начала действовать инспекция по GMP. На начальном этапе в ее состав входили главный инспектор и два ведущих инспектора. Основываясь на собственном опыте, эти люди создали первые правила GMP Великобритании объемом 23 стр., которые были изданы в 1971 г. в обложке оранжевого цвета и получили наименование «*Orange Guide*» – Оранжевое руководство.

В 1975 г. было принято решение о пересмотре правил GMP. В этой работе участвовали все члены инспекции GMP. Руководителем работы был назначен известный специалист Джордж Сайкс (*George Sykes*). После его смерти этот пост занял Джон Шарп, автор книг и многих статей, материалы которых публиковались в журнале «Технология чистоты», а также использованы в данной книге.

После длительных дискуссий с промышленностью в 1977 г. было утверждено второе издание GMP объемом уже 52 стр. По сравнению с первым изданием оно имело более логичную структуру.

Третье издание правил GMP Великобритании вышло в 1983 г. и по объему снова вдвое превосходило предыдущее издание – 110 стр.

Европейский Союз

К концу 70-х годов в ряде европейских стран действовали правила GMP. Появились правила GMP ВОЗ – Всемирной организации здравоохранения. В четырех странах были опубликованы собственные правила GMP – в Великобритании, Франции, Италии и Дании. Из них подробными правилами были только GMP Великобритании и Франции.

Существование различных правил являлось техническим барьером в торговле, затруднявшим работу, препятствовавшим развитию и требовавшим неоправданно высоких затрат на инспектирование. Выходом из положения явилось принятие решения о подготовке единых правил GMP Европейского Союза (GMP ЕС). В 1989 г. вышли первые правила GMP ЕС. Этот документ во многом повторял правила GMP Великобритании 1983 г.

В Европе и США начали разрабатываться нормативные документы и рекомендации по различным аспектам правил GMP, в том числе профессиональными организациями.

Начало взаимных инспекций

В 70-е годы уже действовали системы GMP в странах Европы и в США. Для допуска на европейский рынок лекарственных средств, произведенных в Америке, потребовалось инспектирование предприятий в США представителями Европы и наоборот.

Началось встречное инспектирование. Европейские инспектора обнаруживали низкий уровень производств в США, а инспекции американцев в Европе напоминали нашествия гуннов.

Несмотря на эмоциональный оттенок, эти встречные инспекции сделали доброе дело: никто из производителей не пожелал быть в черном списке. Все занялись наведением порядка и модернизацией производств. Началось что-то вроде здорового соревнования за высокий уровень производства.

Неслучайно многие предприятия в Европе значительно превосходят требования GMP и являются образцами культуры и эстетики производства.

Советский Союз

Надо признать должное – полный государственный контроль и государственная собственность обеспечивали защиту от подделок. Система контроля была надежной.

Но в условиях закрытости страны и отсутствия у производителей стимулов развивать экспорт и самостоятельно действовать на внешнем рынке интереса к правилам GMP, уже принятым на западе, не было.

Сказывалась общая отсталость и низкий уровень оборудования.

В определенной степени развивалась система нормативных документов по организации производства. Она во многом копировала западные документы, но делалось это с опозданием, с внесением собственных поправок, порой неоправданно усложняющих и удорожающих производство.

1.4 Единые правила или национальная специфика?

На первом этапе правила GMP разрабатывались в каждой стране отдельно. Лидерами являлись Великобритания и США. Широкое распространение получили правила GMP Великобритании.

Со временем обнаружилось неудобство такого национально ориентированного подхода, при котором все проверяли всех. Это отнимало слишком много времени и средств и было помехой развитию международной торговли. Решением проблемы было взаимное признание результатов инспекций и обмен отчетами об инспектировании. Эта идея была реализована в Европе в 1970 г. путем заключения Конвенции по инспектированию фармацевтических предприятий — *Pharmaceutical Inspection Convention (PIC)*. В дальнейшем, в связи с расширением границ Евросоюза, была создана организация PIC/S с несколько иными функциями (глава 23).

В 1987 г. в ЕС была поставлена задача разработки единых требований к производству и в 1989 г. были приняты правила *GMP Европейского Союза (GMP EC) — Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal products* («Правила производства лекарственных средств»). Эти правила к настоящему времени вышли далеко за пределы Европы.

Хорошо отработанным и авторитетным документом являются правила GMP США. Аналогичные нормы действуют и в других странах. В последнее время ясно обозначилась тенденция сближения требований GMP разных регионов с перспективой создания мировых GMP. В этом направлении работают Европа, США и Япония.

В 2010 г. Китай принял правила GMP, основанные на GMP ЕС и ВОЗ, с добавлением раздела по китайской традиционной медицине.

В странах Восточной Европы, в том числе в бывших республиках Прибалтики, в начале 90-х годов было принято решение о введении европейских норм. Для облегчения перехода некоторые страны ввели систему *двойных стандартов*: вначале действовали как старые стандарты, так и европейские, но в случае конфликта приоритет отдавался европейским нормам. Спустя некоторое время европейские нормы стали обязательными.

Результат дал о себе знать быстро. Уже к концу 90-х годов там была фармацевтическая промышленность, в значительной степени

прошедшая реконструкцию, с обученными кадрами и налаженной системой качества.

Но это не все. Там была создана инфраструктура GMP в виде фирм, занимающихся обслуживанием заводов по всему спектру задач GMP — проектированием, аттестацией, обучением, отчасти выпуском материалов и оборудования.

Прогресс требует грамотных и решительных действий. Тот, кто на них не способен, обречен на застой и потерю времени на бесконечные пустые дискуссии.

1.5 История GMP в России

Новая роль нормативных документов

История GMP в России аналогична развитию стандартизации в целом. До 1991 г. экономика России принципиально отличалась от экономики западного мира. Вся собственность принадлежала государству.

Предприятия получали планы и заказы на производство продукции от государства. Снабжение всеми материалами было централизованным и контролировалось государством. Руководство предприятий не заботилось о рынке и решало только одну задачу: выполнить государственный план. Более того, никто не имел права производить что-либо путем непосредственных переговоров с потребителями без включения в план. Государство полностью контролировало использование мощностей предприятий. Оно также разрабатывало стандарты, которые были обязательными.

В таких условиях предприятия были заинтересованы только в том, что говорило государство, а не в потребностях рынка. Если говорить прямо, то рынок отсутствовал совсем. Государство было:

- единственным заказчиком,
- единственным поставщиком,
- собственником всех предприятий,
- надзорным органом.

Для управления всей этой тотальной системой был создан гигантский бюрократический аппарат со многими институтами, которые не слишком интересовались выпуском продукции мирового уровня.

Эта система породила множество людей, которые создавали стандарты только на основе собственного понимания. Появилась ориентация на стандарты с так называемыми «национальными особенностями». В действительности этот подход не отражал никаких национальных особенностей и служил лишь интересам псевдонаучной бюрократии и отсталых предприятий.

Внедрение международных норм и правил требовало затрат на реконструкцию производств и освоения новых технологий. Денег на

это всегда не хватало, особенно для предприятий необоронного профиля. Поэтому стандарты подгонялись под существующие возможности производств. Эта консервация отсталости и явилась нашей «национальной спецификой».

В начале 90-х годов ситуация изменилась коренным образом. Первые три функции государства были упразднены. За государством остались только принятие законов и нормативных документов и контроль их выполнения. Производители попали в рыночную среду. Выбор стандартов, обеспечивающих успех на рынке, оказался для них жизненно важным. Не все это поняли сразу.

Экономическая система изменилась быстро, но осталось множество старых институтов и лиц, не изменивших своей позиции. Они оказывали и оказывают сопротивление внедрению новой идеологии стандартизации.

Не все понимают, что передовые стандарты нужны только производителям и потребителям. Третья сторона — *государство* — принимает стандарты, *но ни за что не отвечает*. Отвечают только *производители — своей экономикой, и потребители — своим здоровьем*.

Изменение социального строя в России и переход на рыночную экономику внесли и другие изменения. Рынок выпустил на волю все: предприимчивость, инициативу и жульничество, с которым общество до сих пор бороться не научилось. Мы оказались беззащитными не только от внутренних фальсификаторов.

Зарубежные компании даже уважаемых стран, не видя у России заслонов против брака в виде GMP, не всегда способны устоять против соблазна поставлять нам что-нибудь похуже, с низкой себестоимостью, т. е. для себя — по GMP, а для России — то, что можно ей сбыть. Поскольку речь идет о миллиардах долларов, то такой соблазн быстро превращается в реальность.

Отсутствие правил GMP, а затем появление разного рода «псевдо-GMP» дезориентировали промышленность. Она как не могла раньше предъявить производства, пригодные для выпуска продукции на экспорт, так не может и сейчас.

Нам как воздух нужны правила GMP не только чтобы защититься от мошенников внутри страны, но и от ловкачей зарубежного покроя.

«На запад нас не пустят!»

Порой приходится это слышать.

А у кого, собственно, нужно спрашивать разрешение? Уже двадцать лет назад в центре Лондона продавались сувениры с национальной английской символикой, все без исключения изготовленные в Китае. Сейчас большинство потребительских товаров в Европе и США — китайского производства.

У кого китайцы спрашивали разрешение?

На рынок лекарственных средств Европы уже вошли Беларусь и Украина, Оман и Замбия. Показателем активности является число инспекций, проведенных ЕС в данной стране.

В последние годы европейские инспекции приглашают Алжир, Аргентина, Ботсвана, Зимбабве, Иран, Мексика, Нигерия, Тунис и другие страны. Представителями ЕС проведены инспекции и на некоторых российских предприятиях.

Выход на зарубежные рынки реален.

Автор это знает по собственному опыту, выпуская продукцию на экспорт в 80-е годы. Более того, предприятие, которое не ставит цель работать по мировым стандартам и экспортировать продукцию, бесперспективно.

Принципы обеспечения качества использовались и в фармацевтической промышленности СССР. Но отсутствовала должная система, были существенные отличия от мировых стандартов, значительно отставало обеспечение чистоты помещений, качество оборудования не соответствовало современным критериям, культура производства находилась на низком уровне.

Сама идея того, что качество должно обеспечиваться не только *за счет контроля материалов и продукции*, но, в основном, за счет *технологии и организации производства*, воспринималась с трудом и не сразу.

Официальные лица Минздрава России в середине 90-х годов заявляли, что у России — свой путь, что у нас есть своя годами отработанная система контроля, и западный опыт нам не нужен. Эта позиция дорого обходится стране.

Движение по введению в России Правил GMP началось в начале 90-х годов. Очень скоро появились две противоположные точки зрения:

- Первая точка зрения заключалась в прямом введении Правил GMP ЕС в России без каких-либо изменений. Она принадлежала АСИНКОМ;

- Вторая состояла в создании чего-то «национально специфического». Она принадлежала бюрократии и «институтам».

Первый путь — прямое введение правил GMP ЕС — открывает движение вперед на основе хорошо отработанных зарубежных нормативных документов. Оно означает *подъем отечественной промышленности до мирового уровня*, обеспечение конкурентоспособности продукции, сохранение существующих и освоение новых рынков.

Этот подход отвечает интересам промышленности, населения и страны в целом. Для его претворения в жизнь требуется выполнить условие — ввести в действие правила GMP ЕС в качестве обязательного документа.

Путь этот реален.

Конечно, он требует времени и четкого понимания того, какая часть задачи GMP и на каком этапе может быть решена для данного предприятия. Он требует привлечения компетентных специалистов и фирм, результат работы которых признается за рубежом.

Второй путь — развитие по нормам с «национальной» спецификой. Он означает стагнацию и тупик для отечественной промышленности. Он на длительную перспективу закладывает отсталость страны. Реконструкция и новое строительство предприятий ведутся по нормативным документам с отличиями от мировых. Это лишает страну даже близлежащих рынков.

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

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

Гармонизация

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

«Гармонизированные» документы, т. е. документы, в чем-то совпадающие с международным аналогом, а в чем-то отличающиеся от него, должны содержать **полный перечень отличий** в виде таблицы, в которой была бы приведена редакция зарубежного документа и «гармонизированного» отечественного документа.

Обязательно должно быть обоснование, чем вызвано это отличие, что оно дает отечественному производителю (потребителю) и во что оно обойдется. Никто из разработчиков нормативных документов в области лекарственных средств этого не сделал.

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

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

Почему GMP EC?

К настоящему времени в мире существуют две основные системы GMP: GMP Европейского Союза (GMP EC) и cGMP США, в основном, схожие между собой, но GMP EC подробнее рассматривают многие ключевые проблемы. Ясными, конкретными и хорошо отработанными являются правила cGMP США. Суть их та же, что и в Европе, но есть и отличия (глава 2, п. 2.4).

Существуют также GMP ВОЗ и GMP PIC. Что это за документы? Оба они представляют собой одну из первых редакций GMP EC с незначительной правкой. За прошедшие 10 лет правила GMP EC были дополнены многочисленными приложениями, основной текст их неоднократно корректировался. В результате три текста GMP: EC, ВОЗ и PIC, стали ***фактически неидентичными***.

Документы ВОЗ и PIC являются чисто информационными. Свидетельство о соответствии им не является пропуском на какой-либо рынок.

С правилами GMP EC — дело другое. Если в установленном порядке подтверждено соответствие производства этим правилам, то рынок Европы (и не только ее) открыт для продукции, выпущенной на этом производстве.

Борьба за введение GMP EC

АСИНКОМ еще в 1993 г. поставила задачу прямого введения правил GMP EC в России. Первый перевод правил GMP EC на русский язык был выполнен АСИНКОМ в 1996 г. Примерно в тот же период был выполнен перевод украинскими коллегами. Обмен мнениями и совместная работа позволили снять многие вопросы. Несколько позже был выполнен перевод в Белоруссии.

В 1996 г. перевод правил GMP EC был издан нами в виде отдельной книги. Затем он постоянно совершенствовался и неоднократно переиздавался. Всего за период 1997–2001 г.г. вышло пять тиражей перевода правил GMP EC (издание и перевод АСИНКОМ) общим объемом более 1500 экз.

Конференции АСИНКОМ трижды (1996, 1997 и 1998 годы) обращались в органы власти с рекомендацией принять GMP EC в России. Первым эту идею поддержал Госстандарт России в 1997 г. Постепенно мысль о бесперспективности национальной изоляции была поддержана и предприятиями. Первыми среди них были ОАО «Уфимский витаминный завод» и ОАО «Тюменский химфармзавод». Однако руководство Минздрава РФ поддерживало идею национальной специфики России и национально обособленных норм.

Президент АСИНКОМ неоднократно обращался к руководителям Минздрава РФ и в Правительство РФ с обоснованием необходимости введения GMP EC в России.

Мы задавали простые вопросы:

- в чем именно состоят национальные отличия России, не допускающие прямого введения GMP ЕС?
- чем оправданы более высокие затраты на внедрение ОСТа 42-510-98 по сравнению с введением GMP ЕС?
- распространяется ли ОСТ на всех производителей лекарственных средств: как отечественных, так и зарубежных, или только на отечественных? Если нет, то наши предприятия ставятся в более жесткие условия. Кому и зачем это нужно?

Внятного ответа не поступило.

В 90-е годы усилия АСИНКОМ успеха не имели. В 1991 и 1998 годах в России были приняты два отраслевых «национально ориентированных» документа. В действительности они представляли собой компиляцию текста GMP ЕС с исключением части материала, его перемешиванием, изменением и добавлением ненужных требований, которые носили еще более жесткий характер, чем GMP ЕС.

В течение 10 лет АСИНКОМ доказывала, что этот путь не имеет будущего, что он вреден для общества и промышленности. До 2002 г. мы испытывали жесткое сопротивление со стороны чиновников и любителей «национальной» специфики. Это был трудный период.

Постепенно ситуация менялась. Предприятия начали понимать, что принятие международных норм служит их интересам. Произошли некоторые изменения в государственных органах, в них появились новые люди. В Минздраве России в начале 2000-х годов фармацевтической промышленностью занимались молодые, способные видеть перспективу люди. Ими была поддержана идея прямого введения в России Правил GMP ЕС.

АСИНКОМ по заданию Минздрава России и при поддержке Госстандарта России приступила к подготовке соответствующего технического регламента. К этой работе подключились десятки ведущих специалистов.

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

В январе 2004 г. Госстандартом России был утвержден Технический комитет по стандартизации ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств», председателем которого был назначен автор книги.

Первый результат был получен уже в 2004 г. Правила GMP ЕС были приняты в качестве национального стандарта России **ГОСТ Р 52249–2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»**. Этот стандарт был идентичен GMP ЕС со всеми 18 приложениями.

Это был, действительно, прорыв вперед. Более того, ГОСТ Р 52249–2004 явился первым российским стандартом, который для всей отрасли установил правила, идентичные европейским нормам. Многие стандарты ИСО и СЕН (европейские стандарты) были приняты в России ранее, но GMP явились первым ключевым стандартом для целой отрасли промышленности.

Несколько лет назад одна из западных фирм рассмотрела три варианта перевода GMP ЕС на русский язык: украинский, белорусский и наш российский ГОСТ. Был сделан однозначный вывод: работать нужно по ГОСТу, так как он полностью идентичен GMP ЕС, нумерация пунктов и разделов в нем та же, что и в GMP ЕС. Это — обязательное условие для сопоставительного анализа, ссылок и пр. Для того, чтобы это понять, нужно хотя бы один раз принять участие в оценке любого изделия или производства на соответствие отечественным и международным нормам одновременно.

Спустя пять лет, в мае 2009 г., был утвержден ГОСТ Р 52249—2009 «Производство и контроль качества лекарственных средств». Он идентичен правилам GMP ЕС, но в него не включено приложение 20 по анализу рисков ввиду его неконкретности и непригодности к практическому использованию (см. главу 15).

1.6 Нормативные документы по GMP

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

Но не все так просто. На начало 2012 г. не был решен главный вопрос — вопрос об обязательности правил GMP. Есть разные варианты решения этой проблемы, проблемы запутанной в связи действием закона «О техническом регулировании» (глава 23). Обязательный документ может иметь форму технического регламента, либо непосредственно быть утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации (что лучше).

Не важно, как назвать обязательный документ по GMP, важно, чтобы он был принят и был идентичен GMP, а не явился снова винегретом, приправленным соусом разговоров о «гармонизации». В России действует закон «О лекарственных средствах». Это общий закон, который содержит лишь упоминание о производстве лекарственных средств. Важно, чтобы действовал комплекс документов по GMP, дополняющих друг друга (таблица 1.2).

Таблица 1.2

Система документов по GMP в различных странах

Документ	США	ЕС	Российская Федерация
Обязательный	21 CFR (Code of Federal regulations) – Part 211 «Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals» (GMP)	Директива 2003/94/ЕС устанавливающая принципы и правила GMP ↓	На момент передачи книги в печать обязательный документ отсутствовал.
Рекомендательный, но утвержденный государственным органом	Руководства FDA, национальные стандарты, стандарты ИСО	Правила GMP ЕС, стандарты ИСО, CEN и др., документы PIC ↓	ГОСТ Р 52249 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», другие стандарты, в т. ч. ИСО и CEN
Рекомендации профессиональных обществ и пр.	Рекомендации и руководства ISPE, PDA, IEST и др.	Рекомендации и руководства ISPE, PDA, IEST и др.	Рекомендации и руководства ISPE, PDA, IEST и др.

В 2003 г. АСИНКОМ предложила простое решение – принять российскую версию Директивы Европейской Комиссии 2003/94/ЕС от 8 октября 2003 г., устанавливающей «принципы и правила производства лекарственных средств для использования человеком, в том числе лекарственных средств, предназначенных для исследований» (*laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use*).

Нами был подготовлен и представлен на официальное обсуждение проект соответствующего технического регламента. АСИНКОМ была предложена **европейская модель** технического регулирования в области производства лекарственных средств.

Несмотря на то, что национальный стандарт по GMP был принят, утвердить технический регламент по GMP не удалось. Проект был провален на заседании комиссии Государственной Думы в феврале 2004 г. в результате хорошо организованной и постыдной интриги. Никто не ответил на простой вопрос: почему их не устраивает **европейская модель**, взятая за основу проекта?

Чем плохи «административные барьеры», которые Европа поставила на пути лекарственных средств, **не отвечающих требованиям безопасности и качества?**

1.7 Новые проблемы

Жизнь не стоит на месте. Мы еще не разобрались в GMP, а к нам в дверь уже ворвались новые опасности.

Рынок наводнен рекламой «клеточных технологий», «стволовых клеток» и пр. В большинстве случаев, кроме обещаний людям помощи «в будущем», они не дают ничего. Зато дают возможность получать весомую прибыль, ни за что не отвечая. Общество до сих пор не выработало средств защиты от возможной фальсификации в этой сфере.

Более того, нет проверенных временем доказательств безопасности и эффективности клеточных технологий, четкого разграничения, что можно делать, а чего нельзя. Грозной опасностью является неконтролируемая пересадка органов и криминальная медицина. Нужно заниматься синтезом тканей и внутренних органов человека всерьез, чтобы победить эту чуму. В плане требований к производству запад продвинулся вперед: появились правила GTP — *Good Tissue Practice* — Правила производства тканей (глава 18).

Не решен вопрос с правилами производства *медицинских изделий*. Одних правил GMP для производства лекарственных средств мало. Недостаточно выпустить безопасный препарат для инъекций. Шприцы, фильтры для крови, шовные материалы, сердечные клапаны, искусственные суставы — все должно выпускаться с гарантией безопасности и соответствия своему назначению. Неконтролируемые производства по выпуску этих изделий социально опасны.

Нужны специализированные GMP для этой отрасли.

Фармакопея

Достаточно ли введения правил GMP для подъема отечественной промышленности? Нет, недостаточно. Правила GMP — важный, но не единственный нормативный документ. Они говорят, *как организовать производство, и какие требования* предъявляются к технологии и оборудованию. Но это только одна сторона дела.

Другая сторона — *каким должно быть* лекарственное средство, как его *контролировать*, какими должны быть технологические среды (вода, сжатый воздух и пр.) — является предметом *Фармакопеи*. От передовых правил GMP при отсталой фармакопее пользы мало.

Крайне важным вопросом является создание Инспекции по GMP. Здесь тоже нечего изобретать. Лучшая инспекция — это FDA США с четкой системой контроля, открытостью и грамотными кадрами (главы 19 и 20).

Это реально и не очень трудно. Нужны лишь правильные организационные меры, понимая, что перед нами стоит единственная задача — обеспечение безопасности и качественных средств, а не личные или корпоративные интересы.

Глава 2

ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ ПО GMP

2.1 Цель — качество

Подробно эта проблема рассматривается в главе 14. Здесь лишь отметим, что производство решает одну и только одну задачу — выпуск продукции в соответствии с заданными требованиями. Следовательно, для производителя *качество продукции — это ее соответствие заданным требованиям.*

На выполнение этого условия и направлены правила GMP.

Никаких принципиальных различий GMP США и GMP ЕС не имеют. GMP ВОЗ, PIC и другие представляют собой компиляцию правил GMP ЕС, правда, с рядом отличий. Обзор GMP США и сравнение их с GMP ЕС даны в п. 2.4.

Независимо от исполнения, все варианты GMP построены по одним и тем же принципам и отражают основные требования к производству. Их объединяет одно общее начало: системность и охват проблемы в целом.

Правила дают основные требования, но средства выполнения этих требований могут быть различными. Производственник или проектировщик в отдельных случаях вправе принимать гибкие решения, но он должен показать, что установленные требования выполняются.

Вся работа предприятия направлена на обеспечение качества.

Система обеспечения качества — это комплекс организационных и технических мер, обеспечивающих выпуск лекарственных средств в соответствии с заданными требованиями.

К этому термину нужно подходить осознанно и осторожно. Может сложиться мнение, что система обеспечения качества — это что-то дополнительное к производству, что нужно разрабатывать, проектировать или встраивать в производство. Нет, это не так. Никакой «системы обеспечения качества» дополнительно к производству и правилам GMP создавать не нужно. Это — бессмыслица. Нужно организовывать производство и все его элементы так, чтобы продукция неизменно выпускалась в соответствии с заданными требованиями.

Если этого нет, то никакие косметические приемы, никакие «системы менеджмента качества», ИСО 9000 и анализы рисков не помогут. Нужно реконструировать производство (или строить заново) в соответствии с GMP.

Мы применяем термин «система обеспечения качества», поскольку он есть в правилах GMP ЕС и перенесен в ГОСТ Р 52249. В то же время этот термин представляется чем-то иллюстративным и искусственным.

В этом легко убедиться, если записать в один столбец составляющие GMP, а рядом, в другой — системы обеспечения качества. Будут два одинаковых столбца. Повторение одного и того же разными словами в нормативном документе — практика не высшей пробы.

Авторы правил GMP ЕС решили подчеркнуть значимость качества, введя термин «система обеспечения качества», а в действительности внесли путаницу.

Интересно, что в правилах cGMP США [16] раздела по системе качества нет, текст более деловой и термин «качество» упоминается уместно. Общая схема организации любого производства и обеспечения качества показана (рис. 2.1).



Рис. 2.1 Схема обеспечения качества

Для того, чтобы выпускать продукцию требуемого качества, нужны:

- хорошие исходные *материалы*;
- *подготовленное производство* (помещения, оборудование, процессы), которые гарантированно производили бы из хорошего сырья продукцию в соответствии с заданными требованиями;
- квалифицированный и дисциплинированный *персонал*, грамотно и точно выполняющий свои обязанности;

- **контроль качества;**
- **организация и управления**, которые обеспечивали бы все взаимосвязи в производственном организме;
- **общая культура,**
- **понимание** всеми работниками предприятия, в первую очередь его руководителями, **сути работы по GMP.**

Все эти вопросы подробно рассмотрены в книге. Здесь отметим лишь основные положения.

2.2 Условия обеспечения качества

Обеспечение качества является комплексной задачей, в которой нет второстепенных элементов.

Исходные и упаковочные материалы

Качество готовой продукции начинается с качества сырья, материалов, комплектующих, т. е. всего, из чего производится продукция.

Работа с материалами включает в себя:

- выбор поставщиков, гарантированно поставляющих материалы требуемого качества;
 - планирование снабжения так, чтобы производство работало ритмично и сроки годности не выходили за допустимые пределы;
 - ведение документации и учет материалов;
 - организацию хранения материалов;
 - порядок отбора проб и карантинного хранения,
- и охватывает всю цепь от заключения договоров на поставку до выдачи материалов в производство.

Подробно работа с материалами рассмотрена в главе 3.

До 2003 г. правила GMP распространялись только на **готовую продукцию.**

Вопрос: «Какой смысл регламентировать производство готовой продукции, если отсутствуют требования к производству исходных материалов?» — обсуждался давно. Вопрос непростой, поскольку обеспечить чистоту исходных материалов трудно. Эта проблема затрагивает интересы поставщиков, многие из которых далеки от понимания задач GMP. Перспектива инвестировать в реконструкцию производств исходных материалов по GMP массового энтузиазма не вызывала.

Наоборот, известен случай, когда безукоризненно работающая крупная международная фирма, специализирующаяся на химическом синтезе, убрала из своей документации упоминания об **активных фармацевтических субстанциях (АФС)**, чтобы избежать визитов инспекторов GMP. В данном случае, как говорится, «у страха глаза велики». Эта фирма с запасом соответствует требованиям GMP, но пример показывает настороженность производителей субстанций к правилам GMP.

Период дискуссий был завершен с принятием руководства ICH Q7 [36], которое в 2003 г. полностью вошло в состав правил GMP ЕС в качестве приложения 18. С этого времени требования GMP к производству активных фармацевтических субстанций (АФС) стали в Европе обязательными. С 2008 г. они вошли в правила GMP в качестве Части II, а затем в ГОСТ Р 52249–2009.

В США требования GMP действуют и для производства *вспомогательных веществ*.

Подготовка производства

Под подготовкой производства понимается создание производственной среды (зданий, помещений, зон и пр.), оснащение оборудованием с обеспечением технического обслуживания и ремонта, организация технологических процессов, включая подготовку технологических сред (вода, сжатый воздух, газы, вакуум и т. д.). Без этого думать о выпуске продукции надлежащего качества — занятие пустое.

Нужно строить *помещения* и предусматривать *оборудование*, которые позволят выполнить требования нормативных документов и задачи, которые ставятся перед производством. Все это определяется *проектом*. Проект — ключевой документ развития производства. Подробно этот вопрос рассмотрен в главах 6 и 7.

Производство нужно подготовить. Думать, что на каком угодно оборудовании и в любых помещениях можно выпускать хороший продукт, жонглируя терминами типа «менеджмент качества», значит не понимать сути дела, либо кривить душой, что еще хуже.

Производство

Производство работает в реальном времени. Некоторые показатели остаются постоянными всегда, а некоторые меняются в зависимости от выпускаемой продукции, стадии производства, влияния случайных факторов и пр. Всем эти нужно управлять. Производство — центр всего, в нем все взаимосвязано. Для его четкой работы нужна система документации.

Документация

Документальному оформлению подлежат все процессы производства, контроля качества, технического обслуживания, эксплуатации и пр. Это должно быть сделано в простой и конкретной форме, ясным языком, не допускающим двусмысленности и лишней информации, переписанной из других документов.

Документация четко регламентирует, кто, что, когда и как должен делать, устанавливает требования к материалам, готовой продукции, оборудованию и т. д. Она должна предусматривать регистрацию выполненных операций и полученных результатов.

Любое действие должно выполняться в соответствии с документом. Нельзя работать по устным распоряжениям, по памяти или собственным домыслам.

Четкая система документации позволяет обеспечить сквозную **прослеживаемость** всего процесса производства от приема материалов до выпуска продукции.

Важным условием является **четкое определение обязанностей и ответственности**. Обязанности и ответственность всех руководителей и всех сотрудников предприятия должны быть четко определены и изложены в должностных **инструкциях**.

Если бы факторов, из-за которых возможны отклонения процесса производства от требований документации не было, управление стало бы простым делом. Но жизнь сложнее. Возможны ошибки персонала, сбой в работе оборудования, неритмичность снабжения и пр. Не все случаи можно предусмотреть в документах. Если выполнение отдельных операций и процессов можно и нужно регламентировать однозначно, то работа предприятия в целом подвержена воздействию многих факторов. Все предусмотреть невозможно. Элементы случайности, непредвиденности и неравномерности могут быть везде. Задача организации и управления состоит в том, чтобы система работала устойчиво и при влиянии этих факторов (глава 17).

Персонал

Любые затраты на развитие производства бесполезны, если персонал предприятия безграмотен, безответственен, ленив и не дисциплинирован, если он не уважает свою работу, руководителей и себя. Подбор, расстановка, обучение и контроль персонала — ключевые факторы в обеспечении качества продукции (главы 12 и 13).

На предприятии должна быть четкая **исполнительская дисциплина** и контроль исполнения. Люди должны знать свои обязанности, четко выполнять порученную работу и немедленно докладывать, если что-либо этому мешает.

Культура

Культура производства многогранна.

Это общая культура на предприятии: чистота и порядок на территории, в производственных, складских, бытовых и вспомогательных помещениях. Это личная гигиена, чистота, опрятность и исполнительность персонала. Это культура взаимоотношений: корректная работа руководителей, благоприятный психологический микроклимат на всех уровнях, но в то же время четкая субординация.

Культура взаимоотношений стоимостной оценке не поддается. Она не требует средств. Но если ее нет, то никакие вложения не помогут. Качества продукции не будет при отсутствии элементарной культуры на производстве.

Контроль качества

Контролю подлежат исходные и упаковочные материалы, промежуточная и готовая продукция, параметры технологического процесса и окружающей среды. Пассивный контроль, т. е. только констатация факта соответствия или несоответствия показателя установленным требованиям, недостаточен и пользы от него мало.

Нужна **активная позиция**: главное — установить **причины отклонений** и устранять их. Для этого требуется систематический анализ отклонений от требований спецификаций, анализ отказов оборудования и сбоев в технологическом процессе, анализ рисков в критических контрольных точках. Следует проводить самоинспекции (внутренний аудит), изучать рынок, причины рекламаций и отзывов продукции и вообще любые отрицательные факты.

Нужно разработать план организационно-технических мероприятий по обеспечению качества и контролировать его выполнение. Следующий шаг — оценка эффективности мероприятий, их достаточности, и поиск дальнейших решений по повышению устойчивости производства.

Понимание сути работы по GMP

Встречается отношение к правилам GMP как к чему-то искусственному и временному, как к какой-то кампании. Еще хуже, когда реальная работа подменяется формализмом, горами бумаги и не имеющим отношения к делу «менеджментом качества». К сожалению, непонимание сути GMP свойственно ряду руководителей.

Для того, чтобы **выпускать хорошую продукцию**, нужно:

- использовать только **хорошие материалы**;
- работать на **хорошем оборудовании**, исключая брак;
- обеспечить требуемую **чистоту помещений и оборудования**;
- иметь полный **комплект документации**;
- научить **персонал** работать **строго по документации**;
- организовать **контроль исполнения**;
- **опираться на передовую нормативную базу**.

Часто задают вопрос: *с чего начать, готовясь к работе по GMP?*

С классификации зон по чистоте, приглашения консультантов?

Нет, в первую очередь нужно:

- привести проходные и туалеты в цивилизованный вид;
- добиться, чтобы персонал мыл руки после посещения туалета и вообще соблюдал правила гигиены;
- искоренить брань, грубость, хамство;
- добиться абсолютного выполнения требований инструкций и других документов, создать необходимый комплекс документации;
- ввести систему контроля исполнения, добиться высокой исполнительской дисциплины и четкости в работе.

2.3 ГОСТ Р 52249 – Правила GMP ЕС

ГОСТ Р 52249–2009 является идентичным переводом правил GMP Европейского Союза (GMP ЕС) «*Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*» 2009 г.

В 2010–2011 г. в GMP ЕС внесен ряд изменений и дополнений:

- сделаны уточнения в разделе «Документация» (Часть I), касающиеся терминологии и протоколов серии; они не меняют сути и рассмотрены в главе 5 книги;

- появилась Часть III, который представляет собой сборник из четырех отдельных документов:

- Пояснения к разработке документа «Информация о предприятии» – *Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File* (см. главу 5 книги, приложение I);
- ICH Q9 «Анализ рисков для качества» [38];
- ICH Q10 «Пояснения к Руководству по системам качества для фармации» [39];
- «Международные гармонизированные требования к сертификации серий» (приложение 2 к книге).

Приложение 20 по анализу рисков в предыдущей редакции GMP ЕС перенесено в Часть III. Как показано в главе 15, этот текст изложен неконкретно и непригоден для практики.

Внесены некоторые изменения в приложение 11 по системам с компьютерным управлением и контролем и в приложение 14 по производству лекарственных средств из крови или плазмы человека.

2.4 GMP в США: основные отличия от Европы

В США действует Кодекс федеральных правил CFR 210-211 – *Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals* – cGMP. Буква «с» (*current* – текущий) добавлена, чтобы подчеркнуть: GMP – не застывший документ, он развивается. Эти правила имеют силу закона. В дополнение к ним FDA утвердила ряд руководств:

- *Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing* – Руководство по асептическому производству стерильных лекарственных средств;

- *Guideline on General Principles of Process Validation* – Общие принципы аттестации процессов;

- *Guidelines for Drug Master Files (DMFs)* – Руководство по составлению регистрационного досье на лекарственное средство;

- *Good Automated Laboratory Practice* – Правила по работе автоматизированного оборудования в лабораториях;

- *Stability Testing of Biotechnological Products* – Контроль стабильности биологических лекарственных средств;

Содержание ГОСТ Р 52249—2009

Область применения

Часть I Основные требования

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

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

- | | |
|-----------------------------|--|
| Приложение 1 | Производство стерильных лекарственных средств |
| Приложение 2 | Производство биологических лекарственных средств |
| Приложение 3 | Производство радиофармацевтических препаратов |
| Приложение 4 | Производство лекарственных средств для животных (кроме иммунных лекарственных средств) |
| Приложение 5 | Производство иммунных лекарственных средств для животных |
| Приложение 6 | Производство медицинских газов |
| Приложение 7 | Производство лекарственных средств из растительного сырья |
| Приложение 8 | Отбор проб исходных и упаковочных материалов |
| Приложение 9 | Производство жидкостей, кремов и мазей |
| Приложение 10 | Производство аэрозолей для ингаляций |
| Приложение 11 | Системы с компьютерным управлением и контролем |
| Приложение 12 | Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств |
| Приложение 13 | Производство лекарственных средств для клинических исследований |
| Приложение 14 | Производство лекарственных средств из крови или плазмы человека |
| Приложение 15 | Аттестация процессов и оборудования |
| Приложение 16 | Подтверждение уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска |
| Приложение 17 | Выпуск по параметрам |
| Приложение 18* | (перенесено полностью в Часть II) |
| Приложение 19 | Контрольные и архивные образцы |
| Общие термины и определения | |

- *General Principles of Software Validation* – Общие принципы аттестации программного обеспечения;

- *Manufacture, Processing, or Holding of Active Pharmaceutical Ingredients* – Производство, технологические процессы и обращение с активными фармацевтическими субстанциями;

Есть ряд руководств по инспектированию производств, которые открыты для пользования всем желающим.

Содержание cGMP, CFR 211, США

Subpart A – General Provisions		А. Общие положения
211.1*	Scope	Область применения
211.3*	Definitions	Определения
Subpart B – Organization and Personnel		В. Организация и персонал
211.22	Responsibility of quality control unit	Ответственность отдела контроля качества
211.25	Personnel qualifications	Квалификация персонала
211.28	Personnel responsibilities	Ответственность персонала
211.34	Consultants	Консультанты
Subpart C – Buildings and Facilities		С. Здания и помещения
211.42	Design and construction features	Проектирование и строительство
211.44	Lighting	Освещение
211.46	Ventilation, air filtration, air heating and cooling	Вентиляция, фильтрация, подогрев и охлаждение воздуха
211.48	Plumbing	Водопровод и канализация
211.50	Sewage and refuse	Стоки и отходы
211.52	Washing and toilet facilities	Умывальные и туалеты
211.56	Sanitation	Уборка и санитария
211.58	Maintenance	Техническое обслуживание
Subpart D – Equipment		Д. Оборудование
211.63	Equipment design, size and location	Дизайн, размеры и расположение оборудования
211.65	Equipment construction	Конструкция оборудования
211.67	Equipment cleaning and maintenance	Очистка и техническое обслуживание оборудования
211.68	Automatic, mechanical, and electronic equipment	Автоматическое, механическое и электронное оборудование
211.72	Filters	Фильтры
Subpart E – Control of Components and Drug Product Containers and Closures		Е. Обращение с исходными и упаковочными материалами, в том числе для укупорки
211.80	General requirements	Общие требования
211.82	Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures	Прием и хранение непроверенных исходных и упаковочных материалов, в том числе для укупорки
211.84	Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures	Контроль, разрешение на применение или отклонение исходных и упаковочных материалов, в том числе для укупорки

211.86	Use of approved components, drug product containers, and closures	Использование разрешенных исходных и упаковочных материалов, в том числе для укупорки
211.87	Retesting of approved components, drug product containers, and closures	Повторный контроль разрешенных исходных и упаковочных материалов, в том числе для укупорки
211.89	Rejecting components, drug product containers, and closures	Отклоненные исходные и упаковочные материалы, в том числе для укупорки
211.94	Drug product containers, and closures	Упаковочные материалы для лекарственных средств, в том числе для укупорки
Subpart F – Production and Process Controls		F. Производство и процессы
211.100	Written procedures; deviations	Инструкции и отклонения
211.101	Charge-in of components	Работа с материалами
211.203	Calculation of yield	Расчет выхода продукции
211.105	Equipment identification	Обозначение оборудования
211.110	Sampling and testing of in-process materials and drug products	Отбор проб и внутривыпускной контроль материалов и продукции
211.111	Time limitations on production	Ограничения на время производства
211.113	Control of microbiological contamination	Контроль микробных загрязнений
211.115	Reprocessing	Переработка
Subpart G – Packing and Labeling Control		G. Упаковка и маркировка
211.122	Materials examination and usage criteria	Контроль материалов и критерии для использования
211.125	Labeling assurance	Обращение с этикетками
211.130	Packing and labeling operations	Операции по упаковке и маркировке
211.132	Tamper-evident packing requirements for over-the-counter (OTC) human drug products	Требования к невозможности повторной упаковки (позволяющей обнаружить нарушение ее целостности) для лекарственных средств, предназначенных для человека, реализуемых в розницу
211.134	Drug product inspection	Контроль лекарственных средств
211.137	Expiration dating	Указание срока годности
Subpart H – Holding and Distribution		H. Обращение и реализация
211.142	Warehousing procedures	Склады
211.150	Distribution procedures	Реализация
Subpart I – Laboratory Controls		I. Контроль в лаборатории
211.160	General requirements	Общие требования
211.165	Testing and release for distribution	Контроль и выпуск в реализацию
211.166	Stability testing	Контроль стабильности
211.167	Special testing requirements	Специальные требования к контролю

211.170	Reserve samples	Контрольные образцы
211.173	Laboratory animals	Лабораторные животные
211.176	Penicillin contamination	Загрязнение пенициллином
Subpart J – Records and Reports		Ж. Протоколы и отчеты
211.180	General requirements	Общие требования
211.182	Equipment cleaning and use log	Очистка оборудования и журналы технического обслуживания
211.184	Component, drug product container, closure, and labeling records	Протоколы на исходные и упаковочные материалы, в том числе для укупорки, и этикетки
211.186	Master production and control records	Эталонные протоколы на производство и контроль
211.188	Batch production and control records	Протоколы на производство и контроль серии
211.192	Production record review	Рассмотрение протоколов на производство
211.194	Laboratory records	Протоколы лабораторий
211.196	Distribution records	Документация на реализацию
211.198	Complaint files	Документация о рекламациях
Subpart K – Returned and Salvaged Drug Products		К. Возвращенная и утилизированная продукция
211.204	Returned drug products	Возвращенные лекарственные средства
211.208	Drug product salvaging	Утилизация лекарственных средств

*Нумерация пунктов идет не подряд, а с пропусками, как резерв на будущее. То, что после §211.1 идет сразу §211.3, не означает ошибку.

Цель и смысл правил GMP в Европе и США одинаковы, но есть и отличия.

В Европе основные требования GMP даны в кратких документах:

- Директиве 2003/94/ЕС от 8 октября 2003 г., устанавливающей принципы и правила производства лекарственных средств для человека, в том числе лекарственных средств для клинических исследований (*Commission Directive 2003/94/EC laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use*), на 5 с.;

- Директиве 1991/42/ЕЕС от 23 июля 1991 г., устанавливающей принципы и правила производства лекарственных средств для животных (*Commission Directive 91/412/EEC laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice veterinary medicinal products*), на 4 с.;

Директивы имеют силу закона. Их требования конкретизируются в отдельном объемном документе – правилах GMP ЕС, которые распространяются на лекарственные средства как для человека, так и для животных. Эти правила детализируют требования Директив и отражают позицию надзорных органов. Теорети-

чески можно отклоняться от правил GMP ЕС, доказав это инспекции и получив на то разрешение.

В США весь текст cGMP достаточно подробен и имеет силу закона. Детализация их дана в ряде руководств. Существенные отличия от GMP ЕС заключаются в требованиях к асептическому производству и чистым помещениям. Эти отличия рассмотрены в книге [10]. Есть и другие отличия, например, в отношении анализа рисков (глава 15).

2.5 Термины

Английский текст Правил GMP содержит ряд терминов, вызывающих путаницу и неоднозначное понимание, в том числе и в англоязычной среде. Во избежание этой путаницы при подготовке русского текста Правил GMP и последующих стандартов предлагается иметь в виду следующее:

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

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

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

4. При наличии разных терминов на одни и те же предметы, следует четко определять разницу между ними.

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

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

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

Авторами — носителями английского языка, в один из стандартов были включены два термина: *check* и *test* (контроль). Делегацией Германии был задан вопрос: в чем разница между ними? Этот же вопрос возник и у нас при подготовке перевода стандарта: являются ли эти термины синонимами или между ними есть различие? Если это синонимы, то один из терминов нужно исключить, чтобы не вносить путаницу. Если есть различие, то его нужно четко определить.

Делегации США и Англии не смогли ответить на этот вопрос сразу. Назначили специальное заседание в Чикаго. В результате было установлено, что различий между терминами *check* и *test* нет. Термин *check* был исключен, и в тексте стандарта был оставлен только термин *test*.

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

Джон Шарп в своей книге [53] метко указал на тавтологию, т. е. наименование одного и того же разными терминами, в самом названии Европейского Союза. В разных документах эта структура называется по-разному: *European Community (EC)*, *European Economic Community (EEC)* и *European Union (EU)*. Попытки найти смысл в этих различиях бесполезны в виду отсутствия такового.

Наибольшие споры при переводе Правил GMP и их трактовке вызывают термины:

- *Qualification*;
- *Validation*;
- *Validation Master Plan*;
- *Standard Operation Procedure (SOP)*.

В таблице 2.1 приведены английские определения этих терминов, определения по ГОСТ Р 52249–2009 и комментарий АСИНКОМ.

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

Много споров вызывает перевод самого основного термина — *Good Manufacturing Practice*. Что только не предлагается: «Хорошая производственная практика», «Надлежащая производственная практика», «Практика добросовестного производства» и пр.

Любое из этих названий вызывает у практического работника недоумение: а что, бывают нормативные документы, устанавливающие требования к «ненадлежащей и прочей практике?» Куда лучше назвать документ именно тем, чем он является — «Правилами про-

изводства лекарственных средств». А налет рекламы и ненужной образности — не для серьезного технического термина.

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

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

С таким же успехом можно было «перевести» на русский язык понятие «*Good Manufacturing Practice*» как «Гуд мэнюфакчуринг прэктис», точно так же заменив английские буквы русскими, и упорно его насаждать.

Пришлось разбираться. Оказалось, что «валидация» — это та же аттестация, испытания, знакомые каждому инженеру. А «Валидационный Мастер-План» — это всего лишь программа испытаний. В нашем словаре есть и другие, более глубокие термины, например, методика испытаний, планирование испытаний и пр.

Все это давным-давно было оформлено и утверждено в виде толковой системы документов — ЕСКД — Единой системы конструкторской документации (глава 9). Без нее не только не было бы ни одного сколько-нибудь серьезного изделия, нас бы на каждом шагу «било током», на нас падали бы кирпичи, а о безопасности транспортных средств и говорить не приходилось бы.

Надуманые поиски несуществующих тонкостей и различий в терминах при переводе с английского на другие языки стали буквально бичом.

Пора уважать себя. В книгах и публикациях появилось слово «*гlossарий*», по-английски — «*glossary*». В переводе оно означает «*словарь терминов*» или просто «*термины*». В Москве есть большие магазины, где на спине продавцов написано «*мерчендайзер*», по-русски — продавец, а есть и «*сьюпервайзинг мерчендайзер*» — старший продавец. Поневоле вспоминаются страны, где за неуважение к своему языку штрафуют, да так, что просветление наступает очень быстро.

Защита русского языка — отдельная большая проблема, она выходит за рамки книги. Но мы не можем оставаться равнодушными к глумлению над нашим языком и нашей культурой.

Таблица 2.1

Термины правил GMP, внесшие наибольшую путаницу

Термин	Определения на английском языке	Перевод определения на русский язык	Комментарии	Термины по ГОСТу
Qualification	Action of proving that any equipment works correctly and actually leads to expected results. The word validation is sometimes widened to incorporate the concept of qualification	Действия, доказывающие, что оборудование работает правильно и его использование действительно дает ожидаемые результаты. Термину «валидация» иногда придается более широкий смысл и он включает в себя понятие «аттестация»	Смысл обоих терминов одинаков и означает подтверждение соответствия. Термин «Qualification» применяется, в основном к оборудованию (IQ, OQ, PQ). Термин "Validation" применяется, в основном к процессам, но это различие не четкое, другие нормативные документы привносят другой смысл, что усугубляет путаницу. Оба термина часто используются как синонимы.	Использовать принятые в русском языке термины «испытания» и «аттестация» с указанием предмета проверки, например, «испытания оборудования», «аттестация метода».
Validation	Action of proving in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, material, activity or system actually leads to expected results (see also qualification).	Действия, доказывающие в соответствии с Правилами GMP, что любая методика, процесс, оборудование, материал, действие или система действительно дают ожидаемые результаты (см. также «аттестация»)		
Validation Master Plan			В русском языке есть термин «Программа испытаний». Включен в ГОСТ.	
Procedures, Standard Operation Procedure (SOP)	Give directions for performing certain operations	Дают указания по выполнению определенных действий	В русском языке идентичными и общепринятыми терминами являются «инструкция» (по выполнению работы) и «методика» (проведения испытаний).	Использовать термины «инструкция» и «методика».

Подводя итог рассмотрению вопроса о терминах, подчеркнем, что к ним нужно подходить осознанно.

В романе В. Пикуля «Из тупика» есть такой эпизод. В начале 1918 г., в Мурманске, вернувшийся в Россию моряк угощал барышню французским коньяком. На бутылке была надпись «COGNAC». Моряк не ударил лицом в грязь и перевел: «Вот, к примеру, этот Соснас ...».

Нам всем пора, наконец, уважать самих себя и наш великий русский язык, не позволяя потчевать себя «соснасом» от GMP.

2.6 Горы бумаг и бизнес на GMP

После того, как правила GMP стали на западе обязательными, очень скоро появились люди, которые сообразили, что на них можно заработать. Первыми пришли «валидаторы». Это ими был искусственно введен термин «валидация» (*validation*), несмотря на наличие идентичного термина «испытания» (*testing*).

В конце 60-х — начале 70-х годов в мир производителей лекарственных средств пришло понимание, что оборудование должно соответствовать требованиям процесса, его нужно испытывать до начала использования и проверять в эксплуатации.

Первым толчком к этому пониманию был несчастный случай в Скалистых горах (*Rocky Mountain*), США, когда из-за негодного стерилизатора была выпущена серия нестерильных инфузионных растворов. Идеология проверки соответствия оборудования, его испытаний стала остро востребованной. Фармацевтическая промышленность, только недавно перейдя от аптечных масштабов к промышленному производству, не имела ни опыта, ни специалистов, владеющих методикой задания требований к оборудованию и его испытаниям.

Естественным и правильным решением было бы взять опыт других отраслей. В действительности произошло нечто противоположное.

Об этом рассказывает Джон Шарп, издатель правил GMP Великобритании и один из первых инспекторов GMP в своей книге [53, стр. 357].

В 1974 г. два руководящих работника FDA (*E. Beyers* и *B. Loftus*) ввели термин «*validation*». Вскоре после этого они уволились и организовали собственные консультационные фирмы. Начался бум конференций, семинаров, книг по валидации, конечно, в соответствии с требованиями надзорного органа. Этот бум набрал большие обороты и стал бизнесом для многих людей. Когда в среде специалистов пришло понимание, что за туманным многословием стоят давно известные методики испытаний, только разработанные с учетом специфики фармацевтического оборудования, дело зашло слишком далеко. Этот бизнес стал диктовать правила игры.

Наведение порядка оказалось проблемой.

В 90-е годы работа по GMP превратилась в бумаготворчество и сам термин GMP стали с горькой иронией расшифровывать как «*Great Mounts of Paper*» — «*Большие горы бумаги*» (рис. 2.2, из журнала «Технология чистоты» № 2/2009, с. 24, доклад Г. Фаркварсона на конференции PHSS в октябре 2008 г., Ноттингем, Англия).

Цель — безопасность и качество была подменена процессом!

Эту опасность понимают многие, и с нею ведется борьба, не всегда успешная (главы 9, 14 и 15).



Рис. 2.2. И это GMP?

Надуманым является понятие «менеджмент качества». Пропаганда системы ИСО 9000 для производства лекарственных средств на западе результата не дала ввиду того, что она ничего к GMP не добавляет. В странах, где GMP нет, маркетологи от ИСО 9000 процветают, несмотря на то, что ничего не дают для качества и дезориентируют всех: производителей, надзорные органы и потребителей (глава 14).

В последние годы в Европе упорно насаждаются методы анализа рисков. Сама идея анализа рисков не нова и содержит

рациональные элементы, но искусственно созданные методы абсолютно не пригодны и уводят в сторону от задач GMP (глава 15).

Все это лишь способы зарабатывания денег на GMP. Они не только бесполезны, но и вредны, поскольку подменяют дело пустым составлением бумаг и создают иллюзию дела вместо самого дела.

Изобретатели наукообразных методов действуют везде, и болезнь приобрела опасный характер.

Известный специалист по надежности проф. И. А. Ушаков, переехавший в США, пишет [8], что он задал вопрос своему другу Р. Маколу, одному из авторов фундаментальной книги «Системотехника» (Гуд и Макол):

— Чем вызвано появление нового направления — науки управления, «Management Sciences»? Ведь была одно время *кибернетика*, потом она породила *системотехнику*, потом возникло *исследование операций*, а теперь — *наука управления*.

— Так ты уже ответил на свой вопрос: смена моды! Каждый раз придумывается новое название, чтобы заставить того, кто платит, раскошелиться — это же новое! Это же лучше, чем было раньше! — сказал с американской прямоотой Макол.

Да, все эти менеджменты, ИСО 9000, анализы рисков и валидации — лишь броские названия, обозначающие этапы искусственного изменения моды на методы взимания денег с производства.

Точно так же преднамеренно режиссируются изменения в мире женской моды. Но женская мода не связана с безопасностью и не прикрывается «наукой». Там народ честнее и прямее.



Рис. 2.2. И это GMP?

Мир лекарственных средств, как и любое серьезное дело, отличается от декораций: никакая мода в нем недопустима, все должно быть подчинено обеспечению безопасности и качества, ясно и прозрачно, без затуманивания и риторики в угоду чьим-то карманам!

Искусственное затуманивание и менеджменты вредны и превратились в ритуальный танец, который кое-где требуют от производителей. Это дискредитируют правила GMP в здоровом восприятии практических работников, которые интуитивно чувствуют фальшь.

Автор резко выступает против ненужных, искусственно придуманных методов, поскольку на личном опыте знает их вред. У производителя одна и только одна задача: выпускать продукцию в соответствии с заданными требованиями, в постоянно меняющейся обстановке, в реальном времени. Все остальные должны ему помогать.

Кому еще выгодны «валидация» и прочее?

Путаница в терминологии (валидация, менеджмент качества и пр.) нужна не только тем, кто на этом зарабатывает. Она нужна недобросовестным лицам из числа руководителей служб качества отдельных предприятий, которые давно поняли, что вместо предметной работы и реального обеспечения качества можно жонглировать наукообразными терминами и создавать горы бумаги, воспринимаемые инспектором.

В стране есть предприятия, которые уже создали горы бумаги под видом GMP, в том числе по валидации. Для них наведение порядка в терминологии грозит опасностью пересмотра своей деятельности и необходимостью заняться обеспечением качества по существу, а не на бумаге. Они, похоже, и являются основными апологетами термина «валидация».

Путаница нужна и кое-кому из надзорных органов, кто не в состоянии дать реальную оценку работе предприятий ввиду собственной некомпетентности. Гораздо легче оперировать общими туманными фразами, чем знать дело.

На западе появилось новое - "*knowledge management*". По русский это означает «организация обучения». Ничего нового в ней нет, но она актуальна. У нас найдутся лица, которые ее переведут как «менеджмент знаний», а то и «ноуледж менеджмент», доказывая, что в русском языке нет аналогов этим ученым словам, и очередная кормушка типа валидации готова. На предприятиях найдутся люди, которые вместо собственной работы по организации обучения (а это нелегко!) захотят пойти по пути создания очередных гор бумаги.

Кому все это не выгодно?

Вся эта мишура противоречит интересам главных действующих лиц — потребителей продукции. Она не выгодна добросовестным

производителям и профессиональным организациям, входящим в инфраструктуру производства.

Подмена дела горами бумаг губит производство.

Ненужное бумаготворчество равносильно обрастанию корпуса корабля ракушками. Новый корабль движется уверенно, затем, по мере обрастания ракушками, замедляет ход, а когда их масса превышает критический предел — может пойти на дно.



а) Движение без помех б) Обрастаем ракушками в) Идем ко дну

Рис. 2.3. Нарост погубит, если его не убрать

В теории передачи данных есть такое понятие как соотношение сигнал/шум. Если величина шума приближается к величине сигнала, то сигнал становится неразличимым, т. е. шум подавляет его.

Нельзя допустить, чтобы смысл GMP утонул в словесной шелухе.

2.7 Трудности освоения GMP

Мы — страна парадоксов. У нас сначала ввязываются в бой, а потом начинают думать. Реконструкцию начинают без проекта или заказывают проект у лиц, которые красиво говорят и предлагают низкие цены. Потом оказывается, что сделано не все или вообще не то. На переделки тратят больше, чем на создание производства как следует с первого раза.

Принято считать, что внедрение GMP требует непомерных затрат. Опыт говорит о прямо противоположном: деньги тратятся, порой больше, чем надо, а производство не соответствует GMP.

В чем причина?

Есть несколько опасностей, которые подстерегают предприятия, осваивающие работу по GMP.

1. Самый страшный враг — некомпетентность

За разработку нормативных документов, проектов, за консультирование, преподавание, аттестацию берутся все. Но далеко не все имеют личный опыт работы и результаты своей деятельности, подтвержденные практикой. В итоге у нас могут выкладывать тротуар

из золотых плиток, а на копеечных фильтрах экономить. Из-за безграмотного проекта, ненужного усложнения решений, приобретения дорогого, но плохого оборудования, безответственного отношения персонала даже большие затраты не дают результата.

2. Придание GMP смысла, которого в них нет

Один из комментаторов GMP, стараясь иметь ученый вид, вместо слово «интерпретация GMP» сказал «*интертрепация*».

Обрастание комментариями, ненужными усложнениями и запутывание, по незнанию или намеренно, губят дело. Не так страшны GMP, как их *интертрепация*, т. е. безграмотная, многословная и бессмысленная трактовка, насаждаемая предприятиям.

3. Формализм — не меньшее зло

Горы не имеющих отношения к предмету документов, больших по объему и весу, плохо и противоречиво написанных, создают *иллюзию дела вместо самого дела*. Эти документы никто не читает. Их назначение — лежать на полке для вида, для комиссии. Такой подход искажает саму суть GMP.

4. Ненужное усложнение и запутывание дела

Многие выполняют лишнюю, ненужную и уводящую в сторону работу.

Верные решения, как правило, просты. Но они не лежат на поверхности и не всегда очевидны. Когда они найдены, их логика может быть объяснена в простой и доступной форме.

Чтобы прийти к правильному решению, нужно иметь опыт, нужно самому проанализировать ситуацию и ничего не принимать на веру. Нужно осторожно подходить к советам консультантов, особенно теоретизирующих. Считать, что за туманными фразами и ученым видом кроется что-то стоящее, означает заниматься самообманом.

5. Непродуманность решений

У многих отсутствует понимание того, что *любое дело нужно хорошо продумать*, изложить на бумаге и оценить разные варианты реализации. При этом нужно ясно понимать целевую задачу и требования, которые нужно выполнить. Если речь идет о строительстве и реконструкции, то нужно начинать с *проекта*. Без проекта нельзя делать ни шагу.

Нужно семь раз отмерить и один раз отрезать. Хорошая проектная организация делает несколько вариантов проектных решений. Рассматривая их, заказчик лучше понимает задачу (а иногда только начинает ее понимать) и получает основу для осознанного принятия решения.

Думать самому труднее, чем слушать кого-то. Но этот трудный путь — единственный для тех, кто действительно озабочен делом и хочет найти верное решение.

6. Бессистемность в работе

Любое дело начинается с плана организационно-технических мероприятий.

В нем четко и ясно должны быть изложены основные меры по освоению требований GMP, без лишней детализации второстепенных пунктов. План должен быть реальным, обеспечен ресурсами и развернут во времени. Он может содержать всего несколько пунктов, но они должны быть выполнимы.

Чрезмерно большие планы, как правило, нереализуемы. Они скорее дезориентируют, чем служат ясным руководством к действию. Выполнение плана нужно контролировать и вносить, при необходимости, коррективы в него.

7. Работа по отсталым документам

Работать нужно по современным стандартам, чтобы можно было продавать продукцию на любом рынке и в длительной перспективе. Что касается GMP, то это — GMP ЕС. Можно использовать cGMP FDA США, если ставится хорошая задача вхождения на рынок этой страны по примеру Индии и Китая.

8. Неправильная эксплуатация производства

Построить производство, оснастить его хорошим оборудованием, наладить его работу и аттестовать на соответствие GMP мало. Нужно так организовать эксплуатацию производства (выполнение всех процессов, уборку, техническое обслуживание, поведение и гигиену персонала), чтобы уровень работы не снижался в течение всего периода работы производства.

Это трудная задача. Опыт аудита и инспектирования даже известных западных фирм говорит, что дорогие, отлично оснащенные новые производства могут через несколько лет после пуска стать неузнаваемыми. Причина — отсутствие должной организации дела и контроля исполнения.

В середине 90-х годов в Москве появились великолепные супермаркеты, превосходящие по чистоте и культуре лучшие зарубежные аналоги. Все ли смогли удержать достигнутый уровень? Увы, нет. Многие из них превратились в убогие торговые центры, такие же, что были 30 лет назад, только большие по размерам.

Производство лекарственных средств отличается от магазинов тем, что оно связано с безопасностью пациентов. Снижение уровня работы предприятий абсолютно недопустимо.

2.8 Цена — безопасность и качество

Какова цена GMP? Этот вопрос задают часто. Но он не корректен по своей сути. Он предполагает, что может быть производство по GMP, а может быть не по GMP. Разница дает цену GMP. И надо еще подумать, стоит ли вводить GMP.

Ставить так вопрос все равно, что рассуждать, сколько будет стоить автомобиль с тормозами, а сколько без? Если разница велика, то попробуем на тормозах сэкономить. Такая постановка вопроса невозможна. Автомобиль без тормозов никто не выпустит в продажу.

Для каждого производства есть свой минимально допустимый уровень затрат. Уход от него в меньшую сторону приводит к упрощению и ошибкам. Их последствия не видны сразу.

Мы на каждом шагу сталкиваемся с ситуацией, когда заказчик, желающий организовать производство, экономит на качестве решений. Ему не нравится правда, когда специалисты говорят, что и как нужно сделать и сколько нужно времени, чтобы получить производство по GMP. Он охотно верит авантюристам, их заверениям о соответствии GMP по сходной цене. Потом, спустя годы, с них ничего спросить будет нельзя.

Иногда на GMP относят расходы, необходимые для любого производства: строительство трансформаторной подстанции и очистных сооружений, прокладку наружных сетей, отделку фасада здания, мероприятия по пожарной безопасности и пр. К GMP они никакого отношения не имеют. Если рассуждать, во сколько обходятся GMP, нужно сравнивать сравнимое, без добавок.

Скупой платит дважды. Это старая истина. Но для организации производства она не точна. Скупой и недальновидный может потерять все.

«Мы не участвуем в гонке за дешевизной в ущерб качеству» — это позиция немецкой фирмы Миле — лидера в области производства стиральных и моечных машин. Эта фраза отражает суть дела.

Многие фирмы тратят на развитие производства больше, чем требуется по минимальному расчету. Уже на подходе к предприятиям видно, что там дело налажено как следует, что их сотрудники уважают себя и потребителей своей продукции, что там все направлено на главное — качество.



Рис. 2.4. Японский сад.
Завод фирмы Байер,
Лeverкузен, Германия

Во время одной из поездок в Германию мы посетили завод фирмы Байер в Лeverкузене. Там работники цеха по производству твердых форм проходят на работу через «японский сад», разбитый на открытом воздухе (рис. 2.4). Такой сад — дорогое удовольствие, но он создает главное — хорошее настроение персонала и подспудно, на уровне подсознания формирует стереотип поведения, в котором нет места разболтанности и неряшливости, а наоборот, каждый сознает, что он идет заниматься в высшей степени ответственным делом — производством лекарственных средств.

Недаром эти фирмы — лидеры. Они пришли всерьез и надолго. И они заслуживают доверия.

2.9 Еще раз о принципах

Краеугольным камнем философии GMP является принцип: **«Производить продукцию так, чтобы дефект был невозможен»**. Этот принцип стар, как мир.

Наглядным примером может служить история с московским пекарем Филипповым, который в XIX веке основал известную булочную на Тверской, недалеко от Елисеевского магазина. Случай с ним описан в книге В. А. Гиляровского «Москва и москвичи».

Однажды московский генерал-губернатор, разломив за завтраком булочку, увидел в ней таракана.

- Чья сайка?

- Филиппова.

- Подать его сюда!

Филиппов тут же явился.

Разъяренный губернатор сунул ему под нос сайку:

- Это что?

- Изюм, Ваше превосходительство.

И проглотил сайку с тараканом.

- Врешь! Разве сайки с изюмом бывают?

Филиппов помчался в пекарню, схватил решето с изюмом и вывалил его в тесто. Через час губернатора угощали сайками с изюмом.

Из этой истории следует важный вывод: таракана нельзя допустить в булку. Пекарное дело нужно организовать так, чтобы таракан не мог попасть в тесто. Это — требование GMP для хлебобулочного производства.

Одной из целей Правил производства лекарственных средств является *не допустить загрязнения продукции* посторонними веществами. Например, нельзя допустить, чтобы из-за плохой конструкции таблеточного пресса металлические частицы попали в таблетку. Для этого существуют специальные требования к таблетпрессу, его материалам, конструкции, наличию детектора металлических частиц и пр.

Должно быть исключено и *перекрестное загрязнение*. Для этой цели созданы методы очистки оборудования при смене номенклатуры продукции. Защита от перекрестного загрязнения должна быть предусмотрена проектом производства.

Еще один враг — *перепутывание* продукции, материалов и этикеток. Оно должно быть исключено организационными и техническими мерами.

Особые требования предъявляются к производству *стерильных препаратов*. Они должны быть стерильными, апиrogenными и не содержать посторонних неживых частиц. Встречаются рассуждения о том, что для инъекционного препарата главное — стерильность, а защита от загрязнения частицами — дело второстепенное.

Так ли это? Инъекционный раствор — инородное, чуждое естественной природе человека вещество. Но вводить его больному нужно. А вот «попутчики», невидимые глазом частицы, содержащиеся в препарате, — посторонние и опасные включения. Волокна (длинные тонкие частицы) буквально режут ткани. Частицы оседают на стенках сосудов, способствует образованию бляшек и тромбов со всеми вытекающими последствиями. Мы не знаем еще всех последствий, которые вызывает мусор, вводимый человеку с инъекцией. Это именно мусор, несмотря на то, что он не виден глазу.

Доказать, что данный больной страдает именно из-за внесенных в него частиц трудно и вообще проблематично. И вряд ли в этом есть смысл. Нужно просто не допустить их попадания во внутреннюю среду человека. Неслучайно Европейской Фармакопеей и Фармакопеей Соединенных Штатов установлены предельно допустимые концентрации частиц в растворах для парентерального введения.

Простые идеи такого рода и лежат в основе GMP. Они были заложены в них отцами-основателями этих правил.

Ситуация с GMP напоминает шумную кампанию 60-70-х годов по введению НОТ — «научной организации труда». Один умный человек написал в те годы: «Никакой науки в организации труда нет, но всем нужен НОТ, понимаемый как *«нормальная организация труда»*».

Глава 3

МАТЕРИАЛЫ

3.1 Виды материалов

Известный специалист в области виноделия К. Каллек пишет: *«Из гнилых ягод хорошего вина не сделать, и никакая технология тут не поможет».*

Это в полной мере относится и к производству лекарственных средств. Материалы определяют все. Доброкачественные материалы — первое и необходимое условие выпуска хорошей продукции в любой отрасли.

В производстве лекарственных средств используются исходные и упаковочные материалы. Они могут быть стерильными и нестерильными, иметь естественное происхождение (растительное, минеральное, животное), быть продуктом химического или биологического синтеза.

Под исходными материалами понимается любое вещество, используемое для производства лекарственных средств (ГОСТ Р 52249—2009 [1]).

Исходными материалами являются:

- активные фармацевтические субстанции — АФС;
- вспомогательные вещества.

Активные фармацевтические субстанции — основа лекарственных средств, которая определяет их назначение.

Помимо АФС при производстве лекарственных средств используются вспомогательные вещества: сахар, крахмал, разного рода добавки, вода для инъекций и пр.

Как быть с ними? — К ним нужно подходить так же, как и к АФС. Бессмысленно добиваться чистоты АФС, если остальные составляющие будут грязными или их состав будет отличаться от требуемого.

Развитие требований GMP к исходным материалам имеет свою динамику. В 90-е годы было признано, что условием получения хороших *субстанций* — АФС является соответствие их производства четким требованиям, которые были оформлены в виде Руководства ICH Q7 для АФС [36]. Европейский Союз включил это руководство в состав правил GMP ЕС, а мы — в наш стандарт (Часть II ГОСТ Р 52249—2009).

Далее в США были разработаны правила GMP на *производство вспомогательных веществ*, оформленные в виде статьи Фармакопеи Соединенных Штатов — USP [54] (см. ниже п. 3.3). Европа до настоящего времени не приняла решения о введении требований GMP к производству вспомогательных веществ. Можно полагать, что такая ситуация носит временный характер и эти требования будут введены. Это логично. Все, что входит в состав лекарственного средства, и все, что участвует в производстве, должно соответствовать GMP.

Правила GMP также содержат требования к упаковочным материалам.

3.2 Активные фармацевтические субстанции

3.2.1 Нормативные требования

Требования к производству АФС установлены Частью II ГОСТ Р 52249–2009 [1].

Содержание

Части II «Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям (АФС), используемым в качестве исходных материалов» ГОСТ Р 52249–2009

- 1 Введение
- 2 Обеспечение качества
- 3 Персонал
- 4 Здания, помещения и инженерные системы
- 5 Технологическое оборудование
- 6 Документация и протоколы
- 7 Работа с материалами
- 8 Технологический процесс и внутрипроизводственный контроль
- 9 Упаковка и маркировка АФС и промежуточных продуктов
- 10 Хранение и реализация
- 11 Лабораторный контроль
- 12 Аттестация (испытания)
- 13 Контроль изменений
- 14 Отклонение и переработка материалов
- 15 Рекламации и отзывы
- 16 Работа по контракту (в т. ч. проведение анализов)
- 17 Реализация, хранение, переупаковка и перемаркировка
- 18 АФС, производимые путем культивирования клеток (ферментации)
- 19 АФС, предназначенные для проведения клинических исследований
- 20 Термины и определения

Цель этих требований — гарантия качества и чистоты АФС.

ГОСТ Р 52249–2009 дает следующие определения:

- **активная фармацевтическая субстанция; АФС:** Любое вещество или смесь веществ, предназначенные для производства лекарственных средств, которые в процессе производства лекарственного средства становятся активным ингредиентом этого лекарственного средства. Такие вещества предназначены для проявления фармакологической активности или другого прямого эффекта при диагностике, лечении, облегчении симптомов или профилактике болезни или для воздействия на структуру или функции организма;

- **исходный материал АФС:** Сырье, промежуточный продукт или АФС, которые используются при производстве АФС и внедряются в структуру АФС в качестве существенного элемента. Исходный материал АФС может быть продуктом (материалом), получаемым от одного или более поставщиков по контракту (коммерческому соглашению), или материалом, производимым на самом предприятии. Как правило, для производства АФС используются исходные материалы с конкретными химическими свойствами и структурой.

Требования к производству АФС подробны и занимают большой объем текста. Многие из них близки или аналогичны требованиям к производству готовых форм, которые рассмотрены в других главах. Но в производстве АФС есть свои особенности. Эти особенности могут носить общий характер, а могут быть специфическими для разных видов АФС.

3.2.2 Стадии производства АФС

Особенностью производства АФС является то, что оно находится между *сырьем*, не подчиняющимся требованиям GMP, и производством *готовых лекарственных средств*, где правила GMP обязательны и жизненно необходимы.

Для стерильных АФС Часть II ГОСТ Р 52249–2009 действует только до стадии стерилизации. Начиная с этой стадии, вступает в силу приложение 1 к ГОСТ, которое подробно рассматривается в книге «Производство стерильных лекарственных средств» [10].

Производитель АФС должен определить и документально оформить стадию, с которой начинается производство АФС. Для процессов химического синтеза эта стадия определяется как стадия ввода исходных материалов в технологический процесс. Для других процессов (ферментация, экстракция, очистка и пр.) данную стадию определяют с учетом конкретных особенностей производства.

В таблице 3.1 приведена последовательность производства различных АФС с указанием стадий введения исходных материалов. Правила GMP действуют, начиная с этих стадий (выделены серым фоном). Таблица дает общую схему. Конкретные решения определяются конкретным процессом.

Таблица 3.1

Применение требований GMP к производству АФС

Вид производства	Стадии производства АФС, на которые распространяется данный стандарт (выделены серым фоном)				
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	Поддержание рабочего банка клеток	Культура клеток и/или ферментация	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка
«Классическая ферментация» для производства АФС	Создание банка Клеток	Поддержание банка клеток	Ввод клеток в процесс ферментации	Выделение и очистка	Физическая обработка и упаковка

УСИЛЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ GMP →

Строгость следования требованиям GMP должна возрастать от ранних стадий производства АФС к завершающим стадиям технологического процесса, очистки и упаковки. Тезис о возрастании или убывании требований GMP носит в известной степени условный характер. Требования к качеству, контроль и документальное оформление должны быть везде, с самого раннего этапа.

Главное условие — соответствие исходных материалов заданным требованиям, причем это соответствие должно быть неизменным.

Для этого следует выполнять несколько условий:

- нужно использовать только хорошее сырье (исходные материалы АФС);

- технологический процесс, помещения и оборудование должны обеспечивать постоянство качества продукции;

- персонал должен быть обучен и должен соблюдать правила работы и поведения;

- на предприятии-производителе материалов должен быть налажен сквозной контроль, начиная с первичных материалов и заканчивая готовой продукцией, т. е. должны выполняться все требования к нормальному производству.

3.2.3 Разработка и постановка на производство

Процесс создания исходных материалов проходит ряд стадий:

Разработка — Постановка на производство — Серийное производство — Использование для производства готовых лекарственных средств

Соответствие АФС, ее состава, характеристик и стабильности заданным требованиям закладывается в процессе разработки.

Для этого нужно:

- 1) ознакомиться с процессом *разработки*;

- 2) убедиться, что есть промышленная, а не кустарная *технология* производства АФС, которая отработана на опытных и установочных сериях, и это подтверждено протоколами испытаний, т. е. *процесс промышленного производства* тоже отработан (серийное промышленное производство отработывается на установочных сериях); без этого смотреть производство *бессмысленно*;

- 3) проверить *само производство* на соответствие GMP.

Конечно, есть известные и хорошо зарекомендовавшие себя предприятия-производители АФС, но это не меняет общего подхода.

Технологический процесс должен быть разработан так, чтобы АФС производилась из материалов и в условиях, обеспечивающих постоянство характеристик АФС в соответствии с заданными требованиями. Он должен быть оформлен в виде, необходимом для представления в надзорные органы.

Процесс должен быть проверен и откорректирован на этапе опытного производства. Отчет о разработке процесса должен содержать указание на критические параметры, по которым будет выполняться аттестация процесса в серийном производстве.

Как проверить качество разработки АФС?

В настоящее время готовится Руководство ICH Q11 «Разработка и производство субстанций лекарственных средств (химических и биотехнологических/биологических материалов)» — «*Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)*» [40], распространяющееся на АФС, в том числе получаемые химическим синтезом или с помощью биотехнологии.

Действует Руководство ICH Q8 (R2) «Разработка лекарственных средств» — «*Pharmaceutical Development*» [37] по разработке готовых форм, которое дает определения критическим параметрам и допустимым пределам, учитывая свойства материалов и параметры процесса.

Эти руководства дают общие требования.

Проверить качество разработки конкретного материала можно по **Отчету о разработке АФС**.

Элементы Отчета о разработке АФС

1. Введение:
 - A) Содержание;
 - B) Общие данные о программе разработки и полученных результатах;
 - C) Характеристики АФС:
 - химические характеристики;
 - токсичность;
 - данные о загрязнениях;
 - терапевтический эффект;
 - требования безопасности.
 - D) Заключительная часть:
 - данные о разработчиках;
 - данные о руководителе разработки (отдела);
 - данные о руководителях организации.
2. История разработки
3. Лабораторные серии:
 - данные о сырье, реагентах, катализаторах и пр.;
 - блок-схема процесса синтеза;
 - описание произведенных серий с указанием их объема, существенных характеристик и возможных трудностей;
 - данные о критических параметрах, их взаимной зависимости и пределах изменения;

- реальные параметры процесса и пределы их изменения в лабораторных сериях для клинического использования;
- данные о загрязнениях;
- перечень характеристик оборудования для производства лабораторных серий;
- обнаруженные различия между сериями;
- данные о критических проверках для этих лабораторных серий.

4. Опытные серии:

- блок-схема процесса синтеза;
- описание процесса синтеза:
 - Спецификации на сырье;
 - Данные об использовании регенерированных растворителей и маточных растворов;
 - Синтезированные промежуточные вещества;
 - Данные об основных промежуточных веществах;
 - Виды внутрипроизводственного контроля: времени реакции, температуры, давления pH и т. д.;
 - Стадии процесса, например, кристаллизация, удаление воды, измельчение, сушка, смешивание, реакции синтеза (ферментации);
 - Копии протоколов серий;
 - Проекты спецификаций, которые могут быть пересмотрены после дальнейшего изучения;
 - Результаты контроля как химического, так и физического;
 - Данные о загрязнениях.

5. Рекомендации для серийного производства:

- детали процесса синтеза с обоснованием завершающих операций;
- обоснование проведения внутрипроизводственного контроля в определенных точках для контроля синтеза и очистки АФС;
 - указание на процессы, например, измельчение, сушку и смешивание, которые должны быть аттестованы при переходе на серийный выпуск в промышленных масштабах, исходя из влияния этих процессов на химические и физические характеристики АФС;
 - оценка любых возможных отклонений в сырье, оборудовании или процессах между сериями для анализа в промышленном производстве.

6. Биоэквивалентность:

- эквивалентность продукции для аттестации процесса промышленного производства и серий, используемых для анализа готового лекарственного средства:
 - данные о загрязнениях;
 - морфология частиц;
 - распределение размеров частиц, их форма (игольчатость) и площадь поверхности;
 - плотность;
- данные о сериях для анализа биологической идентичности и перечисленные выше свойства.

7. Стабильность:

- данные о видах упаковок, использовавшихся при анализе;
- температура и влажность;
- результаты испытаний;
- данные о загрязнениях;
- аттестованная методика;
- данные об испытаниях на срок годности или повторных испытаниях.

8. Выводы и заключение

- стратегия разработки субстанции;
- опыт разработки;
- рекомендованный путь синтеза;
- способность процесса надежно производить АФС с постоянными характеристиками и чистотой.

Этот отчет нужно проверить и оценить при аудите поставщика АФС. В отчете должно быть указано, с какой стадии предъявляются требования GMP (таблица 3.1).

Инспектор, проверяя производство готовых лекарственных средств (ГЛС), должен проверить, на основании чего выбран данный поставщик АФС и как был рассмотрен отчет о разработке.

Работа с поставщиками (посредниками)

При поставке материалов посредником, нужно рассмотреть:

- как он проверил производителя АФС;
- его склады (если есть);
- документацию;
- персонал и пр.

3.2.4 Производство АФС

Общие требования к производству АФС даны в Части II ГОСТ Р 52249–2009. Рекомендации по защите от загрязнений приведены в руководстве ISPE по производству АФС [41].

Этот документ предусматривает три уровня защиты материалов и АФС в процессе производства. В таблицах 3.2 и 3.3 даны рекомендации по методам защиты в соответствии с этим руководством и сложившейся практикой.

Эффективным средством защиты от перекрестных загрязнений и защиты от вредных веществ являются перепады давления воздуха. В производстве стерильных АФС перепады давления служат для разделения зон с различными классами чистоты.

Таблица 3.2

Уровни защиты при производстве АФС

№	Зоны (помещения)	Требования к защите	Комментарий
Уровень 1	Зоны общего назначения	Обычное химическое производство (хорошее)	Обычный порядок эксплуатации и поддержания чистоты
Уровень 2	Защищенные зоны	Требуется защита от перекрестных загрязнений	Работа с открытыми процессами или временно открываемым оборудованием
Уровень 3	Контролируемые зоны	Специальные требования к окружающей среде, защита от перекрестных и микробиологических загрязнений	Завершающие операции по сушке, упаковке и пр. Могут выполняются в чистых помещениях (чистых зонах).

Таблица 3.3

Фильтры и перепады давления при производстве АФС

№	Воздушные фильтры	Перепад давления**
Уровень 1	Для защиты продукта не требуются. Для защиты кондиционера предусматриваются фильтры G4.	Не предусматривается
Уровень 2 и уровень 3	Для защиты продукта предусматриваются, как минимум, фильтры F7. HEPA* фильтры (например, H13) предусматриваются в многономенклатурном производстве при рециркуляции воздуха. При необходимости могут устанавливаться два фильтра последовательно.	Положительный перепад давления (например, в многономенклатурном производстве, рис. 3.2) или применение закрытого оборудования. При производстве сильнодействующих субстанций предусматривается отрицательный перепад давления.

*HEPA фильтры удерживают только частицы и не защищают от токсичных веществ, содержащихся в воздухе и парах.

** Для защиты продукта может предусматриваться разделение зон потоками воздуха (рис. 3.1).

Значение перепада давления равно 10–15 Па.

В критических зонах могут применяться укрытия с односторонним потоком воздуха (ламинарные зоны).

Защита от перекрестных загрязнений

Требования к защите различаются для специализированных производств, когда выпускается один продукт, и многономенклатурных производств.

В первом случае рециркуляция воздуха не может привести к загрязнению продукта, во втором — может. Частицы продукта могут оседать на стенках воздуховодов и попадать в следующий продукт даже через НЕРА фильтр, который не идеален и обладает ограниченной эффективностью. Это не означает, что при выпуске разной продукции в одних и тех же помещениях рециркуляция недопустима. Она возможна при наличии обоснования и отсутствии опасности перекрестных загрязнений.

Потоки воздуха должны быть организованы так, чтобы ими не переносились частицы из одного реактора в другой (рис. 3.1).

Другим примером является применение принципа «чистого коридора» (рис. 3.2). В коридоре поддерживается избыточное давление по отношению к рабочим помещениям 10-15 Па.

В крупносерийных производствах организуются специализированные цеха с физическим разделением зон производства разных промежуточных продуктов. В этих случаях основными причинами перекрестных загрязнений могут быть персонал, материалы и воздух, поступающие из окружающей среды. Защита от этих загрязнений обеспечивается мерами гигиены персонала, правильной организацией технологических потоков материалов, персонала и пр., решениями по вентиляции и кондиционированию, обработке тары и упаковки и пр.

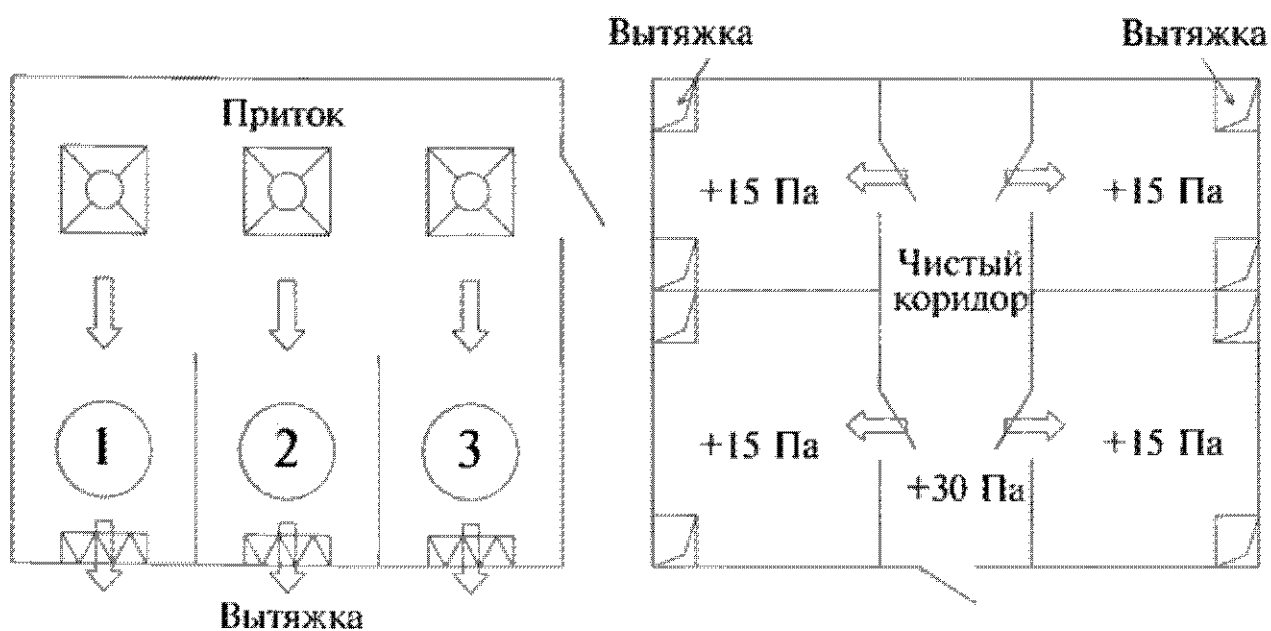


Рис. 3.1. Защита от перекрестных загрязнений за счет направления потока (см. стрелки)

Рис. 3.2. Чистый коридор с избыточным давлением. Стрелками показано направление потоков воздуха

Устройства забора наружного воздуха и вытяжные отверстия по контуру здания должны быть расположены как можно дальше друг от друга. Если это невозможно, то следует предусматривать фильтрацию приточного или вытяжного воздуха. В производствах бета-лактамовых и других сенсibiliзирующих АФС следует предусматривать HEPA фильтры. FDA США рекомендует организовывать контроль наличия бета-лактамовых соединений и за пределами здания.

Материал воздуховодов

Для ранних стадий производства используется, как правило, оцинкованная сталь. Для уровня 3 используется оцинкованная сталь, если на входе в помещение установлены HEPA фильтры. В противном случае рекомендуется применять нержавеющую сталь. Воздуховоды нельзя окрашивать.

Микроклимат

Следует предусматривать контроль температуры и влажности с регистрацией их значений. Нужно иметь в виду, что в сухом воздухе усиливаются действие электростатического эффекта и связанные с ним последствия (опасность взрыва, оседание частиц на поверхностях и пр.).

В широкой практике для контроля перепада давления используются не только визуальные дифференциальные манометры с записью показаний в журнал, но и организация автоматического контроля.

Требования к пару

Для увлажнения воздуха в кондиционере следует использовать чистый пар. Пар не должен содержать масел и химических соединений, от которых HEPA фильтры не защищают.

Аттестация производств АФС

При аттестации следует обратить внимание на критические стадии производства АФС (*FDA Draft Guidance for Industry, Manufacturing, Processing or Holding of Active Pharmaceutical Ingredients*), в частности, следует:

1) Учесть основные свойства АФС, включая химическую чистоту; количественные и качественные данные о загрязнениях, физические характеристики (размер и форму частиц, отклонения формы частиц от заданной, плотность), содержание влаги и состав растворителей, однородность, микробиологическое качество;

2) Установить параметры процесса, которые могут повлиять на критические свойства АФС. Критические свойства должны быть определены и обоснованы на стадии разработки и подтверждены в опытных и серийных производствах;

3) Задать пределы изменения каждого критического параметра, который предполагается контролировать в процессе производства. Эти данные определяют на стадиях разработки и лабораторного (опытного) производства.

Эта же мысль подчеркивается в руководстве ICH Q7A по АФС: «Значения критических параметров должны быть, как правило, определены на стадиях разработки или по данным опыта производства так, чтобы обеспечивалась неизменность свойств АФС».

Основой для аттестации производства АФС является:

- описание всех реакций химического синтеза;
- данные о критических технологических операциях;
- указание стадий очистки;
- данные о загрязнениях;
- результаты контроля в лаборатории.

В США инспектирование производств АФС проводится по руководству FDA «*Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturers*» [53].

3.3 Вспомогательные вещества

Вспомогательные вещества (*excipients, auxiliary substances*) — это вещества, не относящиеся к АФС, но входящие в состав лекарственного средства и оцененные соответствующим образом на безопасность. Назначением вспомогательных веществ может быть:

- защита продукта, создание объема лекарственного средства, обеспечение стабильности и биодоступности;
- облегчение распознавания продукта;
- усиление любых других свойств в плане общей безопасности, эффективности, сохранности или применения.

Эти вещества могут служить вспомогательным средством в производстве лекарственных средств, быть стабилизаторами, консервантами, растворителями, и т. д.

В Европейской Фармакопее под вспомогательным веществом понимается любая составляющая лекарственного средства, которая не относится к АФС.

Вспомогательные вещества входят в состав практически всех лекарственных форм: таблеток и капсул, жидких форм для внутреннего применения, мягких форм, препаратов для наружного применения, суппозиторий, парентеральных препаратов и аэрозолей. Качество лекарственного средства во многом зависит от качества вспомогательных веществ: размеров частиц, фракционного состава и площади поверхности частиц. Состав и свойства вспомогательных веществ должны соответствовать заданным требованиям. Обеспечить это соответствие — задача производителя вспомогательных веществ, а про-

верить стабильность производства — задача производителя готового лекарственного средства, использующего эти вещества.

Фармакопея Соединенных Штатов — *USP* (1078) [54] — требует контроля производства вспомогательных веществ, контроля изменений от серии к серии и от производителя к производителю. Это несомненный шаг вперед по сравнению с Европой. Вспомогательные вещества, так же как и АФС, входят в состав лекарственного средства, могут вступать в реакцию, должны быть чистыми, а их производства также должны соответствовать требованиям GMP.

GMP для производства вспомогательных веществ

Раздел *USP* (1078) так и называется: «*Good Manufacturing Practice for Bulk Pharmaceutical Excipients*» — «Правила производства вспомогательных веществ в балк-форме». Он устанавливает требования к процессам, документации, прослеживаемости производства, оборудованию, контролю и пр. с целью гарантирования их соответствия требованиям к качеству, чистоте, безопасности и своему назначению.

Раздел составлен с учетом:

- Руководства ВОЗ по GMP для вспомогательных веществ — *WHO GMP Guidelines for Excipients*,
- GMP для фармацевтических вспомогательных веществ в балк-форме Международного совета по фармацевтическим вспомогательным веществам — «*International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC). Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*» и других документов.

Основные принципы GMP для вспомогательных веществ:

1. Контроль посторонних включений и загрязнений.

Производитель готовых лекарственных средств, как правило, не выполняет очистку вспомогательных веществ, и содержащиеся в них загрязнения попадают в готовый продукт. Несмотря на то, что вспомогательные вещества во многих случаях производятся на химических производствах в закрытом оборудовании, необходимо предусматривать защиту от загрязнений из окружающей среды.

2. Характеристики и свойства вспомогательных веществ.

Производство вспомогательных веществ должно быть также стабильным и обеспечивать неизменный состав лекарственного средства согласно спецификации. Это особенно важно для производства стерильных и апиrogenных вспомогательных веществ.

3. Неизменность состава вспомогательных веществ от серии к серии и контроль изменений.

При постановке вспомогательных веществ на производство технологический процесс может меняться. Это должно учитываться системой контроля изменений.

4. На каждую серию должен оформляться протокол серии. Весь процесс производства и контроля качества должен прослеживаться по протоколу серии.

Требования GMP для вспомогательных веществ аналогичны требованиям GMP к производству АФС и ГЛС и распространяются на:

- документацию и контроль изменений;
- ответственность и планирование;
- персонал, его подготовку и гигиену;
- здания, помещение и оборудование;
- технологические материалы (воду, пар, газы), компьютерные системы и инфраструктуру;
- защиту от насекомых, грызунов, птиц и пр.;
- уборку, контроль параметров окружающей среды, вентиляцию и кондиционирование, освещение, дренаж и пр.;
- производство и склады;
- реализацию продукции;
- анализ недостатков и работу по их устранению;
- проведение аудита с указанием контрольных точек.

Аудит производителя вспомогательных веществ

Производитель готовых лекарственных средств должен проводить аудит поставщиков (производителей) вспомогательных веществ аналогично аудиту для АФС. Рекомендации по проведению такого аудита даны в приложении I к статье USP (1078) [54].

В США производитель вспомогательных веществ должен иметь документ, в котором указано, с какой стадии процесса действуют правила GMP. Контроль требуется не везде и не везде он возможен, но производитель должен указать критические точки процесса, в которых отбираются пробы и проводится анализ.

При аудите (инспекциях) проверяются:

- присвоение индивидуального номера серии;
- ведение протоколов серий, журналов и другой документации;
- подтверждение соответствия процесса требованиям GMP, начиная со стадии, с которой эти правила действуют;
- подтверждение того, что в серии отсутствуют материалы из других серий;
- документацию об отборе проб, показывающую, что пробы отобраны в соответствии с планом отбора проб, гарантирующим представительность проб;
- документацию об анализе проб обоснованными методами;
- данные о стабильности вспомогательного вещества, подтверждающие его срок годности.

Сертификат анализа вспомогательных веществ

Статья USP (1080) устанавливает требования к сертификату анализа вспомогательных веществ. Структура сертификата:

- Заголовок, в котором указывается наименование производителя, наименование вспомогательного вещества с установленным обозначением,
- Основное содержание (номер серии, дата производства, код или номер продукта, срок годности и пр.);
- Результаты анализа и заключение с выводом о соответствии производства требованиям GMP.

Вспомогательные вещества должны быть безопасными, в том числе **биологически безопасными**. Статья фармакопеи Соединенных Штатов USP (1074) содержит рекомендации по оценке биологической безопасности новых вспомогательных веществ. Предполагается, что безопасность уже используемых вспомогательных веществ уже доказана. Эти рекомендации распространяются на производство вспомогательных веществ для лекарственных средств, предназначенных как для человека, так и для животных.

3.4 Выбор поставщиков

К выбору производителя и/или поставщика исходных материалов следует подходить в высшей степени тщательно. От этого зависит вся дальнейшая работа.

Исходные материалы

ГОСТ Р 52249–2009, Часть I, указывает:

5.25. Обеспечение исходными материалами является ответственной операцией, требующей полных сведений о поставщиках.

5.26. Исходные материалы следует закупать только у утвержденных поставщиков (указанных в спецификации) и, по возможности, непосредственно у производителей этих материалов. Требования к ним должны быть указаны в спецификациях на исходные материалы, утвержденных производителем лекарственных средств, и согласованы с поставщиком. Все вопросы, связанные с производством и контролем исходных материалов, в т. ч. работа с ними, маркировка, упаковка, порядок предъявления рекламаций и отклонения, должны быть согласованы между производителем и поставщиком.

Следует проводить оценку и аудит поставщика, затем его контроль в ходе дальнейшей работы. Заказчик материалов должен проводить контроль документации и контроль **каждой серии** поступивших материалов.

Поставки из-за рубежа

До 1991 г. мы имели мощные производства АФС, которые обеспечивали наши потребности и поставляли АФС на экспорт более чем в 100 стран мира. Затем Россия почти полностью потеряла собственное производство АФС и к настоящему времени на 85% покрывает свои потребности за счет импорта.

Это не просто плохо, это опасно.

Говорят, что российская промышленность АФС не выдержала конкуренции стран, производящих дешевые АФС по цене в три-четыре раза ниже российской.

Остановимся на этом везде звучащем доводе подробнее.

Что можно сравнивать по цене? — Можно сравнивать только продукцию одинакового качества. Это ясно каждому. Нельзя сравнивать по цене надежный, безопасный и экологически эффективный автомобиль с транспортным средством на колесах, отравляющим окружающую среду и опасным для всех.

Советская промышленность производила субстанции высокого качества. Это подтверждается высоким объемом экспорта.

Кто и как проверяет качество импортируемых субстанций сейчас? Как вообще можно говорить о качестве импортируемых субстанций, если их производителей не проверяет никто?

Ответ ясен: ни о каком качестве говорить нельзя.

Сравнивать можно только сравнимое. Высокое качество наших прежних субстанций и контроль за их производством никак нельзя сравнивать с «зарубежным» уровнем. У нас качество было выше.

Производство АФС потеряла не только Россия. 20 лет назад США и другие страны производили АФС, в основном, сами. Сейчас ввозят из Юго-Восточной Азии.

Но проводить параллель России с западными странами нельзя. В российской глубинке люди готовы работать за 300-400 Евро в месяц. Это в 10 раз ниже, чем в Европе и США. Например, в Финляндии средняя заработная плата у мужчин составляет более 3 тыс. Евро. Мы вполне могли бы конкурировать с Азией, выпуская АФС более высокого качества в соответствии с GMP.

Мы потеряли не только лекарственную независимость. Мы потеряли независимость в получении исходных материалов даже для тех ГЛС, что производим сами.

Это — ***угроза безопасности страны.*** Ситуация, когда практически вся фармацевтическая промышленность зависит от одной-двух зарубежных стран, неприемлема.

Во всех странах на рынке правят предприниматели, исходя из собственных узко понимаемых интересов, забывая о социальной стороне (занятости собственного населения) и безопасности своей страны.

Что же правительства, которые должны быть выше интересов предпринимателей и должны заботиться о других сторонах? — Эти правительства не делают ничего.

Стратегические вопросы обеспечения лекарственными средствами и материалами для их производства — дело слишком ответственное, чтобы отдавать его на откуп бизнесу. Этот бизнес ничего не видит дальше своего носа, точнее, кармана.

Цель производства — извлечение прибыли, а не решение политических и социальных вопросов. Для этого есть государство. Оно и должно регулировать бизнес, чтобы он работал не только на себя, но и в интересах своей страны.

Международная кооперация и разделение труда — дело прогрессивное. Но до определенной поры, пока оно не приходит в критическое противоречие с национальными интересами страны, желающей быть достойной и независимой. Эта проблема выходит за рамки технической публикации, но обойти ее молчанием нельзя.

Себестоимость высококачественных исходных материалов выше, чем других. Здесь снова, как и с производством готовых лекарственных средств, возникает противоречие между интересами извлечения прибыли и производством безопасной и эффективной продукции.

«Дешево купить, дорого продать, чтоб поменьше дать, а побольше взять», — это не только шуточные куплеты из спектакля «Ханума». Это закон экономики. У производителя готовой продукции всегда будет соблазн взять сырье подешевле. Чтобы этого соблазна не было, государство устанавливает барьер — требования к исходным материалам, которые производитель должен выполнять, выбирая и оценивая поставщиков.

Производитель должен знать качество исходных материалов, знать, кто и в каких условиях их изготавливает, и уметь доказать, что оно соответствует нужному уровню. Это понимают за рубежом. В Китае есть западные лаборатории, которые проверяют качество субстанций на месте. В результате кому-то идут хорошие материалы, а кому-то, кто не контролирует поставщика, — остальное.

3.5 Первичные упаковочные материалы

Продукт и первичная упаковка связаны неразрывно. Первичная упаковка находится в непосредственном контакте с продуктом. Она не должна изменять его свойств, вносить загрязнения, в том числе микробные, должна обеспечивать сохранность продукта. Первичные упаковочные материалы должны быть совместимы с продуктом и технологическим оборудованием (линии наполнения, установки для закатки флаконов и пр.).

3.5.1 Первичные упаковочные материалы — Европейская Фармакопея

Общие требования к обеспечению качества при производстве первичных упаковочных материалов установлены ГОСТ Р 53699—2009 «Первичные упаковочные материалы для лекарственных средств. Частные требования по применению ГОСТ Р ИСО 9001—2008 с учетом правил GMP». Стандарт содержит множество искусственных формулировок из области ИСО 9000, но, тем не менее, отражает общий подход GMP. Он предусматривает аудит поставщиков, подготовку персонала, аттестацию процессов, внутренний аудит (самоинспекции) и пр.

В Европейской Фармакопее для обозначения упаковочных материалов применяется термин «контейнер» — «*container*». Под этим понимается предмет, который содержит продукт или предназначен для него и который находится или может находиться в непосредственном контакте с продуктом ([23], п. 3.2). Укупорочный материал также является первичным упаковочным материалом.

Материал не должен влиять на содержимое, приводя к изменению его характеристик за допустимые пределы.

Европейская Фармакопея устанавливает требования к следующим первичным упаковочным материалам:

- материалам из стекла (флаконы, бутылки, ампулы и пр.);
- материалам из пластика, в т. ч. для водных инфузионных растворов;
- стерильным пластиковым контейнерам для крови человека и компонентов крови;
- пустым стерильным контейнерам из поливинилхлорида для крови человека и компонентов крови;
- стерильным контейнерам из поливинилхлорида для крови человека, содержащим раствор антикоагулянта;
- наборам для трансфузии крови и компонентов крови;
- стерильным одноразовым пластиковым шприцам;
- резиновым укупорочным материалам для контейнеров для водных растворов, порошков и лиофилизированных порошков.

Даются требования по числу раз использования (одноразовый, многоразовый), прозрачности, абсорбирующим и другим свойствам, физико-химическим параметрам и методам контроля.

Для *материалов из стекла*, в числе прочего, приведены требования к гидролитической стабильности, выражаемые в сопротивлении выделению растворимых минеральных веществ в воду при определенных условиях контакта внутренней поверхности контейнера или гранул стекла с водой. Гидролитическая стабильность оценивается титрованием выделяемых щелочей.

Стекло не должно выделять веществ в количествах, способных оказать влияние на стабильность продукта или представлять риск в плане токсичности.

Внутренняя поверхность стеклянного контейнера может проходить специальную обработку с целью улучшения гидролитического сопротивления, гидрофобности и пр. Может предусматриваться и обработка наружных поверхностей, например, для уменьшения трения и повышения сопротивления к истиранию. Обработка наружных поверхностей не должна приводить к загрязнению внутренних поверхностей.

Контейнеры для водных растворов должны проверяться на выделение мышьяка. Для цветных контейнеров следует проверять спектр пропускаемого света.

Основа хорошего стекла закладывается качеством сырья (песка), методами его обработки, химическим составом стекла и процессами производства контейнеров.

Материалы из пластика

Эти материалы могут включать добавки, при этом не допускается выделение веществ, влияющих на продукт.

Наиболее широко используется полиэтилен (с добавками или без них), полипропилен, поливинилхлорид, полиэтилентерефталат и полиэтиленвинилацетат.

Состав и свойства добавок определяются типом полимера, процессом производства и назначением контейнера. К добавкам относятся антиоксиданты, стабилизаторы, пластификаторы, лубрикатеры (смазки), красители и модификаторы.

Для выбора пластикового контейнера нужно знать полную производственную формулу пластика, включая все добавки, и учесть все возможные риски. При выборе пластиковой упаковки для конкретного продукта нужно учитывать следующее:

- ингредиенты продукта не должны адсорбироваться на поверхности контейнера и не должны мигрировать в пластик или сквозь него в значимых количествах;

- пластик должен не выделять веществ в количествах, способных оказать влияние на стабильность продукта, и должен быть не токсичным.

При необходимости материал должен выдерживать стерилизацию.

Для оценки свойств материалов используются различные методы контроля образцов, включая физико-химические методы анализа (контроль pH , изменения под воздействием света и пр.) и биологические тесты, если требуется.

Метод производства материалов должен обеспечивать их воспроизводимость в определенных условиях производства и исключать

возможность перекрестного загрязнения другими материалами или добавками.

Важно, чтобы в процессе производства ([23], 3.2.2):

- не было изменений в составе материалов относительно испытанных образцов;
- не было изменений по сравнению с изготовлением испытанных образцов, особенно отклонений температуры при технологических операциях или стерилизации;
- не использовались отходы.

Поставщики первичных упаковочных материалов также подлежат аудиту.

3.5.2 Входной контроль

Производитель лекарственных средств несет ответственность перед надзорным органом за качество материалов и продукции, в том числе и первичных упаковочных материалов. С этой целью производитель отбирает пробы материалов для входного контроля и проверяет их соответствие заданным критериям.

Примером хорошего руководства по визуальному входному контролю материалов из стекла (кроме шприцев и ампул) является технический отчет PDA TR 43 [48], в котором дана классификация дефектов стекла, рекомендации по отбору проб, установлению критериев приемлемости и приведено множество примеров дефектов разной степени тяжести, обнаруживаемых при визуальном контроле (от сколов, трещин, неровностей дна до морозного узора на горлышке флаконов).

3.5.3 Возможные проблемы

Проблемы с первичными упаковочными материалами бывают везде, даже в давно работающих по GMP странах. Одной из распространенных проблем является бой (разрушение) флаконов и шприцев на линии наполнения.

Пример

На одном из предприятий долгое время не могли установить причину боя шприцев на линии наполнения [47]. На самой линии после выпуска серии были остатки стекла, пользователем выявлялись скрытые дефекты, на предприятие шли рекламации. Первым действием было увеличение объема визуальной проверки шприцев при входном контроле. Результата не было. Затем была приобретена установка автоматического контроля целостности шприцев. Это также не решило проблему.

Исследование причин заняло восемь месяцев. В итоге было установлено, что допуски на размеры шприцев выходили за пределы допусков самой линии, т. е. разброс размеров элементов шприца выходил за

допустимые пределы, заложенные конструкцией линии наполнения. Таким образом, бой был неизбежным, запланированным, и его причина крылась в несогласованности допусков на размеры шприцев по документации изготовителя шприцев и требований к разбросу размеров шприцев по документации на линию наполнения.

Решить проблему удалось только после приобретения новой линии, совместимой с параметрами шприцев.

Как видно из примера, причина боя стекла может быть предельно простой и заключаться в несоответствии параметров изделия и оборудования, в которое оно подается. Причина проста, но последствия ее серьезны. Если такое противоречие выявляется на стадии эксплуатации, то возможны два варианта действий:

- найти поставщика материалов, у которого параметры флаконов, шприцев и пр. соответствуют параметрам линии наполнения;
- если возможности первого варианта исчерпаны, т. е. флаконы с лучшими характеристиками не найти, то требуется реконструкция оборудования или его замена на новое.

Для исключения таких ситуаций нужно на раннем этапе, до приобретения оборудования, обеспечить **соответствие** параметров флаконов (и разброса параметров) требованиям к ним со стороны технологического оборудования.

Это предельно просто и ясно. Никому не приходит в голову заряжать ружье патроном не того калибра. Такая ошибка очевидна и несоответствие выявится сразу. А в производстве она может быть выявлена очень поздно, когда инвестиции сделаны и надо выпускать продукцию, а не простаивать в ожидании решения проблемы.

Рассмотренный пример выявил еще один недостаток в работе этого предприятия — **несогласованность работы подразделений** качества, производства и инженерной службы. Каждое из них само по себе занималось «самоинспекциями», без обмена информацией.

На стыках терялось все. Это очень распространенное явление. Работа всех служб должна быть согласованной, разбор трудных случаев должен проводиться только совместно. Пренебрежение этим простым правилом стоит дорого.

Поверхности первичной упаковки, **соприкасающиеся с продуктом** — критические. Для нестерильных форм они должны быть чистыми, а для стерильных — стерильными. Чистота поверхностей важнее чистоты окружающего воздуха.

Особую трудность представляет использование стерильных упаковочных материалов, прошедших стерилизацию на месте изготовления или в сторонней организации, по договору. Процесс стерилизации должен быть испытан, упаковка и транспортная тара должны гарантировать сохранение стерильности при транспортировании и хранении в течение установленного срока годности. Особую пробле-

му может представить подтверждение сохранения стерильности при импорте с учетом таможенных процедур.

Одним из показателей чистоты является уровень общего органического углерода, выделяемого стеклом в раствор.

Пример из практики

Мы столкнулись с интересным случаем, поставив одну из первых установок контроля общего органического углерода в воде Sievers 800 на наш рынок. Предельно допустимая концентрация ТОС в воде очищенной и воде для инъекций — 500 ppb. Оказалось, что отечественные флаконы дают фон 800 ppb, т. е. значительно больше предельно допустимой концентрации. Замена отечественного флакона на импортный дала результат 30 ppb.

Фон импортных флаконов составляет 10-20 ppb. Использование флаконов с более высоким выделением органических веществ из стекла должно быть запрещено, причем немедленно.

3.6 Биотехнология

Производство биологически активных субстанций имеет свои четко выраженные особенности:

- в процессах участвуют материалы живой природы — микроорганизмы, они изменчивы в отличие от химических соединений, процессы гибели и размножения микроорганизмов сильно зависят от внешних условий, это может влиять на состав среды и процесс очистки, условия могут меняться от серии к серии;

- может потребоваться более жесткий контроль оборудования, материалов и окружающей среды для сведения к минимуму риска загрязнений;

- на процессы влияет ряд параметров, к изменению которых микроорганизмы имеют высокую чувствительность, продукт и процесс не могут быть охарактеризованы точно;

- незначительное изменение условий может привести к нежелательным и неожиданным изменениям субстанции и готового продукта.

Таким образом, главным отличием биотехнологии от химического синтеза является *вариабельность* процесса. Он сильно зависит от количества микроорганизмов, процессов очистки и др.

Все это относится как к субстанциям, так и к готовому продукту, получаемому методами биотехнологии!

Аттестация процессов выполняется для:

- демонстрации стабильности и надежности процесса;
- оценки влияния изменений параметров процесса на качество продукции.

Эту оценку изменчивости надо начинать с разработки процесса приготовления субстанции, с клинической стадии. Может оказаться, что процесс не может быть аттестован, и все нужно начинать сначала.

Как и везде, вначале следует построить диаграмму процесса (блок-схему). Для биотехнологии типовыми этапами являются:

- инокулирование (в производстве вакцин);
- ферментация (культивирование клеток);
- сбор клеток;
- фильтрация;
- центрифугирование;
- хроматография;
- выделение и очистка;
- стерилизация;
- наполнение;
- лиофильное высушивание.

Для каждого этапа должны быть указаны оборудование, исходные и технологические материалы, необходимость проведения внутрипроизводственного контроля и его содержание, применяемые аналитические методы и контрольно-измерительные приборы.

Нужно специализировать биореакторы по видам бактерий, дрожжей или клеток млекопитающих для исключения перекрестного загрязнения (подробно об исключении перекрестных загрязнений см. главу 4).

3.7 Особенности материалов для вакцин

Вакцины — в высшей степени ответственная продукция.

Во-первых, вакцины должны быть стерильными и апирогенными.

Во-вторых, они включают в себя продукты живой природы или производятся на их основе;

В-третьих, основным потребителем вакцин являются дети. Для такой продукции никакие послабления недопустимы.

Производство является сложным многостадийным процессом с использованием многих исходных материалов. Подробно требования к производству вакцин даны в Европейской фармакопее. Этим документом следует руководствоваться при создании новых производств вакцин и оценке действующих. Отечественные документы устарели и дезориентируют пользователей.

Рассмотрим в качестве примера один вид исходных материалов — куриные яйца, которые используются в производстве гриппозной вакцины.

По Европейской фармакопее допускается использование только яиц от *SPF*-стад кур (*chicken flocks free from specified pathogens*) — стад кур, свободных от специфических патогенных микроорганизмов. Есть специальные правила формирования и содержания таких стад.

Согласно п. 5.2.2 Европейской фармакопее стадо — это группа птиц, содержащихся в одних условиях, уход за которыми осуществляет специально выделенный для этого персонал, не имеющий контакта с не *SPF*-стадами и веществами, которые могут привести к инфицированию стада. После того, как *SPF*-стадо определено, в него не добавляются не *SPF*-птицы.

Все материалы, используемые для содержания *SPF*-стада, должны быть стерильными. Организуется специальное питание, исключая попадание курам нежелательных микроорганизмов и т. д.

Помещения организуются в виде изоляторов или находятся под избыточным давлением с подачей воздуха через фильтры. Выполняются специальные требования к периодическому контролю здоровья птиц и многое другое.

Это подход GMP. Другой подход — это использование каких угодно яиц и выборочный контроль на присутствие патогенных микроорганизмов. Этот контроль крайне неэффективен и пропускает много инфицированных яиц (крайняя неэффективность выборочного контроля стерильности показана во введении к книге). Если так работать, то вакцина вполне может содержать вирус саркомы, не выявленный при контроле серии яиц.

Высокая детская смертность в России — прямое следствие невыполнения в России цивилизованных требований к производству вакцин.

Интересно, что российская ветеринарная наука использует яйца именно от *SPF*-стад, закупая их в Европе. Вакцины для животных (по данным ВНИИЗЖ — Всероссийского научно-исследовательского института защиты животных) производятся из таких яиц.

Это хорошо. Но это и горькая ирония — в России ветеринары о животных заботятся больше, чем те, кому это поручено — о людях.

Итак, первым условием выпуска безопасных и эффективных лекарственных средств является использование **хороших исходных и упаковочных материалов**. Без этого нет смысла создавать систему документации, приобретать хорошее оборудование, испытывать его и пр. Если это делать при плохих материалах, то производство будет устойчиво и гарантированно производить негодную продукцию.

Хорошие материалы — обязательное требование GMP.

Глава 4

ПРОИЗВОДСТВО

4.1 Схема производства

Под *производством* понимаются все операции и виды контроля, связанные с получением, приемом и обработкой исходных материалов (технологические процессы), упаковкой, выпуском в реализацию, хранением и отгрузкой лекарственных средств [1]. Таким образом, в понятие «производство» входят все операции от получения материалов до отгрузки готовой продукции. Аналогичное понимание в этот термин вкладывается и правилами cGMP США. Схема производства лекарственных средств показана на рис. 4.1.

В отечественной практике понятие «производство» может иметь более узкий смысл, ограничивая его интервалом от получения материалов цехом до сдачи продукции на склад готовой продукции.

Технологические операции следует выполнять согласно промышленному регламенту и инструкциям, требованиям GMP, других нормативных документов и требованиям, установленным при регистрации лекарственного средства.



Рис. 4.1. Схема производства лекарственных средств

Основными этапами производства являются:

- прием материалов от поставщиков;
- помещение их в карантин, отбор проб и контроль качества материалов;
- выдача материалов на серию продукции и прием их производственным подразделением;

- выполнение технологических операций и проведение внутри-производственного контроля;
- контроль серии готовой продукции, карантинное хранение и получение разрешения на ее реализацию;
- передача продукции на склад готовой продукции.

Особое внимание уделяется исключению перепутывания материалов, этикеток и продукции и пр., недопущению перекрестных и других загрязнений. Ключевым понятием в производстве является «*серия продукции*» (п. 4.6).

На производство работают все:

- коммерческая служба обеспечивает производство материалами и заказами на продукцию (здесь и далее наименования подразделений даны условно);
- инженерные подразделения обеспечивают работу помещений, оборудования, сетей и систем в соответствии с установленными требованиями;
- отдел контроля качества контролирует исходные и упаковочные материалы, промежуточную и готовую продукцию (за исключением внутрипроизводственного контроля, выполняемого производственными подразделениями);
- отдел обучения готовит кадры и т. д.

Вся эта деятельность достигнет цели при условии четкой работы производства, которая должна быть построена в строгом соответствии с правилами GMP (раздел 5 Части I).

4.2 Обращение с материалами до передачи в производство

Исходные материалы подлежат входному контролю и помещаются в карантин (карантинное хранение) на складе материалов. Цель карантина — изолировать материалы до получения разрешения на передачу в производство. Для входного контроля отбираются пробы (образцы) исходных материалов с целью проверки их соответствия спецификации.

Упаковочные материалы также подлежат входному контролю. Они должны соответствовать требованиям спецификаций, в том числе требованиям к чистоте. Чистота первичных упаковочных материалов (флаконов, ампул, блистерной ленты и пр.) должна соответствовать уровню мировых требований. Если использовать грязные первичные упаковочные материалы или материалы, выделяющие загрязнения, то ни о каком соответствии правилам GMP не может быть и речи.

До получения положительных заключений по результатам входного контроля передача материалов в производственные подразделения и их использование не допускаются.

Ряд исходных материалов предприятие готовит самостоятельно, например, воду для инъекций, входящую в состав продукта. Процессы приготовления таких исходных материалов, применяемое оборудование, трубопроводы и сети должны соответствовать требованиям GMP.

Условия хранения материалов задаются их производителем. Материалы в упаковках должны храниться на стеллажах, не касаясь пола, так, чтобы можно было выполнять их осмотр и уборку окружающей зоны.

Прием материалов от поставщиков

Требования к исходным и упаковочным материалам и работе с поставщиками приведены в главе 3. Здесь рассматривается только движение материалов на предприятии-производителе лекарственных средств:

1. Коммерческая служба (отдел снабжения) заказывает материалы у поставщика, который был заранее определен руководителями служб качества и производства. Заказ материалов выполняется по спецификациям, согласованным отделом контроля качества.

2. Копия заказной спецификации передается в подразделение, получающее материалы (если получение материалов оформляется не отделом снабжения, а другим подразделением, например, непосредственно складом).

3. Материалы от поставщиков принимаются на склад материалов.

4. Первыми действиями после получения материалов являются:

- проверка на соответствие заказу по маркировке на таре, товарной накладной и заказной спецификации;
- проверка соответствия номеров серий поставщика, указанных в накладной и на каждой упаковке;
- в случае расхождений следует немедленно поставить в известность отдел качества и отдел снабжения;
- проверка целостности транспортной тары, упаковки и пломб, соответствие накладной маркировке на таре (упаковке);
- очистка тары и упаковки;
- если тара и упаковка повреждены и эти повреждения могут отрицательно влиять на качество материалов, то оформляется акт о повреждении с указанием его характера; акт немедленно передается в отделы контроля качества и снабжения.

Маркировка материалов

Все материалы должны иметь маркировку (п. 4.4 книги).

Каждому поступившему материалу должен быть присвоен внутризаводской (своего предприятия) номер серии. При одновременном получении от одного поставщика нескольких серий материала их следует разделить и присвоить им отдельные внутризаводские номера.

На маркировке (этикетке) должно быть указано:

- наименование предприятия (получившего материал);
- наименование материала;
- внутризаводской код материала (внутренний код предприятия, получившего материал);
- внутризаводской номер серии материала, присвоенный при приемке;
- статус материала: «Карантин», «Испытания», «Разрешено», «Отклонено» и т. п., который может быть показан цветом этикетки;
- дата получения материала;
- срок годности или дата, после которой необходимо проведение повторного контроля;
- подпись лица, нанесшего этикету на упаковку.

На этикетку может наноситься дополнительная информация, например, на статусной этикетке «Карантин» следует указывать дату отбора пробы (см. ниже).

Если складское хозяйство полностью оснащено компьютерами, указывать всю эту информацию в маркировке необязательно.

Контроль подлинности материалов

Если материалы благополучно прошли первичную проверку, то отделом контроля качества проверяется их подлинность. Порядок проверки регламентируется специальными инструкциями и методиками. Особую роль играет правильность отбора проб материалов (п. 4.3 книги).

Не допускается передача материалов в производство до получения разрешения от отдела контроля качества. С этой целью материалы помещаются в *карантин* (карантинное хранение) до получения разрешения на использование (передачу в производство) или отклонения материала.

Упаковки с нерасфасованной продукцией, из которых были отобраны пробы, должны иметь соответствующую маркировку.

При поставке исходных материалов из нескольких серий каждую серию следует рассматривать как независимую в отношении отбора проб, проведения испытаний и получения разрешения на использование.

Карантин

Под карантином понимается статус исходных или упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированных физически или иным образом до вынесения решения об их выпуске или отклонении.

Должно быть исключено перепутывание материалов и продукции как между собой, так и с другими материалами и продукцией. Для этого карантин следует организовать по принципу раздельного хранения или предусматривать организационные меры по защите от перепутывания.

Материалы и продукция должны содержаться в карантине до получения разрешения на использование или реализацию.

Карантинное и последующее хранение может быть организовано на складе материалов без физического их перемещения путем изменения статуса (замены статусной этикетки).

Оформление данных

Работник склада материалов (отдела снабжения) заполняет форму «Отчет о получении материалов» в четырех экземплярах. Один экземпляр он оставляет у себя, а три передает в отдел контроля качества. Эта форма содержит [53]:

- наименование предприятия;
- наименование и код материала;
- дату получения материала;
- наименование поставщика;
- номер серии поставщика;
- полученное количество материала (вес, штуки);
- количество упаковок полученного материала;
- номер договора (контракта, заказа) с поставщиком;
- внутривозвратской (собственный) номер серии;
- особые условия (порядок обращения, требования к чистоте и пр.);
- замечания по результатам первичной проверки, если они есть, или удостоверение соответствия материала заказу, целостности тары и упаковки и соответствия другим проверенным условиям;
- дату первичной проверки;
- фамилию и инициалы лица, выполнившего эту проверку.

В нижней части формы должно быть поле, заполняемое отделом контроля качества, на котором указывается его решение: разрешено, отклонено. Из трех полученных копий формы:

- одна копия формы передается в отдел снабжения;
- вторая — на склад материалов в качестве указания на перемещение материала из зоны карантина в зону хранения разрешенных для использования материалов;
- третья остается в отделе контроля качества с приложением к ней протоколов анализа материалов.

Все данные от получения материалов предприятием до выдачи заключения отделом контроля качества целесообразно оформить в виде таблицы, столбцы которой содержат данные о материале в хронологической последовательности: дату получения, наименование материала, его код, номер серии поставщика, собственный присвоенный номер серии и т. д. до указания решения отдела контроля качества и его даты. Таким образом, каждая строка таблицы содержит всю информацию о серии материала до его выдачи в производство. Вся таблица дает в компактном виде информацию о материалах за длительный период времени.

Кроме этих форм могут заполняться и другие учетные формы (журналы). Приведенная схема дает общее представление о работе, которая конкретизируется на каждом предприятии.

При положительном заключении от отдела контроля качества на каждую упаковку наносится статусная этикетка. Эта операция выполняется работником отдела контроля качества с указанием его фамилии и инициалов.

Порядок нанесения этикеток является критическим: право допуска в производство и маркировки упаковок имеет только отдел контроля качества.

Упаковочные материалы

Порядок работы с упаковочными материалами аналогичен порядку работы с исходными материалами (правила GMP, п.п. 5.40–5.43 Части I).

Каждой серии поставленных упаковочных материалов должен быть присвоен внутризаводской номер. Правила GMP (п. 5.42 Части I) допускают присвоение другого отличительного знака. Вероятно, более практичным является присвоение именно номера серии, особенно для производств значимых размеров.

Просроченные или негодные материалы должны быть уничтожены с оформлением протокола.

4.3 Отбор и анализ проб материалов

Общие требования к отбору проб установлены в Части I и приложении 8 «Отбор проб исходных и упаковочных материалов», ГОСТ Р 52249–2009.

Согласно п. 3.22 Части I «Отбор проб исходных материалов, как правило, следует выполнять в отдельной зоне. При отборе проб в складской зоне должны быть приняты меры, предотвращающие прямое или перекрестное загрязнение».

В п.п. 6.11 и 6.13 Части I дан порядок отбора проб.

Отбор проб должен проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями, включающими в себя:

- методику отбора проб;
- перечень используемого оборудования;
- количество пробы, которое должно быть отобрано;
- инструкции по разделению отобранной пробы на части (при необходимости);
- тип и характеристика тары для отбора проб;
- нанесение маркировки на тару с отобранными пробами;
- специальные меры предосторожности, особенно в отношении стерильных и опасных веществ;
- условия хранения;
- инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

Тара с отобранной пробой должна иметь маркировку с указанием содержимого пробы, даты отбора пробы и обозначения упаковки, из которой отобрана проба.

При отборе пробы существует риск загрязнения и перекрестного загрязнения материала и пробы. Для уменьшения этого риска может быть организовано физическое разделение помещений хранения разных материалов. При больших объемах производства и разнообразии материалов физическое разделение непрактично и отбор проб выполняется в условиях однонаправленного потока чистого воздуха (ламинарной зоны).

В ламинарной зоне одновременно могут находиться образцы (пробы) только одной серии. Персонал, отбирающий пробы, должен быть одет в соответствии с требованиями к чистым помещениям.

Особую сложность представляет отбор проб стерильных материалов. Он должен выполняться в условиях, исключающих загрязнение как самих материалов, так и пробы.

Отбор проб выполняется работником отдела контроля качества. В западной практике упоминается отбор проб работником другого подразделения (например, производства), который утвержден отделом контроля качества и прошел обучение [53].

Представительность пробы исходных материалов

Важным условием является представительность пробы. Непредставительная проба не позволяет дать гарантированное заключение о качестве всей серии.

Подлинность всей серии материала может быть гарантирована только при взятии проб из каждой упаковки. Учитывая высокую трудоемкость сплошного контроля, приложение 8 к ГОСТ Р 52249–2009 допускает отбор проб из части упаковок при выполнении следующих условий:

- материалы поступают от одного производителя;

- материалы поступают непосредственно от производителя или в опечатанной производителем упаковке от поставщика, который имеет безупречную репутацию;

- аудит производителя и поставщика подтвердил их соответствие установленным требованиям;

- есть аттестованная методика, исключая возможность неправильной маркировки упаковки.

Методика выборочного контроля не может быть аттестована, если:

- исходные материалы поступают от посредников и производитель неизвестен или не прошел аудит;

- исходные материалы предназначены для производства парентеральных препаратов.

Количество упаковок, из которых отбираются пробы и порядок отбора проб определяются планом отбора проб.

Объем пробы

Объем пробы должен быть достаточным для проведения испытаний на подлинность. Но этого мало. При испытаниях может быть обнаружен выход за пределы спецификаций (см. главы 19 и 20 об инспектировании) из-за дефекта самого материала или лабораторной ошибки. В этих случаях нужен повторный контроль, т. е. следует отбирать двойной объем пробы: для испытаний, хранения и повторного контроля в спорных случаях.

Персонал

Заключение о качестве материалов, всей гигантской работе по производству, поставке и контролю материалов зависит от правильности отбора и анализа проб. В равной степени это относится и к готовой продукции. Ошибка при отборе проб может стоить дорого. Еще хуже, если при отборе пробы загрязнения попадут в материал.

FDA обращает пристальное внимание на порядок отбора и анализа проб, лабораторные ошибки и то, что порой списывается на них (глава 20).

Персонал, отбирающий пробы, должен проходить начальное и систематическое обучение порядку отбора проб в соответствии с приложением 8 к ГОСТ Р 52249—2009. Он должен понимать личную ответственность за свою работу, понимать, что он является одним из ключевых звеньев в производстве и контроле качества.

Требования cGMP США к отбору и анализу проб исходных и упаковочных материалов

§211.84 cGMP США, 21 CFR [16] содержит следующие требования к отбору проб (в США используется термин «*component*», являющийся синонимом европейского термина «*starting material*» — «исходный материал»):

(а) Каждая серия исходных и упаковочных материалов должна быть изъята из обращения до тех пор, пока из нее не будут отобраны и проверены пробы и выдано разрешение отделом контроля качества;

(б) Из каждой серии полученных материалов следует отобрать представительные пробы. Число упаковок, из которых отбираются пробы, и объем пробы из каждой упаковки определяются по определенному критерию, например, статистическому, с учетом изменчивости материала, доверительных пределов и желаемой точности, информации о качестве материалов от данного поставщика в прошлом, необходимом количестве материалов для проведения анализа и резервном объеме пробы согласно §211.170;

(с) При отборе проб должны быть выполнены следующие условия:

(1) Упаковки, из которых отбираются пробы, должны быть, при необходимости, очищены; способ очистки должен исключать попадание загрязнений в материал;

(2) Открывание, отбор проб и герметизация должны выполняться так, чтобы предотвратить загрязнение их содержимого и загрязнение других исходных и упаковочных материалов;

(3) При необходимости следует использовать стерильное оборудование и асептические методы отбора проб;

(4) Если требуется отбирать пробы сверху, из середины или из нижней части упаковки, то следует исключить их смешивание;

(5) Тара с пробами должна иметь маркировку с нанесением следующих данных: наименования материала пробы, номера серии, номера упаковки, из которой отобрана проба, даты отбора проб, фамилии лица, отобравшего пробу;

(б) Упаковка, из которой отобрана проба, должна быть маркирована с указанием, что из нее отобрана проба;

(д) Анализ проб выполняется в следующем порядке:

(1) Проводится как минимум один анализ на идентичность каждого исходного материала. Следует выполнять специфические тесты на идентичность, если они существуют;

(2) Каждый исходный материал должен быть проверен на соответствие всем показателям спецификаций на чистоту, активность (*strength**) и качество. Производитель лекарственного средства может вместо проведения этих анализов использовать протокол (отчет) об их проведении поставщиком материала при условии, что как минимум один специфический тест на идентичность для данного материала выполнен производителем лекарственного средства и что он подтверждает достоверность анализов поставщика путем аттестации их результатов, проводимой с определенной периодичностью;

(3) Упаковочные материалы (в т.ч. укупорочные) должны быть проверены на соответствие всем спецификациям. Производитель лекарственного средства может вместо проведения этих анализов использовать протокол испытаний (проверки) от поставщика материала при условии, что производитель выполняет, как минимум, визуальную проверку этих материалов и что он подтверждает достоверность анализов поставщика путем аттестации их результатов, проводимой с определенной периодичностью;

(4) При необходимости следует проводить анализ исходных материалов под микроскопом;

(5) Каждая серия исходных и упаковочных материалов, в которой могут быть грязь, насекомые и прочие загрязнения, должна быть проверена на чистоту;

(6) Каждая серия исходных и упаковочных материалов, в которой могут присутствовать микроорганизмы, недопустимые, исходя из назначения материалов, должна быть проверена на микробиологическую чистоту до их использования;

е) Серия исходных и упаковочных материалов, соответствующая требованиям к идентичности, активности, качеству и чистоте и успешно прошедшая испытания согласно п. д, может быть допущена к использованию.

* *strength* — этот термин имеет два значения (часть 210 CFR США):
- концентрация активного вещества (например, вес/вес, вес/объем или дозированная единица/объем), и/или

- эффективность, понимаемая как терапевтическая активность лекарственного средства, подтвержденная испытаниями в лаборатории или клиническими испытаниями, разработанными и выполненными надлежащим образом (выраженными, например, в терминах единиц со ссылкой на стандарт).

4.4 Этикетки и маркировка

Маркировке подлежит все: упаковки с материалами, промежуточная и готовая продукция, помещения и основное оборудование. Обозначения (маркировка) должны содержать, как минимум, наименование продукции или материала, его дозировку (если требуется) и номер серии.

При необходимости следует указывать стадию технологического процесса и статус материала (продукции).

Маркировка может выполняться этикетками или другим способом. Обозначения (маркировка) на упаковке, оборудовании или помещениях должны быть четкими, однозначными, установленной формы.

Внутрипроизводственные этикетки

Рекомендуется применять внутрипроизводственные этикетки (ГОСТ Р 52550—2006 [3]) для:

- исходных материалов;
- промежуточной и готовой продукции;
- оборудования, помещений и т. д.

Внутрипроизводственные этикетки делятся на два вида:

- идентификационные;
- статусные.

В **идентификационной** этикетке указываются:

- наименование (код) материала или продукта;
- номер серии;
- дата нанесения этикетки (маркировки);
- подпись.

Статусная этикетка содержит информацию о том, где находится материал (продукция, единица оборудования, помещение и пр.) или какую стадию в производственной цепи он прошел («Карантин», «Испытания», «Разрешено», «Отклонено и пр.). На ней также следует указывать наименование (код) материала, номер серии и дату.

Статус материала (карантин, разрешено, отклонено) можно обозначать цветом этикетки. Эти цвета должны быть легко различимы и запоминаться персоналом. В книге [53] приводятся варианты цветового решения (рис. 4.2):

- «Карантин» - черный шрифт на желтом фоне;
- «Разрешено» - зеленый шрифт на белом фоне;
- «Отклонено» - красный шрифт на белом фоне.

АЛЬФАМЕД. ОАО	
Код _____	Материал _____
Серия _____	Пробу взял _____
Дата отбора пробы _____	
КАРАНТИН	

а) Статусная этикетка «Карантин»

АЛЬФАМЕД. ОАО	
Код _____	Материал _____
Серия _____	Дата след. контроля _____
Дата _____	Ф.И.О. _____
РАЗРЕШЕНО	

б) Статусная этикетка «Разрешено»

АЛЬФАМЕД. ОАО	
Код _____	Материал _____
Серия _____	
Дата _____	Ф.И.О. _____
ОТКЛОНЕНО	

в) Статусная этикетка «Отклонено»

Рис. 4.2. Статусные этикетки

Для исключения перепутывания материалов статусную этикетку следует наносить на каждую упаковку. Этикетки должны быть четкими, ясными и не изменяться с течением времени.

При использовании контейнеров с крышкой этикетку следует наносить *на сам контейнер* или на контейнер и крышку одновременно. Нельзя наносить этикетку только на крышку.

Перепутывание крышек — распространенная причина неожиданностей, послужившая основой сюжетов и в криминальном жанре (известный роман Агаты Кристи об Э. Пуаро).

Оформление этикетки должно быть таким, чтобы она была легко узнаваема любым работником. Для этого может использоваться логотип (эмблема) предприятия или другие приемы, исключающие перепутывание «своей» этикетки с посторонней, которая может оказаться на упаковке.

Этикетки должны быть прочно прикреплены к упаковке, в противном случае они должны быть заменены. Старые этикетки следует удалять, чтобы исключить перепутывание материалов и продукции.

Условия хранения этикеток должны исключать доступ посторонних лиц и предусматривать меры предосторожности от перепутывания и подмены. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы следует хранить и транспортировать отдельно в закрытой таре, исключающей их перепутывание.

Этикетки целесообразно печатать в рулонах и разрезать их непосредственно перед нанесением на готовую продукцию. С целью защиты от неправильной маркировки рекомендуется печатать число этикеток, равное числу единиц продукции в серии, и сравнивать число израсходованных этикеток с изготовленными, не допуская неконтролируемых излишков, потерь и использования этикеток не по назначению.

Неиспользованные этикетки следует уничтожать с оформлением протокола.

Маркировка оборудования

Основное оборудование (технологические линии, реакторы, миксеры и пр.) должны иметь маркировку с указанием кода или иного обозначения, которое должно быть внесено в протокол серии. Если в производстве используется только одна единица оборудования данного назначения, то вместо кода может использоваться его наименование.

Обозначения помещений

Все помещения должны быть обозначены с указанием наименования помещения, его номера, зоны по GMP (класса чистоты) и других данных, при необходимости. Обозначение следует нанести на дверь со стороны входа в помещение.

4.5 Производство продукции

4.5.1 Прием материалов в производство

После получения разрешения от отдела контроля качества материалы могут быть переданы в производство. Материалы из зоны карантина перемещаются в зону, выделенную для допущенных материалов (зону хранения материалов), которая обозначена соответствующим образом. Может выполняться визуальное разграничение или устанавливаться временные барьеры.

В производство могут передаваться только материалы с неистекшим сроком годности и допущенные отделом контроля качества.

Склад материалов выдает в производство материалы на серию продукции. Выдача материалов производится только специально назначенными лицами в соответствии с письменной инструкцией. Материалы должны быть точно взвешены, отмерены или посчитаны и помещены в чистую и маркированную тару.

При выдаче (отмеривании, взвешивании, счете) материалов в производство следует выполнять двойной контроль с документальным оформлением.

Возможны два варианта оформления выдачи материалов в производство [53]:

1. В виде отдельного документа, в котором указываются данные о материале, дата выдачи, получатель (цех, участок), фамилии, инициалы и подписи лиц, выдавших и получивших материал;

2. Более распространенным является внесение данных о получении материала в протокол серии, в самом его начале.

Важно, чтобы в документации были не только подписи, но и их расшифровки с указанием фамилий и инициалов. Это универсальное и обязательное правило оформления любого документа. В противном случае возможны недоразумения, особенно в конфликтных и спорных ситуациях. Лицо, подписывающее документ, должно видеть свою фамилию. Это повышает ответственность персонала за содержание выполняемой работы и ее результаты.

Материалы, полученные для каждой серии, следует хранить на производственном участке в определенном месте, которое должно быть четко обозначено.

4.5.2 Технологические процессы производства

Процессы, в ходе которых из исходных материалов получают готовое лекарственное средство, называются технологическими процессами производства (технологическими процессами). В Европе для их обозначения применяется термин «*production*», в США — «*processing*». К ним относятся прием материалов, производство и упаковка готового продукта.

Под **упаковкой** понимаются все операции, в т. ч. наполнение и маркировка, проводимые с нерасфасованным продуктом для получения готового продукта. Операции наполнения в производстве стерильных лекарственных средств, как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковки. В этом случае нерасфасованным продуктом считаются наполненные первичные упаковки (ампулы, флаконы и пр.) без окончательной упаковки.

На некоторых производствах отсутствуют стадии получения исходных материалов и их обработки, а первой стадией является прием **нерасфасованного готового продукта** или балк-продукта, под которым понимается продукт, прошедший все производственные стадии, за исключением окончательной упаковки. На таком производстве выполняется только завершающая стадия — упаковка.

Частично переработанный материал, который проходит все стадии производства, прежде чем он станет нерасфасованным готовым продуктом, называется **промежуточным продуктом** (*intermediate product*).

Прием промежуточной и нерасфасованной продукции проводят в соответствии с правилами, действующими для исходных материалов. Порядок обращения и условия хранения промежуточной и нерасфасованной продукции должны соответствовать установленным требованиям.

Помещения и оборудование перед началом выполнения любой технологической операции должны быть чистыми. При необходимости следует проводить дезинфекцию (стерилизацию). Выполнение этих работ должно быть подтверждено документально.

Следует убедиться в том, что в зоне производства отсутствуют посторонние материалы и предметы: остатки исходных и упаковочных материалов и продукции, материалы и инвентарь для уборки, не относящаяся к данному процессу документация и пр.

Технологический процесс выполняется в соответствии с технологическими инструкциями. В предусмотренных случаях после определенных этапов проводится внутрипроизводственный контроль (п. 4.5.3 книги).

Выполнение каждого этапа процесса оформляется записью в протоколе серии (п. 4.5.7). После окончания процесса следует:

- a) записать замеченные отклонения и провести их анализ;
- b) указать необычные события;
- c) убедиться, что все операции выполнены в соответствии с инструкциями, и все параметры соответствовали норме, за исключением вышеприведенных случаев a) и b);
- d) отделу контроля качества подтвердить правильность упаковки.

Технологические материалы

Эти материалы не входят в состав продукции, а служат для выполнения технологического процесса. Примером является вода очищенная, используемая для мойки флаконов. Термин «технологические материалы» отсутствует в GMP ЕС, но он нашел применение и отражает суть вопроса.

Ограничения по времени в ходе производства

Правила cGMP США 21 CFR § 211.111 [16] указывают, что при необходимости следует установить ограничения на время выполнения отдельных операций. Отклонения от установленного времени не должны ухудшать качество продукции. Значения отклонений должны указываться в протоколе серии.

Контроль микробных загрязнений

В производстве нестерильной продукции должны быть приняты меры по предотвращению ее микробного загрязнения с документальным оформлением. В производстве стерильных лекарственных средств микробная нагрузка материалов и промежуточной продукции должна быть сведена к минимуму.

Методы обеспечения стерильности в производстве стерильных лекарственных средств должны быть аттестованы как для асептических процессов, так и для продукции, подлежащей финишной стерилизации (стерилизации в первичной упаковке).

4.5.3 Внутрипроизводственный контроль

ГОСТ Р 52249-2009 и другие документы предусматривают проведение внутрипроизводственного контроля.

Он проводится после определенных стадий процесса для проверки однородности продукции и соответствия ее заданным требованиям. Внутрипроизводственный контроль выполняется для каждой серии продукции. Его содержание определяется соответствующей документацией (методикой внутрипроизводственного контроля).

Контроль предусматривается после стадий технологического процесса, которые могут влиять на характеристики промежуточной и готовой продукции, их выход за пределы допустимых значений.

Примеры контролируемых параметров:

- вес таблеток и капсул;
- твердость таблеток, их толщина (размеры) и хрупкость;
- растворимость (распадаемость);
- однородность (гомогенность) массы после смешивания;
- время и скорость растворения;
- прозрачность, растворимость или *pH* раствора;
- наличие микроорганизмов.

Результаты внутрипроизводственного контроля материалов на идентичность, эффективность, качество и чистоту могут служить основанием для их допуска или отклонения, например, перед началом или завершением ответственных операций или после длительного хранения.

Как минимум, следует выполнять контроль в начале, середине и конце процесса. Периодичность контроля должна быть указана в инструкции. Результаты внутрипроизводственного контроля должны входить в протокол серии.

Не допускается возвращать в серию материалы, используемые для внутрипроизводственного контроля.

Отклоненные по результатам внутрипроизводственного контроля материалы должны быть изъяты из обращения до принятия решения по ним.

Контроль параметров окружающей среды или оборудования также относится к внутрипроизводственному контролю. Примерами служат контроль концентрации частиц в воздухе при производстве стерильных лекарственных средств, контроль температуры и влажности в помещениях.

4.5.4 Упаковка продукции

Следует исключить риск перекрестного загрязнения, перепутывания или подмены продукции в процессе ее упаковки. Не допускается упаковывать продукцию различных видов в непосредственной близости друг от друга при отсутствии физического разделения зон.

Перед началом операций по упаковке следует убедиться в том, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование находятся в чистом состоянии и не содержат материалов, продукции или документов. При поступлении продукции и упаковочных материалов на участок упаковки следует проверить их количество, подлинность и соответствие инструкциям по упаковке.

Первичная упаковка перед началом операции наполнения должна быть чистой. Следует удалять любые загрязнения (осколки стекла, металлические частицы и пр.).

Маркировку продукции после наполнения и укупуоривания следует выполнять как можно быстрее.

Правильность выполнения любых печатных операций (например, нанесения кодов или срока годности) при упаковке и после нее следует тщательно контролировать и оформлять документально. Особое внимание следует уделять ручной маркировке, которую следует контролировать через определенные интервалы времени.

При контроле процесса упаковки продукции на линии следует проверять, как минимум, следующее:

- а) общий вид упаковки;
- б) комплектность упаковки;
- в) правильность использования упаковочных материалов в соответствии с требованиями документации на данную продукцию;
- г) правильность нанесения печатных надписей;
- д) правильность работы устройств контроля на линии.

Не допускается возврат на линию отобранных с нее образцов продукции.

Упавший с линии флакон нельзя поднимать и ставить снова на линию! Это простое правило нарушается очень часто. Нужны организационные и дисциплинарные меры, чтобы это контролировать постоянно и наказывать виновных, в том числе руководителей.

Пример

При аттестации асептического производства нам демонстрировали современный уровень контроля процесса наполнения с помощью видеонаблюдения. Сначала процесс наполнения шел нормально, затем пустой стерильный флакон случайно упал с линии на пол, оператор поднял его и поставил на линию для наполнения. Подчеркиваем, это был процесс наполнения реальной серии, предназначенной для продажи, причем асептический процесс, без финишной стерилизации. Начальник производства это видел на экране и никак не отреагировал. Видеонаблюдение оказалось бесполезным. Это не единичный пример.

Как быть?

Первое, что нужно сделать, это ввести видеозапись процесса наполнения и прикладывать ее к протоколу серии. Начальник отдела контроля качества (уполномоченное лицо) должен просматривать эти записи. Даже ускоренный просмотр позволяет обнаружить многое. Директору тоже не мешало бы периодически, в порядке контроля, просматривать их. Об этом должны знать все операторы и руководители. Если руководитель первым не отреагировал на нарушение, и потребовалось вмешательство высшего руководства, за это нужно отвечать.

Второе и обязательное условие эффективного контроля — это неминуемая ответственность за нарушения

Каждый должен знать, что он находится под контролем.

После завершения операций по упаковке любые оставшиеся упаковочные материалы с нанесенным на них номером серии должны быть уничтожены с последующим составлением протокола. Возврат на склад немаркированных упаковочных материалов производят в соответствии с утвержденной инструкцией.

Полный свод требований к процессам упаковки дан п.п. 5.44–5.57 Части I ГОСТ Р 52249–2009.

4.5.5 Сопоставление

По окончании производственного цикла следует сравнить ожидаемый и фактический выход (объем) продукции. Эта операция называется *сопоставлением (reconciliation)*. Расчет ожидаемого выхода выполняется по заданному расходу материалов в соответствии с промышленным регламентом. Следует также сравнивать расчетный и фактический расход исходных и упаковочных материалов (нерасфасованной продукции), печатных материалов и готовой продукции.

При существенном или необычном расхождении, установленном при сопоставлении количества нерасфасованной продукции, печатных и упаковочных материалов и готовой продукции, следует провести расследование и установить причину этого расхождения до получения разрешения на реализацию данной продукции.

Правила cGMP США, 21 CFR § 210.3 [16] дают следующие определения терминам, относящимся к выпуску продукции:

- **теоретический (или ожидаемый) выход (*theoretical yield*)**: количество, которое должно быть произведено на любой стадии производства или упаковки данного лекарственного средства, исходя из количества использованных материалов при отсутствии потерь или ошибок в производстве;

- **фактический выход (*actual yield*)**: фактически произведенное количество на любой стадии производства или упаковки данного лекарственного средства;

- **процент фактического выхода (*percentage of actual yield*)**: отношение фактического выхода (на любой стадии производства или упаковки данного лекарственного средства) к теоретическому выходу на той же стадии, выраженное в процентах.

Согласно правилам cGMP США, 21 CFR § 211.103 следует определить этапы производства, упаковки или обращения лекарственного средства, после которых нужно сверять фактический выход продукта (промежуточного или готового) с ожидаемым выходом. Эта сверка должна выполняться одним лицом, правильность ее должна быть подтверждена другим лицом, за исключением случая применения автоматического оборудования (см. выше).

4.5.6 Готовая продукция

Карантин и контроль готовой продукции

Целью производства является получение готовой продукции (готового продукта), т.е. лекарственного средства, прошедшего все этапы технологического процесса, включая окончательную упаковку (первичную и вторичную). Готовая продукция помещается в карантин, из нее отбираются пробы отделом контроля качества, и продукция находится в карантине до завершения анализов и выдачи разрешения на реализацию уполномоченным лицом.

После выдачи разрешения на реализацию готовая продукция должна храниться на складе готовой продукции в условиях, установленных производителем. Условия хранения должны соответствовать установленным требованиям. Разные серии продукции следует хранить отдельно. Порядок хранения должен учитывать условия оборота продукции (первым пришло, первым ушло).

Выдача разрешения на реализацию

После завершения производства готовой продукции и контроля ее качества следует получить разрешение на реализацию продукции. По ГОСТ Р 52249–2009 (GMP ЕС) разрешение выдается уполномоченным лицом (глава 16 книги). В США эту функцию выполняет отдел контроля качества (*Quality control unit*).

Разрешение на реализацию выдается после получения **положительных результатов** всех испытаний серии готового лекарственного средства, проверки **протоколов серии** (с положительным результатом) и **сопоставления**.

Порядок оценки качества готовой продукции и документация, необходимая для получения разрешения на реализацию, должны соответствовать требованиям раздела 6 Части I правил GMP (ГОСТ Р 52249–2009). В отдельных случаях допускается выдача разрешения на реализацию продукции по параметрам технологического процесса до завершения испытаний (выпуск по параметрам, п. 4.10 книги).

Хранение и отгрузка готовых лекарственных средств

После получения разрешения на реализацию продукция передается на склад готовой продукции, упаковывается в транспортную тару (если это не выполняется в производственном цехе) и отгружается в установленном порядке. Хранение должно быть организовано в условиях, установленных производителем с соблюдением требований к температуре, влажности, освещенности так, чтобы исключить влияние окружающей среды на состав, эффективность, качество и чистоту лекарственных средств.

4.5.7 Протокол на серию продукции

Протоколом на серию (*record*) называется документ, отражающий процесс производства серии продукции, в т. ч. разрешение на ее реализацию, и все факторы, имеющие отношение к качеству готовой продукции. Он составляется на каждую серию продукции.

Оформлять выполнение работы, т. е. составлять протокол нужно **сразу после завершения** операции. Ни в коем случае нельзя это откладывать «на потом», «на через пять минут». Уже через минуту могут возникнуть неотложные дела, которые отвлекут исполнителя, и работа останется неоформленной.

Говорят, что *неоформленная работа* — это невыполненная работа. Это не вполне точно, действительность хуже. Неоформленная работа — это непонятно, какая работа. Лучше работу не выполнить, чем выполнить и не оформить, а потом не иметь основания доказать, что и как было на самом деле сделано.

Нельзя отвлекать человека, занятого работой и ее оформлением. Выполнить работу и ее оформить — главная задача, ради которой он пришел на предприятие. Остальное пожелает.

Выполнение любой работы должно быть подтверждено документально. Для таких работ, как техническое обслуживание и уборка помещений, можно сделать запись в журнале или графике с указанием даты, подписи, фамилии и инициалов исполнителя.

В производстве продукции все оказывается сложнее.

Для получения *разрешения на выпуск продукции* нужно представить *полный комплект документов*, отражающих фактическое выполнение технологического процесса и результаты контроля.

На семинарах по GMP иногда задают вопросы: *Зачем нужны протоколы на серию продукции, если мы в течение десятилетий работали без них, и ничего не происходило? Мы знаем свое дело, Вы что, нам не верите?*

Рассмотрим это подробнее.

Во-первых, лекарственное средство — это особый вид продукции. Оно не может быть проверено неразрушающими методами. Значит, о качестве серии можно судить только по отдельным образцам продукции.

А в каком случае это можно сделать?

Только в том случае, когда процесс производства *абсолютно повторяем и неизменен*. Доказательством служит документация о фактическом выполнении процесса, показания приборов (которые записаны и сохранены), результаты анализа.

Согласно GMP *контроль готовой продукции не является гарантией ее качества*. Качество *закладывается технологией*. Ключевые параметры технологического процесса нужно контролировать.

Говорить, что с продукцией не было проблем, значит говорить неточно. Многие проблемы выборочным контролем выявить невозможно. Не всегда может быть определена причина ущерба, нанесенного больному. Очень часто она носит скрытый характер. Порой требуется много времени и средств, чтобы найти причину.

Поэтому целью GMP является *недопущение дефекта* в продукции и доказательство правильности технологии выпуска серии за счет полной *прослеживаемости* всего процесса от приема исходных и упаковочных материалов до контроля готовой продукции.

Доказательством является протокол на серию продукции.

Во-вторых, понятия «вера» и «производство ответственной продукции» — это понятия несовместимые. При принятии решения о выпуске серии продукции речь идет не о доверии, а о проверке доказательств того, что:

- продукция произведена из хороших материалов;
- подготовка оборудования и помещений, включая очистку и стерилизацию оборудования, проведена так, как предусмотрено;
- технологические операции выполнены в соответствии с инструкциями;
- параметры технологического процесса и параметры окружающей среды соответствуют норме, и это подтверждено распечаткой показаний приборов;
- результаты внутрипроизводственного контроля подтверждают правильность выполнения технологического процесса;
- контроль готовой продукции подтвердил ее соответствие заданным требованиям.

В-третьих, кто кому должен верить? **Ответственность перед законом** за качество продукции несет **уполномоченное лицо** или начальник ОТК, если ему это поручено. При обнаружении дефекта это лицо несет ответственность, вплоть до уголовной.

Принимая решение о выпуске продукции, это лицо **полагается на протокол серии**. А если протокол неполон или недостоверен? Тогда уполномоченное лицо не имеет права дать разрешение на выпуск продукции.

В-четвертых, в производстве возможны отклонения от требований спецификаций. Возможны рекламации и отзывы серий продукции.

Как найти причину? Есть только один путь — провести анализ документации на серию. Чтобы анализ дал результат, документация должна быть полной.

Ведение документации повышает ответственность и дисциплину персонала, который должен знать, что его ошибка или небрежность будет найдена. Это необходимая **обратная связь** в производстве.

На предприятии должна быть разработана **инструкция по оформлению протоколов** на каждый вид продукции, которая устанавливает требования к содержанию и форме протокола.

Производственники обязаны ее выполнять, уполномоченное лицо или отдел контроля качества обязаны принимать серию продукции по этой инструкции. Они не имеют права дать разрешение на выпуск, если протокол отклоняется от требований инструкции.

Введя такой порядок, предприятие перейдет от рассуждений к работе по четкой системе.

Суть GMP состоит в том, что на смену *традициям, мнениям и доверию* приходит *четкая нормативная система*, которая исключает возможность ошибки (или не выявленной ошибки) и ставит каждого в условия, когда он должен работать так, как предусмотрено, и выполнение самой работы должно быть документально подтверждено.

Это закон выпуска ответственной продукции, где места глаголам «хочу» и «думаю» нет, а есть единственная схема работы:

- *должен* сделать;
- *знаю*, как делать (по инструкции);
- *выполнил* работу;
- *подтвердил* ее выполнение протоколом на серию продукции.

Объем документации на серию определяется спецификой производства. Например, в производстве стерильных лекарственных средств, подлежащих финишной стерилизации, к протоколу серии следует прикладывать распечатки диаграмм записи всех термодатчиков для цикла стерилизации и т. д.

В промышленности есть две схемы выдачи разрешения на выпуск продукции (рис. 4.3):

- по результатам испытаний (контроля);
- по документации на серию продукцию и результатов выборочного контроля.

Первый подход применяется тогда, когда все единицы продукции могут быть проверены неразрушающими методами (автомобиль, микросхема, электрический прибор и т. д.).

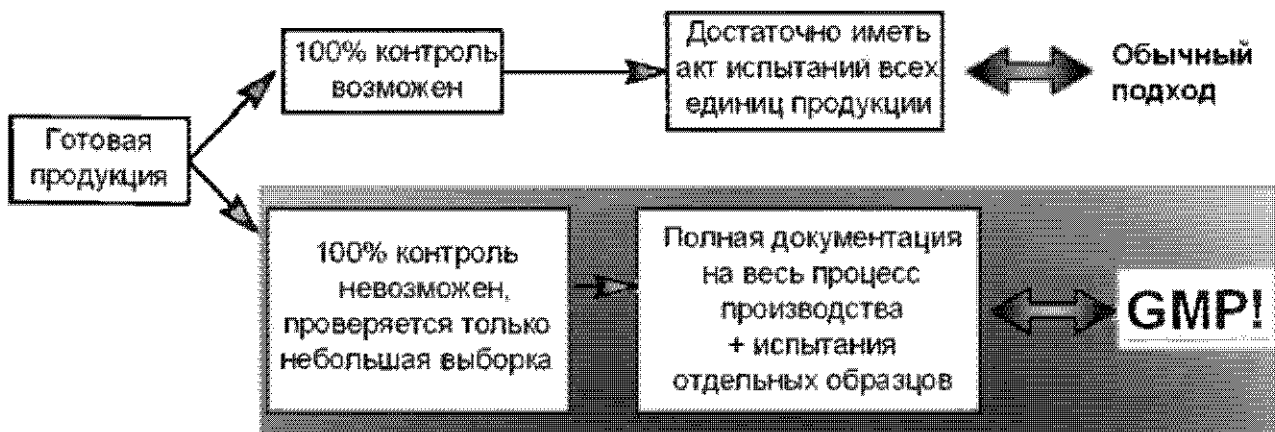


Рис. 4.3. Два варианта принятия решения о выпуске продукции

К лекарственным средствам это не относится. Они не могут быть проверены неразрушающими методами. Проверенная единица продукции, например, на стерильность, не пригодна к использованию. Дело усугубляется тем, что лекарственное средство должно быть не просто эффективным. Оно должно быть безопасным.

Требования к производству такой продукции резко возрастают. Для нее речь идет не о *снижении вероятности* брака, а об *исключении его возможности*. Добиться этого можно только четкой технологией и организацией производства, включая полное документальное оформление выполненной работы.

Поэтому решение о выпуске серии лекарственного средства может приниматься только на основе второго подхода — документации на серию продукции с выборочным ее контролем.

Производитель лекарственных средств должен не только выпускать безопасную и эффективную продукцию, соответствующую заданным требованиям. Он должен уметь *доказать свою правоту* в случае рекламаций или тяжелых последствий (если он прав). Полная документация на серию продукции является основой защиты.

4.6 Серия продукции

Понятие серии продукции является одним из ключевых в производстве лекарственных средств. ГОСТ Р 52249—2009 (Правила GMP EC) дает следующие определения:

серия; партия (*batch; or lot*): Определенное количество однородных исходных и упаковочных материалов или однородной продукции, обработанной в ходе одной или нескольких последовательных технологических стадий.

П р и м е ч а н и е — При необходимости на определенных стадиях производства серия может быть разделена на подсерии, объединяемые впоследствии в однородную серию продукции. При непрерывном производстве понятие серии должно относиться к определенной части продукции, характеризующейся однородностью.

С точки зрения контроля готовой продукции серия продукции включает в себя совокупность единиц дозированной формы лекарственных средств (лекарственной формы), изготовленных из одного объема исходного материала и прошедших единую последовательность производственных операций или единый цикл стерилизации; при непрерывном производстве — все единицы, произведенные в заданный интервал времени.

номер серии; номер партии (*batch number or lot number*): Определенное сочетание цифр и/или букв, обозначающее серию продукции.

Аналогичное определение дано в cGMP США, 21 CFR, Parts 210, 211:

серия (*batch*): определенное количество лекарственного средства или другого материала, которое имеет однородные свойства и качество в пределах установленных значений, и произведенное в соответствии с одним заказом на производство в ходе одного производственного цикла.

Целью производства является выпуск продукции заданного наименования и в нужном количестве с выполнением требований к идентичности, активности (эффективности), качеству и чистоте. (cGMP, § 211.100).

Серия продукции должна быть однородной во всем ее объеме. Это свойство зависит от однородности или идентичности:

- исходных и упаковочных материалов;
- оборудования;
- процессов;
- порядка выполнения всех операций;
- персонала;
- документации.

В определении серии ключевыми понятиями являются:

- один объем или одна серия исходного материала;
- один производственный цикл (для непрерывного производства — продукция, выпущенная в течение определенного времени, или определенное количество продукции).

Остановимся на этих понятиях подробнее.

Под «одним объемом исходного материала» понимается то, что все исходные и упаковочные материалы должны быть взяты из одних и тех же серий материалов, прошедших входной контроль и допущенных в производство.

Это следует отразить в протоколе серии готовой продукции.

В нем должны быть указаны номера серий всех исходных и упаковочных материалов, использованных при производстве данной серии готовой продукции.

В определении серии дается указание на *«единую последовательность производственных операций»* и *«единый цикл стерилизации»*. Эти понятия связаны с затратами на оборудование, выделением производственных площадей и пр.

Технологические схемы могут иметь разветвления с последующим объединением в один процесс. Определение серии в таких случаях может вызывать конфликты интересов.

Некоторые руководители предприятий стремятся объединять в одну серию все, что выпускается из одного объема исходных материалов, независимо от схемы процесса и количества оборудования одного назначения.

Всегда ли это допустимо? Рассмотрим это на примерах.

Последовательное производство

Процесс не имеет разветвлений, и вся продукция проходит строго одну последовательность через одно и то же оборудование (рис. 4.4). При обнаружении отклонений в серии, связанных с оборудованием, можно однозначно найти их причину.



Рис. 4.4. Последовательная схема производства

Это самый удобный вариант. Нужно только соблюсти требования к однородности материалов, однородности выполнения процесса (в одну смену одним персоналом). С точки зрения GMP здесь все хорошо.

Но с точки зрения экономики эта схема может быть очень невыгодной, если производительность разных единиц оборудования резко различается: размер серии будет определяться самым узким местом, т. е. единицей оборудования с наименьшей производительностью.

Производство с разветвлением на завершающей стадии

Примером может служить выпуск инфузионных растворов на одной линии с финишной стерилизацией в нескольких стерилизаторах (рис. 4.5).

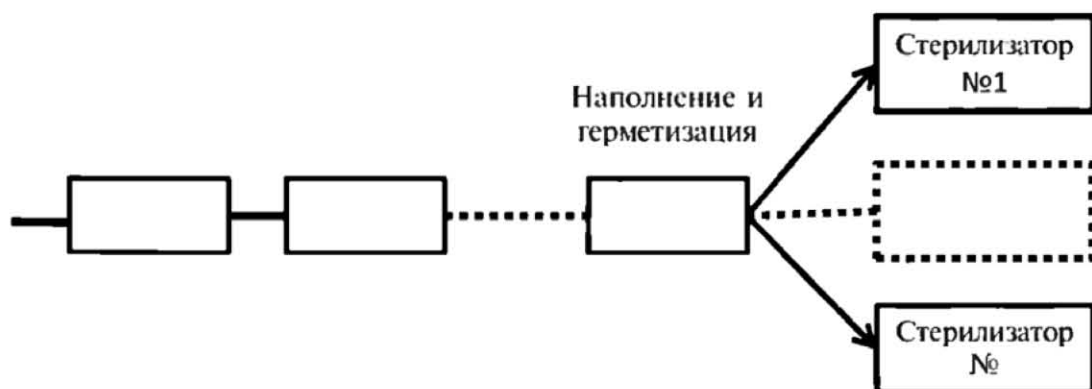


Рис. 4.5. Схема процесса с разветвлением на завершающей стадии

В этом случае единая серия после наполнения и герметизации разделяется на несколько подсерий по числу стерилизаторов (подсерия — это часть серии, прошедшая стерилизацию в данном стерилизаторе). В обозначении серии указываются номера серии и подсерий.

Это позволяет найти проблему, если обнаружена нестерильность продукции, т. е. по номеру подсерии установить, в каком стерилизаторе процесс неудовлетворителен.

В этом заключается роль правильного определения серии и подсерий продукции: несмотря на то, что в процессе есть разветвление, можно найти причину при отклонениях продукции от заданных требований.

Параллельные ветви внутри процесса

Примером может служить производство таблеток: все стадии (прием материалов, взвешивание, просеивание, гранулирование и пр.) идут по последовательной схеме, затем разветвляются на два или три таблетпресса, после чего снова объединяются в одну линию и направляются на упаковку в блистеры (рис. 4.6).

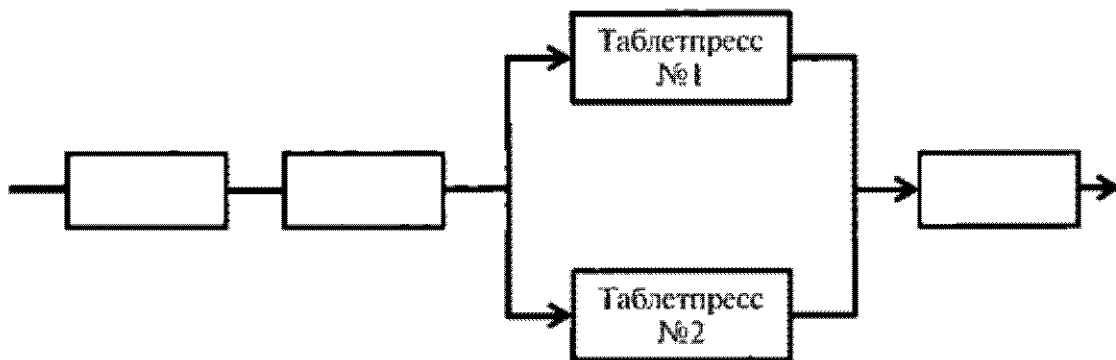


Рис. 4.6. Схема с параллельными звеньями внутри процесса

Это — неоднозначный вариант.

Разделить серию на подсерии в данном случае не всегда возможно, учитывая, что нужно исключить перепутывание разных подсерий и перекрестные загрязнения и доказать, что они исключены в действительности, понимая это как условие обеспечения однородности.

Чтобы серия была однородной, работающие параллельно таблетпрессы должны быть идентичными.

Понятие серии продукции должно быть определено на самых ранних стадиях создания производства — стадиях проекта и даже концепции проекта, поскольку от этого зависит вся организация производства, потребности в оборудовании и, в конечном итоге, необходимых затратах.

4.7 Защита от загрязнений и перекрестных загрязнений

В рамках данной темы есть два основных термина:

- **загрязнение:** Попадание в продукт посторонних веществ (частиц, смазочных материалов, химических соединений, микроорганизмов и пр.);

- **перекрестное загрязнение:** Загрязнение материалов и продукции другими материалами или продукцией.

Причиной перекрестных загрязнений могут быть:

- неудовлетворительная очистка оборудования, из-за чего на нем остается предыдущий продукт или материалы (глава 10);

- пыль, оседающая на фильтрах, воздуховодах и пр.;

- неправильная организация приточной и вытяжной вентиляции и пр.

Особую опасность представляют порошки и твердые формы в целом, поскольку их частицы легко переносятся потоками воздуха и персоналом и оседают на поверхностях, материалах и продукции.

Требования к защите от загрязнений, в том числе перекрестных загрязнений, установлены ГОСТ Р 52249–2009, часть I:

5.9 Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении при отсутствии защиты от риска перепутывания или перекрестного загрязнения.

5.10 Продукция и материалы должны быть защищены от микробного и других видов загрязнений на всех этапах производства.

5.11 При работе с сухими материалами и продуктами необходимо принимать особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли, особенно при работе с сильнодействующими и sensibilizing веществами.

Предотвращение перекрестного загрязнения при производстве

5.18 Следует исключить возможность загрязнения исходных материалов или продуктов другими материалами или продуктами. В процессе производства риск случайного перекрестного загрязнения возникает при неконтролируемом выделении пыли, газов, испарений, аэрозолей или микроорганизмов из материалов (продукции) и от остаточных загрязнений на оборудовании и одежде людей. Степень риска зависит от типа загрязнения и продукта, подверженного загрязнению.

К наиболее опасным загрязняющим веществам относятся sensibilizing вещества, биологические препараты, содержащие живые микроорганизмы, некоторые гормоны, цитотоксины и другие сильнодействующие вещества. Особенно опасно загрязнение инъекционных препаратов, а также препаратов, предназначенных для приема в больших дозах и/или в течение продолжительного времени.

5.19 Для предотвращения перекрестного загрязнения следует предусмотреть необходимые технические и организационные меры, например:

- а) производство в выделенных зонах (обязательное для таких продуктов как пенициллин, живые вакцины, бактериальные препараты из живых микроорганизмов и некоторые другие биологические лекарственные средства) или разделение циклов производства во времени с соответствующей уборкой помещения и оборудования между циклами;
- б) организация воздушных шлюзов и вытяжных устройств;
- в) сведение к минимуму риска загрязнения, вызываемого рециркуляцией или повторным поступлением необработанного или недостаточно обработанного воздуха;
- г) хранение защитной (специальной) одежды в пределах зон производства продукции с высоким риском перекрестного загрязнения;
- д) использование высокоэффективных методов очистки и обработки с целью исключения недостаточной очистки, часто являющейся причиной перекрестного загрязнения;
- е) использование «закрытых систем» производства;
- ж) контроль наличия остатков предыдущего продукта или моющих средств и маркировка оборудования с указанием статуса чистоты.

5.20 Следует периодически проверять эффективность мер по предотвращению перекрестного загрязнения в соответствии с утвержденными инструкциями.

Рассмотрим некоторые примеры перекрестных загрязнений и методы борьбы с ними.

Вытяжная вентиляция

Правильная организация вытяжной вентиляции (местных отсосов или систем аспирации) имеет критическое значение. Организация вытяжки различается для *открытых* и *закрытых* процессов. Особенно чувствительными являются открытые процессы.

Вытяжная вентиляция должна удалять загрязнения за пределы здания или осаждать их на вытяжные фильтры, а не подавать загрязнения в другие части помещения или «втягивать» загрязнения со всего помещения в рабочую зону.

Для многих операций вытяжная вентиляция играет критическую роль. Например, для исключения попадания загрязнений в материал при взвешивании могут создаваться воздушные завесы с помощью однонаправленного (ламинарного) потока воздуха. Вытяжная вентиляция должна предусматриваться для открытых процессов, например, при проведении операций смешивания порошков, измельчения, просеивания и пр.

Неправильные решения по вентиляции широко распространены.

Пример из практики

При посещении предприятия, выпускающего фильтры для крови по «нанотехнологиям», нам был задан вопрос: как избавиться от загрязнений продукции? На готовых фильтрах есть посторонние включения. Вроде бы все сделано правильно, помещение выполнено почти чистым, люди передеваются в постиранную одежду, работает отдел

контроля качества, все шкафы заполнены документацией. Приглашенный консультант провел «анализ рисков» и рекомендовал установить зонт — местную вытяжку над каждым рабочим местом по сборке фильтров. В результате загрязнений в продукции стало еще больше.

В чем дело?

А дело оказалось вот в чем: вытяжку нужно ставить там, где выделяются загрязнения, чтобы не допустить их распространения в окружающую среду, в помещение и на другое оборудование. Если делать вытяжку над чистым рабочим местом, где выделения загрязнений нет, то она будет втягивать загрязнения из всего помещения, доставляя их по пути на чистое рабочее место, которое расположено между помещением и местным отсосом (вытяжкой). Это и произошло на предприятии-изготовителе в высшей степени ответственной продукции — фильтров для крови.

Нами был дан совет:

1. Убрать вытяжки;
2. Установить над каждым рабочим местом зонт, но *не вытягивающий* воздух, а *подающий чистый воздух через фильтр* в рабочую зону.

Это решение очевидно до примитивности и требует лишь внимательной работы самого предприятия. Никаких специальных знаний здесь не нужно.

Вытяжка из оборудования должна быть выполнена так, чтобы исключить накапливание осевшего продукта и перекрестные загрязнения. Это — непростой и неочевидный вопрос.

Встречаются рекомендации организовывать примыкание воздуховодов к оборудованию горизонтальными участками, чтобы осевшие на их стенках частицы продукта не упали вниз. Это неверный и опасный подход. Частицы могут накапливаться, разлагаться и попадать назад в оборудование обратным потоком воздуха при переходных процессах (включение/выключение вентиляции), приводя к перекрестным загрязнениям.

Распространение частиц и осаждение их на поверхностях зависят от многих факторов: размеров и веса частиц, скорости движения воздуха, объема и конструкции оборудования. Упрощенный подход может увести в сторону.

Правильное решение — установка вытяжных фильтров. Важно выполнять обработку оборудования, а при переходе с продукта на продукт менять фильтр.

Применяются также гибкие воздуховоды типа «хобот слона», которые удерживают пыль значительно лучше, чем гладкие воздуховоды, могут легко демонтироваться, меняться и очищаться.

Фильтры

Вытяжной фильтр устанавливается в зоне соединения воздуховода с оборудованием. Широко распространено вертикальное соединение, например, в сушилках псевдоожиженного слоя. Предусмат-

ривается встряхивание фильтра, ручное или автоматическое, в течение процесса и по его окончании.

Вытяжные фильтры должны удерживать пыль, не допуская ее распространения в другие места. Фильтры следует своевременно заменять. Их замена должна выполняться аккуратно, не допуская выделения загрязнений в окружающую среду.

При производстве высокоэффективных, сенсibiliзирующих и других аналогичных видов продукции должны использоваться только индивидуальные фильтры. Каждый такой фильтр следует маркировать, его использование и утилизацию следует оформлять документально.

Подача воздуха в оборудование выполняется через HEPA-фильтр.

Организация выделенных и чистых зон

При работе с опасными веществами организуются выделенные зоны с пониженным давлением воздуха, препятствующие распространению загрязнений за пределы рабочего помещения.

Эффективным средством является применение **закрытых** схем и **изоляторов**. Правильная комбинация **перепадов давления** воздуха также позволяет разделять зоны, не допуская перекрестных загрязнений и обеспечивая чистоту продукции.

Ответственные операции в производстве стерильных лекарственных средств должны выполняться в **чистых помещениях** [1]. Практикой подтверждена эффективность применения чистых помещений и в производстве нестерильной продукции.

Таблеточные прессы

Таблеточные прессы (таблетпрессы), если они не выполнены в виде изоляторов, должны размещаться в отдельных помещениях или зонах, чтобы исключить перепутывание продукции и перекрестные загрязнения. Они должны быть снабжены эффективными вытяжками. Примеры решения показаны в главе 3 для производства активных фармацевтических субстанций.

Жидкости

Для ряда процессов, например, гранулирования и обволакивания рекомендуется использовать только свежеприготовленные растворы индивидуально для каждой серии.

При приготовлении растворов для разных серий и их хранении в течение длительного времени возникает риск химического и микробного загрязнения.

Загрязнения от оборудования

Следует организовать техническое обслуживание, в т. ч. осмотры поверхностей оборудования на предмет наличия трещин, изломов, износа. Нужно исключить попадание обломков пуансонов таблеточных прессов, выделений от оборудования, смазочных материалов и пр. в продукцию. Должны быть предусмотрены меры, предотвращающие попадание в продукцию частиц металла, стекла, дерева и пр.

4.8 Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция

Отклоненная материалы и продукция

Отклоненные материалы и продукция должны иметь четкую маркировку и храниться отдельно в зонах с ограниченным доступом. Они подлежат возврату поставщику, переработке (если это допустимо) или уничтожению с документальным оформлением.

При отклонении уполномоченным лицом серии продукции она возвращается в переработку или утилизируется.

Под ***переработкой (reprocessing)*** понимается повторная обработка серии или части серии продукции, не соответствующей заданным требованиям, начиная с определенной стадии производства, для получения продукции требуемого качества после проведения одной или нескольких дополнительных операций. Отделом контроля качества могут быть установлены дополнительные требования по контролю переработанной продукции.

Переработка отклоненной продукции допускается в исключительных случаях при условии отсутствия ухудшения качества готовой продукции и выполнения всех требований спецификаций. Переработку осуществляют в соответствии с утвержденными инструкциями после оценки возможного риска с последующим документальным оформлением. Если показатели продукции настолько не соответствуют требованиям спецификации, что ее переработка недопустима, вся серия подлежит уничтожению, требования к которому должны быть установлены специальной инструкцией.

Повторное использование

Если серия продукции удовлетворяет требованиям, то она (или ее часть) может быть включена в другую серию продукции на определенной стадии производства, т. е. использована повторно. Порядок повторного использования (***recovery***) и получения на это разрешения должен быть установлен специальной инструкцией. Повторное использование продукции допускается только после оценки возможного риска (в т. ч. его влияния на срок годности серии) по утвержденной инструкции с документальным оформлением.

Возвращенная продукция

Возвращенная продукция, над которой был утрачен контроль со стороны производителя, подлежит уничтожению, если не подтверждено соответствие ее качества установленным требованиям. Решение о повторной продаже, перемаркировке или повторном использовании может быть принято только после специального анализа, проведенного отделом контроля качества в соответствии с письменной инструкцией.

Следует учитывать характер продукции, ее предысторию и состояние, соблюдение условий хранения и время, прошедшее с момента выпуска. При любых сомнениях в отношении качества продукции не допускается ее повторное использование или повторный выпуск, но возможна ее химическая переработка с целью регенерации активных ингредиентов. Все выполняемые действия должны быть оформлены документально.

4.9 Работа по контрактам

Правила GMP допускают работу по контрактам (раздел 7 Части I ГОСТ 52249–2009). Работа по контракту или договору — естественное следствие развития разделения труда и специализации производств. Она особенно актуальна для небольших предприятий, когда отдельные этапы процесса целесообразно передать на субподряд (выполнение сторонней организацией), не вкладывая средства в создание дорогостоящих и мало загруженных работой подразделений. Примерами могут служить проведение анализов и радиационная стерилизация.

Следует иметь в виду, что схема работы по контракту должна быть прозрачной и легко проверяемой. В главе 19 книги приведен пример слишком сложной схемы работы по контракту, когда ряд основных операций был передан разным организациям. Инспекция справедливо сочла эту схему неприемлемой.

Производитель лекарственного средства несет ответственность за его качество, в том числе за работу всех соисполнителей. Эта ответственность не должна носить декларативный характер, она должна быть ясной и доказуемой. Контрактом должна быть определена ответственность сторон (заказчика и исполнителя) за выполняемые ими работы, производство и контроль продукции.

В контракте должно быть указано, каким образом уполномоченное лицо, ответственное за выпуск серии продукции, может убедиться в том, что каждая серия продукции была изготовлена и прошла контроль в соответствии с установленными требованиями.

Протоколы производства, анализов и реализации продукции, а также соответствующие контрольные образцы должны храниться у

заказчика. Перечень документов, относящихся к оценке качества продукции и связанных с рекламациями или возникновением сомнений в качестве продукции, должен быть определен заказчиком в инструкциях по отклонению (отзыву) продукции.

Контрактом должно быть предусмотрено право заказчика на посещение производства исполнителя. При заключении контракта на проведение анализов возможно инспектирование исполнителя надзорными органами.

4.10 Выпуск по параметрам

В отдельных случаях допускается **выпуск** серии **по параметрам** технологического процесса до завершения испытаний на стерильность (приложение 17 правил GMP – ГОСТ Р 52249–2009).

На основе результатов контроля серии продукции и проверки документации уполномоченное лицо принимает решение о выпуске серии в реализацию или ее отклонении, дав необходимое обоснование.

Выпуск по параметрам особенно важен для производства препаратов на основе короткоживущих изотопов, с периодом полураспада, измеряемым часами. В этом случае срок годности препарата во много раз меньше времени проведения испытаний на стерильность. Препарат вводится до завершения испытаний на стерильность, но испытания проводятся для подтверждения стерильности или выявления отклонений от нормы.

Выпуск по параметрам используется и при крупносерийном производстве инфузионных растворов. Современные стерилизаторы позволяют гарантировать стерильность. Правильная разработка процесса стерилизации и непрерывный двойной контроль температуры в критических точках стерилизатора гарантируют стерильность продукции. Выпуск по параметрам процесса стерилизации до получения результатов контроля стерильности (14 дней и более) резко сокращает потребность в площадях для карантинного хранения готовой продукции.

Выпуск по параметрам допускается для хорошо работающих производств, подтвердивших качество своей продукции и соответствие производства требованиям GMP. В частности, следует показать стабильность и эффективность процесса стерилизации, контролировать бионагрузку перед стерилизацией, исключить возможность перепутывания продукции, прошедшей и не прошедшей стерилизацию и т. д.

Подробнее выпуск по параметрам рассмотрен в книге [10].

Глава 5

ДОКУМЕНТАЦИЯ

5.1 Назначение документации

Документация выполняет две главные функции:

- 1) Устанавливает *требования* ко всему, что используется или выполняется при производстве и контроле;
- 2) Отражает *фактическое выполнение* работы.

В первом случае документация *указывает*, что, как, когда и кто должен делать, какие требования предъявляются к материалам и продукции, методам контроля и т. д. Это — регламентирующая документация. Она охватывает всю производственную цепь, должна быть правильной и соответствовать передовому уровню технологии.

На предприятии все должно быть под контролем. Этот принцип определяет состав и степень детализации документации, включая:

- получение и контроль материалов;
- аттестацию (испытания) процессов и оборудования;
- выполнение технологических процессов;
- порядок эксплуатации помещений и оборудования;
- внутрипроизводственный контроль;
- контроль готовой продукции;
- анализ отклонений от спецификаций;
- анализ рекламаций;
- ежегодный анализ качества продукции;
- обучение персонала и пр.

Во втором случае документация *констатирует*, что, как, когда и кто сделал и какие получены результаты.

«То, что не записано, то не сделано» — это фундаментальный принцип контроля исполнения. Из этого принципа исходят надзорные органы всех стран при проверке предприятий.

Четкая документация дает основу для стандартного производства продукции с неизменными свойствами, позволяет проследить историю изготовления серии продукции и выявить причины отклонений. Это, в свою очередь, дает возможность внести исправления в процесс и предотвратить отклонения в будущем.

Работа в строгом соответствии с документацией позволяет исключить ошибки, возможные при устном общении из-за неправильного толкования слов, неполной или забытой информации. Она позволяет замкнуть круг ответственности и найти виновного.

Организационно-технологическая документация разрабатывается на основе стандартов и правил, фармакопейных статей, регистрационных документов, промышленных регламентов, данных заводов-изготовителей оборудования, апробированных методов, подтвержденных собственным или заимствованным опытом работы.

5.2 Сплошное документирование – основной принцип GMP

«Самые бледные чернила лучше самой совершенной памяти» – эта китайская мудрость отражает суть подхода GMP к организации производства, когда все предусмотрено документами и нет места произвольным действиям.

Обязательными требованиями к производству лекарственных средств являются:

- **идентичное, стандартное** выполнение всех операций;
- **прослеживаемость** процесса производства каждой серии продукции;
- **полное соответствие** всех этапов производства, исходных и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции **заданным требованиям**.

С этой целью в основу GMP заложены следующие простые правила:

- любое действие должно выполняться в соответствии с **утвержденным документом (инструкцией)**;
- отклонение от инструкции **не допускается**;
- **ничего нельзя** делать по **собственному разумению** или **полагаясь на память**;
- не допускается следование **устным распоряжениям**, все должно оформляться **документально** и доводиться до исполнителей **в установленном порядке**;
- **выполнение** любого действия следует оформлять документально, будь то выпуск серии продукции, проведение уборки помещений или любое другое событие.

Эта цель достигается путем разработки **организационно-технологической документации** и четкого исполнения ее требований.

Любая деятельность, связанная с повышенной ответственностью или обеспечением безопасности, регламентируется инструкциями и правилами. За их выполнением устанавливается контроль (иногда двойной, независимыми органами или лицами). При отклонении от инструкции виновный привлекается к ответственности, не дожидаясь опасного события или ущерба, который может наступить по причине нарушения инструкции.

При организации работы по документации необходимо:

- **создать** систему документации;
- **убедиться**, что она работоспособна и соответствует действительности;
- **обучить персонал**, который должен знать последнюю, действующую версию документации и следовать ей;
- **контролировать** выполнение работы строго по документации;
- ввести и реализовать систему **ответственности** за отклонение от требований документации.

5.3 Требования к документации

5.3.1 Общие положения

К документации предъявляются следующие общие требования:

- **исчерпывающий характер**, т. е. охват всех выполняемых операций, требований к материалам, продукции, методам испытаний и пр.;
- ясно сформулированные **наименование и назначение**;
- отсутствие **лишней** информации, необоснованного дублирования и повторов;
- **четкое изложение** текста без неопределенности и двусмысленности;
- **логичная** структура и системное изложение;
- **нумерация** (кодирование, рубрикация) согласно установленному на предприятии порядку;
- оформление, утверждение, рассылка, внесение изменений и хранение в установленном порядке.

Документация должна быть изложена, по возможности, **кратко и простым языком**. Надо помнить, что сложные и запутанные документы пишут люди, которые сами не понимают сути дела.

Не должно быть **неясных мест и белых пятен**. Если они есть, то именно в этом месте следует ожидать сюрпризов.

Любой документ, любая запись должны иметь дату и подпись. Если в день составляются несколько версий документов, то их нужно нумеровать в хронологической последовательности или указывать время (часы, минуты) подготовки данной версии. Это предельно простой и единственно возможный способ избежать путаницы в документах. Это та азбука, не освоив которую, двигаться дальше нельзя.

Кодирование (обозначение) документов

Документы должны иметь обозначение (код). Система обозначений определяется самим предприятием. Порядок кодирования должен быть оформлен отдельной инструкцией.

5.3.2 Язык документа

Русский технический и организационно-распорядительный документ всегда отличался ясностью и точностью формулировок. Это характерно для русского делового языка вообще и является его достоинством.

Это предельно понятное требование, выработанное веками: то, что написано в документе, должно однозначно восприниматься всеми, как автором, так и читателями документа, без двойного толкования.

Еще раз подчеркнем, что ясность - достоинство русского языка и фактор нашей деловой культуры. Этому не понимают приткые господа, не знающие ни языка, ни дела, и не имеющие элементарного представления о том, что для того, чтобы судить о каком-либо предмете, надо этот предмет знать. Из-за них ясный и четкий деловой русский язык засорен новообразованиями типа СОПов, менеджмента, мастер-файлов, валидации, верификации, квалификации и пр.

Практически все нормативные документы по GMP переводятся на русский язык с английского.

А каково качество самих английских текстов?

Классик GMP Джон Шарп прямо пишет, что в таблице «Примеры операций, выполняемых в зонах различных типов» (GMP ЕС, приложение 1, п.17) есть упорно насаждаемая бессмыслица [53]. В зоне А должно выполняться «*Filling of products, when unusually at risk*» (дословный перевод: наполнение продуктов, когда состояние риска необычно»). Инспектор Великобритании и издатель первых правил GMP Джон Шарп этого не понимает и сомневается, что кто-то из обитателей Земли ее понимает вообще. Слова «*when unusually at risk*» — полная бессмыслица на английском языке, которую можно трактовать как угодно.

Эта неразбериха, а точнее брак в подготовке нормативных документов, порождает глубокомысленные дискуссии при переводах на другие языки, которые еще больше запутывают дело.

Мы после анализа смысла этой фразы и консультаций с зарубежными коллегами дали перевод, соответствующий реальному смыслу этой фразы и ее пониманию в Европе: «Наполнение продуктом, когда его нельзя подвергать риску загрязнения».

Как видим, в английском тексте не могут разобраться не только иностранцы, но и сами англичане. А это не простой текст, это нормативный документ, т.е. руководство к действию.

В чем причина?

Английский язык изначально более лиричен и менее строг, чем русский. Для него называть одно и то же разными словами — норма, что в русском техническом языке совершенно недопустимо, если не оговорено особо, что данные слова являются синонимами.

В классическом английском считалось плохим тоном дважды употреблять одно и то же слово в одном фрагменте текста. В какой-то мере это характерно и для других языков, но в английском эта традиция очень сильна и выработалась веками. Для художественной литературы это понятно. Но то, что хорошо для художественной литературы, может оказаться неприемлемым для деловых и технических текстов.

По мере роста объема делового документооборота это свойство стало помехой, на что обратил внимание Джордж Оруэлл в своем труде *«Политика и английский язык»* в 1946 г. Он писал, что *современный английский язык, особенно письменный английский, полон плохих качеств, от которых при желании можно избавиться.*

Задача избавления от громоздких и запутанных формулировок стала настолько острой, что президент США в 1988 г. подписал меморандум, согласно которому все федеральные документы к 2002 г. должны были быть написаны ясным языком [30].

FDA приняла план действий по упрощению делового языка и организовала обучение своих сотрудников. В результате документы и интернет-страницы FDA стали ясными и легко читаемыми.

К сожалению, основная терминология по GMP сложилась до этого времени и попытки навести в ней порядок только начались. Кроме того, упорядочение делового языка не коснулось Европы. Искусственные усложнения остались в документах по GMP ЕС, ВОЗ и PIC.

Дело усугубляется еще и следующим, о чем мало кто задумывается. В Европейском Союзе *нет профессионального редактирования* правил GMP и других аналогичных документов. Целые разделы могут готовиться французами или представителями других наций, не являющихся носителями английского языка. При отсутствии профессионального редактирования получают нормы, в которых не могут разобраться сами англичане.

Автор подробно остановился на этом, учитывая рост числа переводов на русский язык и последствия этих переводов.

Документ должен быть написан ясно, грамотно, недвусмысленным литературным языком, без жаргона. На производстве чистота нужна не только в помещениях и оборудовании.

Чистым должен быть и язык документов.

5.3.3 Стиль документа

Документ должен быть правильным не только по содержанию. Он должен быть *удобным для восприятия*. В последние десятилетия широкое распространение получила наука эргономика. Она учит, как организовать рабочее место, построить оборудование и пульт управления, чтобы оператор, водитель автомобиля или пилот рабо-

тали легко, без напряжения и концентрировали внимание на главном.

То же самое относится и к стилю документов. Документ должен доносить свой смысл до читателя без ненужного напряжения и разгадывания ребусов, быть простым, ясным и прозрачным. Написать такой документ непросто, но можно и нужно, если приложить труд и старание.

Исходя из опыта работы и рекомендаций [30], можно дать следующие советы в отношении стиля документов.

Избегайте длинных фраз

Следует избегать длинных фраз, в которых содержатся сразу несколько мыслей, пусть разделенных запятыми. Человек читает предложение, независимо от его размеров, как единое целое, а каждый отдельный пункт нужно осмыслить, сделав паузу. Значительно удобнее такое предложение разделить на несколько или использовать перечисление после двоеточия, начиная каждый пункт с новой строки.

Язык и стиль документа, обороты речи должны быть стандартными. Нельзя называть одно и то же разными словами. Один и тот же предмет, изложенный иначе, может быть воспринят как другой предмет. Этого допускать нельзя. Человек должен понять кратчайшим путем то, что написано в тексте, а не пробираться сквозь чащу словесных построений и вывертов. Текст нужно понять, запомнить, что нужно, и четко следовать ему в работе.

Нумерация и выделения

Для разделения разных предметов и удобства ссылок следует применять нумерацию цифрами или буквами. Если применяются буквы, то лучше использовать латинские буквы. С документацией может знакомиться иностранный специалист, она может переводиться на другой язык, в алфавите которого нет кириллицы.

Для разграничения разных мыслей полезно использовать отступы и пробелы, а для подчеркивания наиболее важных — выделение жирным шрифтом или курсивом.

Последовательность изложения

В инструкциях и методиках последовательность действий должна соответствовать реальной хронологии их выполнения. Казалось бы, это очевидное требование. Но встречаются трудности и путаница там, где требуется документальное оформление действия. Такие записи могут делаться несколько раз по ходу выполнения инструкции. Сводить их к одному пункту: «Оформить надлежащим образом» нельзя. Нужно указать, что конкретно записывать после выполнения какого-либо пункта инструкции.

Точность и ясность

Нужно избегать выражений типа «достаточное количество» или «соответствующая методика». Следует указать цифрой массу или объем, например, 1 мл, или методику с указанием наименования.

Логическая завершенность

Документ должен иметь логическое завершение действий во взаимосвязи с другими инструкциями. Например, в инструкции по контролю перепадов давления между помещениями недостаточно написать, между какими помещениями контролируется давление, каким оно должно быть и куда записываются результаты. Если давление выходит за допустимые пределы (пределы предупреждения), то должно быть указано, кого и как следует поставить в известность для приведения перепада давления в норму или какие предпринять действия.

Указывающий стиль

Инструкции и другие регламентирующие документы должны излагаться в императивном, указывающем стиле.

5.4 Порядок разработки документов

5.4.1 Последовательность работы

На самом первом этапе создается структура системы документации и перечни документов по различным разделам (спецификации, инструкции, методики и пр.).

Затем определяется наименование каждого документа и его содержание, далее готовится первая редакция документа. Ее пишет один человек, либо, если документ большой, отдельные разделы могут писать разные люди (каждый — свой раздел).

Кто должен писать документ?

Лучший автор — это технолог, возможно, непосредственный исполнитель, инженер или сотрудник ОТК. Специалисты по стандартизации или по GMP в лучшем случае могут координировать работу по подготовке документации, проверять исполнение, но писать они могут только то, что знают сами и чем владеют на практике.

Многие люди не любят писать и всячески избегают этой работы. Подготовка письменных материалов требует квалификации и старания. Эта работа, а также устные выступления без текста на бумаге относятся, по мнению автора, к самым трудным видам деятельности.

Тем не менее, писать документы нужно, и лучший автор – тот, кто данный предмет знает.

Нужно установить *срок подготовки* документа, жесткий, но реальный. Растянутые сроки не нужны. Для средней инструкции требуется два-три дня, максимум неделя. Если на эту работу дать три месяца, то исполнитель отложит ее в долгий ящик, а то и вовсе забудет про нее.

После подготовки *первой редакции* автору документа следует самому выполнить работу по нему и внести исправления. Затем его нужно дать нескольким лицам для внимательного прочтения и практической работы, в том числе операторам, для которых документ предназначен. На этом этапе проверяется, правильно ли понимают другие лица то, что написал автор.

После этого готовится *вторая редакция* документа для представления руководству и специалистам для окончательного редактирования.

Документ с грубыми просчетами нужно вернуть на доработку. Утверждать плохой документ нельзя. Это приведет к формализму и потере смысла. Четкая работа по неправильному документу нанесет большой вред.

Практическая проверка документа – исключительно важный этап. Она выявляет ошибки и недочеты и показывает, понимает ли исполнитель документ и будет ли работать по нему. Если не понимает или не воспринимает, то документ нужно переделать и не останавливаться до тех пор, пока он не станет полезным и необходимым рабочим инструментом.

Формализм – самый страшный враг GMP и любого дела вообще. Не случайно инспекторы в первую очередь обращают внимание на систему документации предприятия, владение ею персоналом и реальную работу по ней.

5.4.2 Порядок разработки, согласования и утверждения

Этот порядок дан в ГОСТ Р 52550–2006:

Инструкция разрабатывается компетентным сотрудником. Данный сотрудник может входить или не входить в перечень лиц, на которых будет распространяться инструкция.

Разработка инструкции ведется в следующем порядке:

- получение номера разрабатываемой инструкции в отделе, контролирующем ведение документации;
- разработка проекта инструкции;
- обсуждение инструкции и работа в соответствии с ней в опытно-поисковом порядке с участием тех, кто будет по ней работать; при этом особое внимание следует уделять полноте инструкции и ясности ее изложения;
- доработка инструкции с учетом предложений и замечаний;
- повторное обсуждение инструкции (при необходимости);

- - проверка необходимости изменения других документов в случае утверждения данной инструкции (при внесении изменений в инструкцию – проверка необходимости изменений других разделов данной инструкции или других документов);
- - согласование инструкции с соответствующими службами (отделами), в том числе службой контроля качества и подразделением, ответственным за ведение документации;
- - утверждение инструкции;
- - помещение инструкции в электронную базу данных предприятия (если это предусмотрено);
- - изготовление необходимого числа копий инструкции с указанием номера копии инструкции и постановка их на учет;
- - обучение персонала сразу же после утверждения инструкции.

5.4.3 Правила разработки документов

Практикой выработан ряд простых правил, которые дают ориентир при разработке документации:

Правило 1

Документ должен быть полезным, нужным, составленным для работы, а не для показа кому-либо.

Правило 2

Понимать самому, что и зачем пишется. Документ должен быть понятен всем, в том числе его автору. Иначе он бесполезен, более того – вреден, поскольку создает иллюзию дела вместо самого дела.

Правило 3

Излагать ясно, кратко, без повторов, непонятных слов и украшательств. Цель документа – донести информацию однозначно, в простой форме так, чтобы человек ее понял, и можно было проверить исполнение.

В этом отличие документа от художественного произведения, где могут доминировать гирлянды слов и предложений, цель которого не передача смысла, а создание художественного образа и формирование эмоций.

Правило 4

Документ должен иметь простое наименование, недвусмысленно отражающее его содержание.

Правило 5

Документ должен восприниматься однозначно и не содержать двусмысленностей. Исполнитель не должен додумывать содержание документа. Это может увести далеко в сторону от того, что имел в виду автор документа.

Правило 6

По возможности следует привести практические примеры.

Правило 7

Наконец, нужно понимать, как работает написанный текст, и апробировать его на практике с разными исполнителями.

5.5 Основные виды документов

Правила GMP (ГОСТ Р 52249—2009 [1]) устанавливают следующие основные виды документов:

- **спецификация** (specification): Документ, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств;

- **промышленный регламент, технологическая инструкция и инструкция по упаковке** (manufacturing formulae, processing and packaging instruction): Документы, определяющие все используемые исходные материалы и операции по производству и упаковке продукции;

- **инструкция, методика, процедура** (procedure, standard operation procedure): Документ, содержащий указания по выполнению отдельных видов операций; например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации и техническому обслуживанию оборудования.

- **протокол на серию** (record): Документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, в т. ч. разрешение на ее реализацию и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

Данные о проведении основных технологических операций, исполнителях и пр. могут оформляться в виде маршрутных карт.

- **учтенные копии**: Копии документов, находящиеся на учете в подразделении, контролирующем ведение документации, и в которые вносятся любые изменения для поддержания их соответствия оригиналу.

В 2010 г. в раздел в «Документация» правил GMP ЕС внесен ряд изменений:

1. Установлены следующие виды документов:

- «Информация о предприятии» (*Site Master File*);

- регламентирующие документы (спецификации, промышленный регламент, технологические инструкции, инструкции по упаковке и контролю, инструкции и методики, технические соглашения);

- отчетные документы (протоколы серий, протоколы испытаний, сертификаты проведения анализа и пр.).

2. Документ «Информация о предприятии» используется на практике давно. Введение его в GMP является констатацией этого факта. Приведены требования к «Информации о предприятии». Перевод этого документа дан в приложении I к книге.

3. Введены термины:

- техническое соглашение (*Technical Agreements*): соглашение между заказчиком и сторонним исполнителем;
- сертификат проведения анализа (*Certificates of Analysis*): документ, содержащий результаты анализа проб продукции или материалов и оценку их соответствия спецификации.

4. Указано на возможность ведения документации в электронной форме. При этом следует определить, что является первичными данными. Как минимум, все данные, по которым принимается решение о качестве, должны рассматриваться как первичные.

5. По аналогии с cGMP США введено понятие «*Master Documents*» (оригинал, шаблон) и «*Working Documents*» (рабочие или исполнительные документы, заполняемые шаблоны или формы). На русском языке смысл этих терминов состоит в следующем:

- до начала работы исполнитель берет форму, т. е. документ, в котором указаны все операции в последовательности выполнения, параметры с пределами их изменения и пр.;
- в процессе работы форма заполняется, отмечается фактическое выполнение операций, значения параметров и пр.);
- заполненная форма входит в состав протокола серии.

6. Даны указания по хранению документов:

- место хранения документов должно быть четко определено, обеспечены сохранность и целостность документов;
- протоколы серий должны храниться в течение срока годности плюс один год или не менее чем в течение пяти лет после выпуска серии уполномоченным лицом (выбирается наибольший срок); для лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований, протоколы серий должны храниться не менее чем в течение пяти лет после последнего клинического исследования, в котором использовался препарат, входящий в серию; для отдельных видов препаратов могут быть указаны другие требования.

Деятельность предприятия также регламентируется **организационно-распорядительными документами**, в которых фиксируются решения административных вопросов, а также вопросов управления и взаимодействия с другими предприятиями и организациями.

Требования к **организационно-технологическим документам** при производстве лекарственных средств установлены в ГОСТ Р 52550—2006 [3]. Виды организационно-технологической документации и их назначение показаны в таблице 5.1.

Таблица 5.1

Виды организационно-технологических документов по GMP

	Наименование документа	Назначение
1	Информация о предприятии, регистрационное досье, лицензия на производство и пр.	Общая документация предприятия
2	Спецификация	Документ, содержащий требования к материалам или продукции
3	Промышленный регламент, технологическая инструкция, инструкция по упаковке	Документы, устанавливающие требования к процессам производства конкретной продукции
4	Инструкция (методика)	Документ, устанавливающий требования, общие для производств различных видов продукции
5	Протокол на серию	Документ, отражающий фактические данные о производстве конкретной серии продукции
6	Внутрипроизводственная этикетка	Документ, идентифицирующий материалы или продукцию, содержащий указание их статуса в производстве

На предприятии также должны использоваться методики аттестации критического оборудования и процессов, протоколы аттестации, документы о проведении аудитов (самоинспекций), должностные инструкции и пр.

5.6 Информация о предприятии

Содержание информации о предприятии регламентируется ГОСТ Р 52537–2006 [2].

В «Информации о предприятии» приводятся следующие данные:

- наименование и адрес предприятия;
- номенклатура выпускаемой продукции (если допустимо);
- данные о численном составе (если допустимо);
- организационная структура предприятия;
- ответственность руководителей службы контроля качества;
- перечень основных стандартов, на которых основана система обеспечения качества;
- систематизированный перечень документов, по которым ведется работа предприятия, подразделений и отдельных исполнителей, проводятся аттестация и испытания оборудования, ведется обучение персонала и пр.; при большом количестве документов могут приводиться виды (наименования групп) документов.

Приложениями к «Информации о предприятии» могут быть:

- политика предприятия в области качества (необязательный документ);

- сводный перечень всех документов на предприятии (инструкции, методики, приказы и пр.) с системой кодирования документов (при необходимости).

Конкретное содержание «Информации о предприятии» определяется самим предприятием.

«Информация о предприятии» должна быть, по возможности, краткой и написанной в ясной форме. Данный документ должен быть полезным для сотрудников и руководителей предприятия и использоваться в практической деятельности.

«Информация о предприятии» должна быть открытым документом, доступным для пользования (за исключением данных для служебного пользования).

«Информация о предприятии» - краткий документ, объемом не более 20 с. Подробности могут даваться в приложениях.

Новый раздел III правил GMP ЕС содержит более подробные требования к «Информации о предприятии» (приложение I к книге).

Организационная структура предприятия

«Информация о предприятии» должна включать организационную структуру, которая дает возможность каждому понять схему управления, взаимосвязи, подчиненность и свое место в ней.

Организационная структура предприятия по ГОСТ Р 52550—2006 имеет несколько уровней:

- руководитель предприятия;
- заместители руководителя (главный инженер, заместители по производству, качеству, коммерческой работе, капитальному строительству, общим вопросам, развитию и др.);
- начальники подразделений (цехов, отделов, лабораторий, служб и др.), заведующие складами и главные специалисты (главный технолог, главный механик и пр.);
- структурные единицы подразделений (отделы, бюро и пр.);
- исполнители.

Организационная структура должна отражать взаимосвязи между различными уровнями управления и подразделениями предприятия. Следует определить, кто выполняет функции уполномоченного лица.

Руководитель предприятия, его заместители, руководители подразделений, структурные единицы и исполнители должны иметь определенные функции (обязанности) и ответственность, которые излагаются в должностных инструкциях, контрактах или других документах.

Не допускается дублирование ответственности.

Для подразделений и структурных единиц должны быть разработаны положения, в которых определены структура, задачи, функции, права, взаимоотношения с другими подразделениями и ответственность. Организационная структура и должностные инструкции определяют подчиненность подразделений и работников.

5.7 Спецификации

Спецификации составляются для следующих материалов и продукции:

- исходных, вспомогательных и упаковочных материалов;
- промежуточного продукта (при его наличии);
- готовой продукции.

В спецификации указываются:

- наименование материала (продукции) со ссылкой на внутренний код предприятия (при необходимости);
- ссылка на фармакопейную статью или другой документ;
- основные характеристики материала (продукции);
- порядок отбора проб и проведения испытаний (ссылки на методику испытания);
- условия хранения и меры предосторожности (ссылки на инструкцию);
- срок годности (хранения) и периодичность повторных испытаний;
- другие данные.

Пример формы спецификации на материалы

Наименование фирмы	Спецификация	Номер	Стр. __ из __
	Подразделение: Отдел контроля качества	Дата введения	Номер редакции __
Наименование инструкции/методики			
Наименование		Материалы	
ТУ, ГОСТ, ФС			
Поставщики		Перечень поставщиков (или приложение с перечнем)	
Упаковка и условия хранения		Например, плотно закрытый контейнер, комнатная температура	
Метод отбора проб			
Наименование показателя	Результат	Метод оценки показателя	
Внешний вид	Например: белый кристаллический порошок или белые плоские кристаллы	Ссылка на методику	
Состав (формула)			
Содержание	Не менее ___ % и не более ___ % по отношению к сухому веществу	Ссылка на методику	
Определение количественных характеристик		Ссылка на методику	
Разработал Ф.И.О., подпись, дата		Согласовал Ф.И.О., подпись, дата	
		Утвердил Ф.И.О., подпись, дата	

**Пример формы спецификации
на промежуточную и готовую продукцию**

Наименование предприятия	Спецификация	Номер	Стр. ____ из ____ стр.
	Подразделение: Отдел контроля качества	Дата введения	Версия
Наименование таблетки, 50 мг (пример)			
№ п/п	Параметры	Нормы по ФС (ТУ и т. д.)	Ссылка на методику
1	Описание		
2	Состав		
3	Вес		
4	Подлинность		
5	Растворимость		
6	<i>pH</i>		
7	Посторонние примеси		
8	Микробиологическая чистота		
9	Упаковка		
10	Маркировка		
11	Хранение		
12	Срок годности		
Штриховой код			
Отбор проб			
Разработал Ф.И.О., подпись, дата		Согласовал Ф.И.О., подпись, дата	
		Утвердил Ф.И.О., подпись, дата	

К спецификации на материалы должен прилагаться перечень поставщиков и производителей материалов.

5.8 Промышленные регламенты, технологические инструкции и инструкции по упаковке

Промышленный регламент охватывает все аспекты технологического процесса, требования к качеству сырья, внутрипроизводственному контролю, контролю качества, безопасности труда, утилизации отходов и пр. Наряду с этим термином используется термин «технологический регламент».

Эти документы предназначены для серийного производства и содержат описание технологического процесса с указанием стадий, выполняемых операций, оборудования, материалов, методов контроля и пр. Могут разрабатываться лабораторные, опытно-промышленные и пусковые регламенты.

Для каждого размера серии продукции разрабатывается промышленный или иной регламент с технологическими инструкциями, в том числе по фасовке и упаковке, утвержденными в установленном порядке.

5.9 Инструкции и методики

Инструкции и методики охватывают все сферы производства и контроля качества и регламентируют действия, не относящиеся к технологическим операциям. Они не включают требования к производству конкретной продукции, которые изложены в промышленном регламенте.

Инструкции и методики регламентируют (ГОСТ Р 52550—2006):

- получение и контроль качества исходных и упаковочных материалов;
- контроль качества промежуточной и готовой продукции;
- работу лабораторий;
- аттестацию критических процессов и оборудования;
- работу складов, обращение материалов, промежуточной и готовой продукции;
- технологическое и инженерное оборудование (системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха, подготовки воды, пара, технологических жидкостей и газов, сжатого воздуха, чистые помещения, эксплуатацию, техническое обслуживание и ремонт оборудования, калибровку приборов и т. д.);
- требования к поведению, гигиене и состоянию здоровья персонала;
- порядок ведения документации и т. д.

Персонал должен знать инструкцию и уметь ответить на любой вопрос, касающийся ее. Инструкции не должны содержать лишние данные, не используемые в работе. Они не только вносят помехи, но и могут стать причиной признания несоответствия документации требованиям GMP.

Инструкции, включая изменения к ним, должны соответствовать требованиям нормативных документов, промышленных регламентов, технической документации на процессы и оборудование.

Инструкции разрабатываются в следующих случаях:

- организации нового производства;
- реконструкции производства;
- введения нового оборудования и процессов или внесения в них изменений;
- изменения нормативных документов, требующих разработки новой инструкции.

Содержание инструкции

Ниже приводятся общие требования к содержанию и форме инструкции по ГОСТ Р 52550–2006. Конкретные требования определяются самим предприятием с учетом того, что инструкция должна носить исчерпывающий характер.

При большом объеме инструкции, например, инструкции по техническому обслуживанию, допускается ссылка на другие документы. В этом случае должен быть организован контроль изменений в документах, на которые сделана ссылка.

Рекомендуется включать в инструкцию следующие разделы:

а) общие данные:

- наименование предприятия;
- наименование подразделения;
- наименование инструкции;
- номер инструкции;
- дату утверждения инструкции;
- дату и номер внесения изменения (при необходимости);
- срок действия инструкции;
- данные по истории инструкции (номер и дату прежнего варианта и номера и даты внесения всех изменений);

б) специальные данные:

- область применения инструкции (при необходимости, указание на области, на которые она не распространяется);
- перечень лиц (должностей, подразделений), на которые распространяется инструкция;
- требования к охране окружающей среды (при необходимости) с указанием мер защиты или со ссылкой на соответствующие документы;
- требования техники безопасности и производственной санитарии с указанием средств индивидуальной защиты;
- перечень документов, связанных с данной инструкцией;
- термины и определения (при необходимости);
- содержание инструкции (для инструкций большого объема);

с) основное содержание инструкции в форме пронумерованной последовательности действий с указанием требуемых материалов, оборудования, приборов и документации;

д) прочие данные, например, периодичность обработки оборудования и помещений и пр.;

е) фамилии, инициалы и должности:

- разработчиков инструкции;
- лиц, согласовавших и утвердивших инструкцию;

ф) приложения к инструкции.

При наличии в инструкции графиков (рисунков) и таблиц они должны иметь сквозную нумерацию и наименования.

Лица, на которые распространяется инструкция, должны пройти обучение работе по данной инструкции. При разработке инструкции рекомендуется готовить учебно-методический материал, который может прилагаться к инструкции.

Форма инструкции

Форма инструкции определяется самим предприятием. В пределах одного предприятия следует использовать единую форму.

Инструкция по поведению в чистых помещениях (пример)

Наименование предприятия _____					
Инструкция № _____ от « _____ » _____ 2012 г.					
Поведение персонала в чистых помещениях					
№	ЧП/01	Версия	1	Дата	01.02.2011
Подразделение _____					
Разработана _____					
Назначение					
Установить требования к поведению персонала в чистых помещениях с целью сведения к минимуму его отрицательного влияния на продукцию и процессы					
Место и время применения					
Место применения — чистые помещения.					
Время проведения — выполнение всех работ в чистом помещении, включая производство, уборку, техническое обслуживание, контроль параметров и пр.					
Исполнитель					
Все лица, входящие в чистое помещение					
Требования					
Перед входом в чистое помещение следует:					
- подготовиться ко входу в чистое помещение в соответствии с Инструкцией по гигиене для чистых помещений данного класса чистоты;					
- перед входом в чистое помещение переодеться в комплект одежды для данного класса чистоты, выполняя требования Инструкции по переодеванию;					
- входить в чистое помещение и выходить из него только через комнату переодевания и ни в коем случае не через материальный шлюз;					
- не проносить в чистое помещение еду, питье, жевательную резинку, посторонние лекарственные средства, не связанные с предметом производства, часы, ювелирные изделия, спички и табачные изделия, другие посторонние предметы;					
- перед началом работы обработать руки в перчатках струйкой раствора из бесконтактного дозатора, после чего не касаться руками одежды и любых предметов, за исключением предусмотренных технологической инструкцией;					
- выполнять работу только в соответствии с инструкцией;					
- не допускать резких и ненужных движений, вызывающих нарушение движения потоков воздуха;					

- не чихать, не кашлять, при необходимости кашлянуть или чихнуть — сделать это в салфетку, затем вернуться в комнату переодевания, положить салфетку в контейнер для отходов (использованной одежды), заменить перчатки, вернуться на рабочее место; при повторении доложить руководителю для принятия решения о замене работника и оценке состояния его здоровья;
- не допускать ненужных разговоров;
- не разговаривать, находясь над продуктом или работая в ламинарных зонах помещений № _____;
- после случайного или вынужденного касания какого-либо предмета повторить обработку рук;
- о любых нарушениях докладывать руководству по радиотелефону.

Лицо, контролирующее выполнение инструкции

Утверждена (подпись) _____

Дата введения в действие _____

Взамен _____

стр. _____

из _____

Предприятие должно разработать инструкции по всем вопросам, не оставляя ничего без внимания. Комплект инструкций для каждого предприятия индивидуален, но опыт работы позволяет дать общие советы.

Рекомендуемый перечень инструкций, методик и стандартов предприятия приведен в приложении Е к ГОСТ 52550—2006 [3].

Рекомендуемый перечень инструкций, методик и стандартов предприятия

- 1 Инструкция по разработке, утверждению, распространению, использованию документов, внесению в них изменений и пр.
- 2 Инструкция по взвешиванию и выдаче сырья.
- 3 Инструкция по эксплуатации оборудования.
- 4 Инструкция по внутризаводской маркировке.
- 5 Инструкция по предотвращению перекрестного загрязнения.
- 6 Инструкция по производству различной продукции в одной зоне.
- 7 Инструкция по возвращению на склад остатков сырья и материалов.
- 8 Инструкция по переработке забракованной продукции.
- 9 Инструкция по формированию досье на серию готовой продукции.
- 10 Инструкция по учету отклонений и выполнению корректирующих действий в процессе производства.
- 11 Инструкция по отзыву продукции с рынка и работе с рекламациями.
- 12 Инструкция по уничтожению забракованной, возвращенной и отозванной продукции.
- 13 Инструкция по учету движения промаркированных упаковочных материалов.
- 14 Инструкция по уничтожению упаковочных и маркированных материалов.
- 15 Инструкция по оценке здоровья персонала.

- 16 Инструкция по личной гигиене персонала.
- 17 Инструкция по переодеванию и ношению одежды.
- 18 Инструкция по обработке одежды.
- 19 Инструкция по входу в чистые помещения.
- 20 Инструкция по очистке, уборке, дезинфекции помещений.
- 21 Инструкция по удалению остатков дезинфицирующих средств с обработанных поверхностей.
- 22 Инструкция по очистке и санитарной обработке трубопроводов.
- 23 Инструкция по борьбе с паразитами, насекомыми и животными.
- 24 Инструкция по обучению персонала.
- 25 Методики по аттестации процессов и оборудования.
- 26 Инструкция по техническому обслуживанию оборудования.
- 27 Инструкция по очистке оборудования.
- 28 Инструкция по стерилизации оборудования.
- 29 Инструкция по очистке упаковочных линий.
- 30 Инструкция по монтажу.
- 31 Инструкция по аудиту поставщиков.
- 32 Инструкция по приемке исходных материалов.
- 33 Инструкция по приемке упаковочных материалов.
- 34 Инструкция по карантинному хранению.
- 35 Инструкция по хранению исходных и упаковочных материалов.
- 36 Инструкция по идентификации исходных и упаковочных материалов.
- 37 Инструкция по обращению с животными.
- 38 Инструкция по контролю окружающей среды.

Этот перечень не является исчерпывающим. Он может служить справочным материалом при подготовке документации, определении ее содержания и объема.

Порядок представления и хранения инструкций

Инструкции могут быть представлены в бумажном и/или в электронном виде.

Доступ к инструкциям в электронной форме должны иметь все лица, на которых они распространяются: соответствующие руководители и сотрудники подразделений.

Оригиналы (контрольные экземпляры) хранятся в отделе обеспечения качества или другом подразделении, ответственном за контроль ведения документации.

Пользователь должен иметь только действующие учтенные копии, не допускается нахождение у пользователя проектов документов.

Проекты документов должны иметь гриф «ПРОЕКТ».

Подразделение, контролирующее ведение документации, должно следить за недопущением дублирования инструкций и противоречий в инструкциях, привлекая для этого необходимые подразделения.

5.10 Ведение документации и внесение изменений

Порядок ведения документации должен быть определен специальной инструкцией (стандартом предприятия), регламентирующей порядок разработки, утверждения, распространения, использования документов, внесения в них изменений и пр. Первым шагом при разработке организационно-технологической документации, соответствующей требованиям ГОСТ Р 52249–2009, должна быть разработка инструкции по ведению документации (стандарта предприятия).

Эта инструкция устанавливает порядок разработки, распространения, пересмотра, утверждения, отмены и использования всех необходимых документов, в том числе инструкций, технологических регламентов производства, технологических инструкций, инструкций по фасовке и упаковке, а также ведения протокола на серию готовой продукции. При необходимости могут регламентироваться требования к содержанию, форме, порядку согласования, утверждения и использования (распространения, применения, изъятия) конкретных видов документов.

Промышленные регламенты производства, технологические инструкции и инструкции по фасовке и упаковке, как правило, разрабатываются на стадии разработки и постановки продукции на производство и корректируются в ходе практического использования в соответствии с принятым порядком внесения изменений.

Внесение изменений

В процессе работы может возникнуть потребность в изменении, улучшении инструкции. Инициативу персонала по совершенствованию инструкции следует поощрять. Нужно собирать предложения, обсуждать их и в оправданных случаях вносить изменения.

Если предложение не принято, то следует объяснить автору предложения причины отклонения и постараться убедить его. Нужно выяснить, чем вызвано предложение изменить инструкцию. Может быть, нужно изменить не инструкцию, а процесс или оборудование.

Пример

На одном из предприятий операторы никак не хотели находиться в указанном инструкцией месте. Оказалось, что это место было под приточным фильтром с неправильно выбранным диффузором — перфорированной решеткой, направлявшей поток воздуха прямо вниз, на оператора. Простая замена решетки на диффузор, формирующий турбулентный поток, решила проблему.

Мнение работников — это эффективный инструмент обратной связи на производстве.

Отклонения от требований инструкций не допускаются.

Но жизнь не стоит на месте.

Может возникнуть необходимость в изменении инструкции.

Порядок внесения изменений должен быть установлен отдельным документом — «Инструкцией по внесению изменений».

Введенная в действие инструкция может содержать ошибки и неточности. Если персонал точно выполняет требования инструкции, то эти ошибки он тут же выявит. Если действующая какое-то время инструкция содержит ошибки, невыполнимые или противоречивые требования, то это значит, что по инструкции никто не работает. Такая инструкция является формальной и лишь создает иллюзию работы по GMP.

Инструкции должны периодически пересматриваться по истечении срока их действия, но не реже одного раза в два года. При изменениях в оборудовании или процессе вносятся изменения во все инструкции, имеющие к ним отношение.

Рекомендуется ввести электронную систему контроля ведения документации, предупреждающую об окончании срока действия документа, необходимости его пересмотра или внесения изменений.

Для практического использования с оригиналов снимаются копии. Копии могут быть учтенными и неучтенными.

В подразделении, отвечающем за ведение документации, все учтенные копии регистрируются в учетном листе с указанием подразделения и рабочего места, в которых они находятся.

При внесении изменений разрабатывается новый экземпляр оригинала документа, в котором проставляется номер и дата внесения изменения. Затем изготавливаются копии документа по числу учтенных копий. На каждой учтенной копии проставляется штамп «УЧТЕННАЯ КОПИЯ» с указанием даты оформления копии и лица, выдавшего копию. Учтенная копия выдается в соответствующее подразделение, при этом прежняя копия изымается. Изъятые копии уничтожаются. Рекомендуется на каждую учтенную копию проставлять штамп «ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ДО _____ 20__ г.».

Неучтенные копии не могут использоваться для работы.

В инструкции должны быть приведены данные о прежнем варианте инструкции и всех изменениях с указанием их номеров и дат.

Отмена документов

Документ с истекшим сроком действия или замененный документ должны быть изъяты из обращения.

На предприятии должен быть предусмотрен порядок, исключающий обращение или использование отмененных документов или документов с истекшим сроком годности.

Например, это может быть предусмотрено системой кодирования и присвоением другого номера, указанием в коде документа номера изменения, автоматической заменой номера (кода) документа по истечению срока его действия и пр.

5.11 Особенности документации в США

Смысл требований к документации в США аналогичен европейским требованиям, но есть некоторые особенности.

Кодекс Федеральных правил США 21 CFR Part 210 and 211 [16] содержит требования к следующим документам:

211.180	Общие требования
211.182	Журналы по очистке и эксплуатации оборудования
211.184	Протоколы на исходные и упаковочные материалы, материалы для укупорки и этикетки
211.186	Эталонные протоколы на производство и контроль
211.188	Протоколы на производство и контроль серии
211.192	Протоколы рассмотрения производства
211.194	Протоколы лабораторий
211.196	Документация на реализацию
211.198	Документация по рекламациям

Ниже приводятся выдержки этих правил.

Эталонные протоколы на производство и контроль *Master production and control records (21 CFR §186)*

Эталонные протоколы служат для контроля стандартности продукции от серии к серии и разрабатываются для каждого вида продукции и размера серии. Они содержат следующие данные (приводятся с сокращениями):

- 1) Наименование, эффективность и описание лекарственного средства;
- 2) Наименование и количество каждого активного ингредиента в единице продукции или единице веса или другой единице измерения и указание об общем весе или другой количественной характеристике единицы продукции;
- 3) Полный перечень компонентов с указанием наименований или кодов, отражающих специфичность;
- 4) Точные данные о весе каждого компонента с указанием допустимых отклонений;
- 5) Данные о расчетном превышении количества компонента;
- 6) Теоретический вес или другая количественная характеристика для соответствующих стадий технологического процесса;
- 7) Теоретический выход продукции с указанием отклонений, при выходе за которые требуется проведение анализа;
- 8) Описание первичных и вторичных упаковочных материалов и материалов для укупорки с приложением образцов или копий этикеток или других средств маркировки;
- 9) Полный комплект технологических инструкций и методик контроля и отбора проб, спецификаций, особых указаний и предупреждений.

Протоколы на производство и контроль серии *Batch production and control records (21 CFR §188)*

Эти протоколы составляются на каждую серию выпущенного лекарственного средства и должны содержать полную информацию о ее производстве и контроле. Они содержат следующие данные (приводятся с сокращениями):

а) Точную копию соответствующего эталонного протокола производства или контроля, проверенную и подписанную с указанием даты;

б) Документацию на каждую существенную стадию производства, упаковки или обращения серии продукции, включая:

1) Даты;

2) Наименование каждой единицы основного оборудования и линии с их идентификационным номером;

3) Данные о каждой серии исходных материалов или материалов, используемых в течение технологического процесса;

4) Данные о весе или других количественных характеристиках материалов, используемых в технологическом процессе.

5) Результаты внутрипроизводственного и лабораторного контроля;

6) Данные о проверке зоны упаковки и маркировки до и после работы;

7) Фактический выход продукции и соотношение с теоретическим выходом на соответствующих стадиях процесса;

8) Полные протоколы контроля этикеток, включая образцы или копии;

9) Описание первичных упаковочных и укупорочных материалов;

10) Все отобранные пробы или образцы;

11) Данные об операторах, их непосредственных руководителях и лицах, контролирующих каждую существенную стадию производства; если такая стадия выполняется на автоматическом оборудовании, то приводятся данные о персонале, контролирующем существенные стадии работы этого оборудования;

12) Данные о проведении анализов согласно §211.192 (рассмотрение протоколов серий);

13) Результаты контроля в соответствии с §211.134 (проверка упакованной продукции и визуальный контроль правильности маркировки).

Протокол на производство и контроль серии целесообразно выполнять в виде шаблона, в левой стороне которого указано, что должно быть, а в правой — фактические данные. Так делается на предприятиях

Протоколы рассмотрения производства *Production record review (21 CFR §208)*

Все протоколы производства и контроля, включая протоколы упаковки и маркировки, должны быть рассмотрены и утверждены отделом контроля качества с целью подтверждения соответствия всем принятым, утвержденным письменным документам до выпуска серии в реализацию. Любые необъяснимые расхождения (включая превышение допустимых отклонений в меньшую или большую сторону, установлен-

ных эталонными протоколами производства и контроля) или несоответствие серии или любого входящего в нее компонента спецификациям должны тщательно расследоваться независимо от того, отгружена серия или нет. В расследование следует включить другие серии той же продукции или другой продукции, к которой данный отказ или расхождение могут иметь отношение.

По результатам расследования нужно оформить протокол с выводами и предпринимаемыми мерами.

Как следует из приведенных выдержек, правила cGMP США дают четкую процедуру оценки соответствия серии продукции:

- основой для оценки являются эталонные протоколы, в которых указаны требования к продукции с допустимыми отклонениями;
- для каждой серии продукции составляются протоколы, в первой части которых констатируются требования, взятые из эталонных протоколов, а во второй — подробные данные о производстве серии продукции и ее характеристиках, полученных при контроле;
- завершающим документом является протокол рассмотрения производства, при составлении которого проводится анализ протоколов на серию продукцию и делается заключение о ее соответствии или несоответствии заданным требованиям.

При соответствии продукции этим требованиям дается разрешение на реализацию.

5.12 Документация в электронной форме

Ведение и хранение документации в электронной форме, электронные подписи и другие атрибуты компьютеризации вошли в практику производств лекарственных средств. Главное требование к компьютерным системам с точки зрения безопасности — они не должны нарушать выполнение правил GMP. Это предусмотрено разделом 4 части I и приложением II «Системы с компьютерным управлением и контролем» к правилам GMP (ГОСТ Р 52249-2009). Уточнения этого приложения внесены в GMP ЕС в 2011 г.

п. 4.9, часть I ГОСТ Р 5249-2009

Запись данных может выполняться с использованием электронной техники, фотографирования или других средств, обеспечивающих надежное хранение информации в соответствии с инструкциями по использованию этих средств. Следует проверять точность записей. При ведении документации в электронном виде право доступа или изменения данных в компьютере могут иметь только лица с соответствующими полномочиями, при этом следует вести протокол изменений и изъятий. Для ограничения доступа к электронной базе данных следует использовать систему паролей или других средств; внесение особо важных данных должно проверяться независимым способом. При хранении

протоколов на серии продукции в электронном виде для защиты информации необходимо создавать резервные копии на магнитных носителях, микрофильмах, бумаге или иных надежных средствах. В период хранения эти данные должны быть доступными.

Компьютерные системы, предусматривающие электронный обмен данных с другими системами, должны иметь встроенный контроль правильности и безопасности ввода и обработки данных.

При ручном вводе данных следует предусматривать проверку данных. Эта проверка может выполняться другим оператором или с помощью аттестованных электронных средств.

Следует обеспечить защиту данных от повреждений с помощью как физических, так и электронных средств. Следует проверять доступность, читаемость и точность сохраняемых данных.

Должна быть обеспечена возможность получения четких распечаток, а для данных, относящихся к протоколам серии - распечаток с указанием того, были ли внесены изменения в первоначально введенные данные.

Электронные подписи

Данные, представленные в электронной форме, могут иметь электронные подписи, которые:

- внутри предприятия имеют ту же силу, что и «ручные»;
- неразрывно соединены с документом, который они удостоверяют;
- имеют дату и время, когда они поставлены.

5.13 Типичные недостатки в документации

При проведении аудита производств и ознакомлении с документацией предприятий автором и его коллегами отмечены повторяющиеся недостатки. Ниже приводятся примеры наиболее распространенных, типичных недостатков.

Пример 1

Наименование документа не соответствует его содержанию.

Например, инструкция названа «Поведение персонала в чистых помещениях», а в действительности содержит общие требования к технике безопасности. Сами же требования к поведению даны в инструкции «Порядок переодевания», которая, в свою очередь, вместо краткого и ясного перечня действий при переодевании представляет собой сборник выдержек из стандартов и публикаций.

Пример 2

Содержание инструкции соответствует наименованию, но порядок выполнения работы раскрыт не полностью, либо содержит невыполнимые или ненужные действия.

Пример 3

Инструкцию выполнить невозможно, так как персонал находится в асептической зоне, а приборы, которые он должен включать, установлены за пределами чистого помещения.

Пример 4

В инструкции говорится, чего нельзя делать, вместо описания того, как нужно выполнить работу. Например, в инструкции по уборке помещений таблеточного производства сказано: «нельзя убирать веником россыпи таблеточной массы». Веника в этом помещении не должно быть вообще и указывать на него не следует. В инструкции нужно дать перечень инвентаря и материалов для уборки, требования к персоналу, периодичность уборки, порядок уборки и оформления проведения уборки.

Пример 5

Документ неполон или ошибочен.

Например, на одном из предприятий в инструкции по работе в стерильной зоне сказано: «Упавший после стерилизатора флакон следует поднять и поставить в сторону».

Куда и в какую сторону?

Если флакон нужно поднять, то следует точно указать, что с ним делать, написать, что перчатки нужно снять и заменить на стерильные. В инструкции должно быть сказано, где менять перчатки, откуда брать стерильные перчатки и куда класть использованные. Может быть сказано, что флакон нельзя брать рукой, а следует отодвинуть ногой, если он мешает, и убрать после окончания смены.

Пример 6

Требования инструкции завышены.

Например, в технологической инструкции для прачечной сказано, что загружать использованную одежду в стиральную машину нужно под ламинарным укрытием.

Пример 7

Искусственно используются непонятные слова, например, вместо слов «пробоотборное отверстие счетчика частиц» пишут «апертура оптоэлектронного спектрометра аэрозолей». Такой прием характерен для отдельных «научных» работников, берущихся составлять инструкции или методики за весомую плату, конечно.

Пример 8

Инструкция носит общий характер, содержит объемные ксерокопии различных документов, вместо того, чтобы дать ясные и краткие указания по выполнению конкретной работы в конкретном месте.

Пример 9

Есть противоречия между разными инструкциями. Видно, что их писали разные люди без единого руководства и редактирования.

Глава 6

ПОДГОТОВКА ПРОИЗВОДСТВА

6.1 Основа производства

Материальной основой производства являются помещения, процессы и оборудование. Порядок создания этой основы, т.е. подготовки к работе по GMP, для *новых* и *действующих* производств различен.

В первом случае начинать нужно с *проекта*, выполнив его в соответствии с GMP, затем построить объект, аттестовать, подготовить персонал и выполнить весь комплекс требований правил GMP.

Во втором — нужно провести *аудит производства* и оценить его соответствие GMP. Если требования GMP можно выполнить без проведения реконструкции, то составляется и реализуется план организационно-технических мероприятий. Если есть существенные отклонения от требований GMP и выполнить их в действующих помещениях и на существующем оборудовании нельзя, то вступает в действие первый вариант: производство прекращается, и разрабатывается проект реконструкции или нового строительства.

Подготовка производства — комплексная задача, которая включает в себя все, что нужно для обеспечения соответствия требованиям GMP:

- здания и помещения;
- процессы и оборудование;
- контрольные лаборатории;
- документацию;
- обеспечение материалами;
- утилизацию отходов;
- обучение персонала и пр.

Вся эта работа должна идти в четкой последовательности:

Изучение рынка → *Задание на проектирование* → *Проект* →
→ *Строительство и монтаж* → *Пусконаладочные работы* →
→ *Испытания (аттестация)* → *Эксплуатация*

В подготовке производства участвуют многие: заказчик, проектная и строительно-монтажная организации, поставщики, испытательные лаборатории и др. (таблица 6.1).

Таблица 6.1

Распределение ответственности при подготовке производства

№	Стадия	Кто выполняет?			
		Заказчик	Проектная организация	Строительно-монтажная организация	Консультант, аудитор, испытательная лаборатория
1	Изучение рынка	+	-	-	-
2	Задание на проектирование	+	-	-	-
3	Проект				
	- концепция, при необходимости	-	+	-	-
	- проектная документация	-	+	-	-
	- рабочая документация	-	+	-	-
	- экспертиза* и аттестация проекта	+	-	-	+
4	Строительство				
	- монтажная документация	-	-	+	-
	- строительство и монтаж	-	-	+	-
	- авторский надзор	-	+	-	-
	- исполнительные чертежи	-	-	+	-
5	Пусконаладочные работы	-	-	+	-
6	Испытания/аттестация	+	-	-	+
7	Приемка	+	+	+	+
8	Эксплуатация	+	-	-	-
9	Контроль изменений	+	+	-	-

* Экспертиза проекта проводится надзорным органом, см. ниже

Таблица дает принципиальную схему и уточняется, исходя из условий конкретного объекта. Разработка задания на проектирование — не всегда простая и очевидная работа. Для уточнения задания на проектирование может потребоваться разработка концепции проекта. Возможны неоднократные корректировки задания и концепции:

Задание на проектирование \rightleftarrows Концепция проекта

В данной главе рассматривается подготовка производства в смысле создания помещений, приобретения оборудования и построения технологических процессов, а также приводятся примеры типичных ошибок при проектировании и строительстве.

Документация, персонал, аттестация, испытания, контроль качества и пр. рассматриваются в других главах.

6.2 Начинать нужно с проекта

Выполнение требований к лекарственным средствам должно быть обеспечено технически и организационно, т. е. производство должно быть подготовлено.

Помещения, оборудование, процессы, квалификация персонала, система документации и пр. являются отдельными элементами сложной системы, называемой промышленным производством. Все нужно *увязать воедино*, объединить *в общий комплекс*, построить его правильно, в соответствии с правилами GMP и обеспечить всем необходимым, не допустив лишних затрат.

Подготовка производства начинается с разработки *проекта*, т. е. комплекта документации, в которой подробно описаны технология производства, планировочные и строительные решения, даны спецификации оборудования, материалов и приборов, решения по инженерным системам, охране окружающей среды, утилизации отходов, пожарной безопасности, сметные расчеты и пр.

Проектирование производства можно сравнить со строительством тоннеля, когда с двух сторон горы навстречу друг другу работают две бригады, проходя до стыковки порой много километров. От квалификации проектировщиков и строителей зависит, встретятся бригады в одной точке или нет.

Каков проект, таким будет объект, во всяком случае, не лучше.

Если проект не соответствует требованиям GMP, то и построенный объект им соответствовать не будет. Эта прописная истина, наконец, вошла и в зарубежные нормативные документы по аттестации процессов производства лекарственных средств, например, стандарт ASTM E2500 и Руководство FDA «*Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and practices*» (США) [15; 33]. Анализ этих документов дан в главе 9.

Проект следует разрабатывать как для *нового строительства* (освоения новой производственной площадки, строительства нового здания), так и для *реконструкции* существующих строений или *перепланировки (переоборудования)* имеющихся площадей.

По проекту ведутся строительство и монтаж, заказывается оборудование, обеспечивается всем необходимым производство.

Аттестация помещений, процессов и оборудования начинается с проверки их соответствия проекту. При аудите и инспектировании также рассматривается проект, иначе невозможно установить соответствие производства требованиям GMP и других нормативных документов.

Без проекта нельзя делать ни шагу!

Казалось бы, все ясно.

Но мы до сих пор сталкиваемся с ситуациями, когда реконструкция или организация производства ведется без проекта, на основе разрозненных листков бумаги. В итоге заказчик недоуменно разводит руками, удивляясь, что он ничего нигде не может согласовать, и вообще получилось не то, что он хотел. И обращается за помощью. Бывает, что приходят с просьбой сделать проект под уже построенное производство.

Это – в корне неверный подход.

Нужно семь раз отмерить, а потом отрезать. На начальном этапе полезно выполнить несколько вариантов проектных решений. Рассматривая их, заказчик лучше понимает задачу (а иногда только начинает ее понимать) и получает основу для осознанного принятия решения.

6.3 Стадии разработки и состав проекта

Подготовка исходных данных

Исходными данными для разработки проекта являются:

- ***задание на проектирование***, в котором указываются номенклатура и объем выпуска продукции, данные о производственной площадке с приложением исходно-разрешительной документации для нового строительства, поэтажных планов и разрезов для существующих зданий и т. д.;

- ***промышленный регламент*** (технологический, опытно-промышленный регламент или другой документ), в котором приведены все этапы технологического процесса, нормы расхода материалов, используемые технологические материалы, указаны отходы и выбросы в окружающую среду и пр.;

- ***технические условия*** на подключение проектируемого производства (наличие электроэнергии, воды горячей и холодной, пара и пр.).

Состав проекта

Постановлением Правительства Российской Федерации от 16 февраля 2008 г. № 87 предусмотрены две стадии разработки проекта:

- проектная документация (стадия П);
- рабочая документация (стадия Р).

Проектная документация предназначена для представления проекта в надзорные органы и получения необходимых согласований. Она позволяет заказчику (инвестору) иметь полное представление о том, что он получит после реализации проекта и оценить затраты. По результатам рассмотрения может быть выполнена корректировка проекта, если необходимо. На основе спецификаций проекта может быть начат заказ оборудования.

Состав проектной документации:

- Пояснительная записка;
- Схема планировочной организации земельного участка;
- Архитектурные решения;
- Конструктивные и объемно-планировочные решения;
- Сведения об инженерном оборудовании, сетях инженерно-технического обеспечения, перечень инженерно-технических мероприятий, включая:
 - технологические решения;
 - отопление, вентиляцию и кондиционирование воздуха, тепловые сети;
 - систему водоснабжения;
 - систему водоотведения;
 - систему электроснабжения;
 - системы автоматизации,
 - сети связи;
 - систему газоснабжения;
- Проект организации строительства;
- Перечень мероприятий по охране окружающей среды;
- Мероприятия по обеспечению пожарной безопасности;
- Мероприятия по обеспечению доступа инвалидов;
- Сметная документация;
- Иная документация.

Основопологающим разделом проекта **производства** является **технологический раздел**. С него начинается все. Технолог разрабатывает планировочные решения и расставляет оборудование, определяет требования к строительным конструкциям, инженерным сетям и технологическим материалам, выдает задания разработчикам других разделов. То, что этому разделу в постановлении правительства не уделено первостепенное внимание — ошибка, которая вводит некоторых заказчиков в опасное заблуждение и может быть причиной непроработанных решений.

После принятия решения о реализации проекта в соответствии с проектной документацией разрабатывается **рабочая документация**. Она предназначена для строительства и монтажа объекта.

Концепция проекта

Для сложных объектов полезно сначала разработать предпроектные материалы, т. е. *концепцию* или *принципиальные решения* проекта.

Концепция может содержать:

- процессуальные схемы или блок-схемы основных технологических процессов;
- укрупненные планировочные решения;
- перечень основного оборудования;
- решения по чистым помещениям и разделению зон;
- принципиальные решения по вентиляции и кондиционированию;
- оценку потребности в энергоресурсах и пр.

Состав концепции определяется договором между заказчиком и исполнителем. Результатом концепции является задание на проектирование (уточненное задание).

Соответствие проекта правилам GMP

Проектная документация подлежит согласованию в *надзорных органах*. Следует иметь в виду, что при этом проверяются *только* требования промышленной, санитарной, экологической *безопасности* и пр.

Надзорные органы не проверяют соответствие проекта его назначению, в том числе правилам GMP. Это может показаться парадоксальным: то, ради чего создается проект, и как выполняются требования к производству лекарственных средств, *не проверяется никем*.

Во всем мире и в России соответствие производства правилам GMP проверяется инспекцией, когда *объект готов к эксплуатации*. Если проект ошибочен и производство не соответствует GMP, то это риск заказчика и его плата за поверхностный подход на стадии проектирования.

Для частного сектора забота о качестве проекта — дело самого частного сектора. А для государственных заказов непонятно, почему государство, выделяя значительные средства на строительство и реконструкцию производств лекарственных средств, не контролирует их соответствие требованиям GMP, начиная с проекта. Если проект ошибочен и производство не соответствует GMP, его нужно будет переделывать за бюджетные средства.

Строительные нормы и правила (СНиПы), санитарно-эпидемиологические правила и нормативы (СанПиНы) и другие обязательные документы устанавливают минимальный состав документации для представления в надзорные органы (архитектурно-планировочное управление, органы санитарного и пожарного надзора, охраны окружающей среды и пр.).

Но они не отражают *специфики* производств с особыми требованиями к *технологии*, какими являются производства лекарственных средств, и не учитывают требований GMP.

Проект может пройти все предусмотренные постановлением Правительства, СНИПами и другими документами согласования, но не соответствовать GMP. Получив согласования, заказчик строит объект и только потом предъявляет его инспекции, которая проверяет его соответствие GMP. Если этого соответствия нет, нужно начинать все сначала.

Налицо *разрыв* между требованиями, выполнение которых проверяется *при экспертизе проекта*, и требованиями GMP, проверяемыми для *уже готового объекта*.

Риск попасть в этот разрыв и построить не соответствующее требованиям GMP производство по благополучно согласованному проекту велик. Многие предприятия попадают в этот разрыв и несут существенные потери.

Как этого избежать?

Прежде всего, нужно ясно понимать, что требования СНИПов недостаточны для производства лекарственных средств. Они не учитывают главного — *технологии производства*.

Технология не только обеспечивает соответствие продукции своему назначению и требованиям GMP. В производстве лекарственных средств правильная технология — единственная возможность гарантии их безопасности.

6.4 Технологический раздел — основа проекта

Основополагающим разделом проекта является раздел «*Технологические решения*».

Он всегда разрабатывался первым и должен идти первым всегда. Нельзя сначала дать планировочные решения помещений, а потом думать, разместятся ли в них технологические линии и оборудование, нельзя сначала проложить сети электроснабжения, а потом решать, какие мощности и напряжения должны быть.

Технолог на основе представленного ему *промышленного (технологического) регламента* разрабатывает следующие документы:

- технологические схемы с указанием всех этапов производства, исходных и промежуточных материалов, требований к воде, сжатому воздуху, газам и пр.;
- спецификации технологического оборудования;
- планировочные решения с учетом требований GMP, указанием классов чистоты помещений и расстановкой оборудования;

- планировочные решения с нанесением потоков материалов, персонала, промежуточной и готовой продукции;
- порядок входа в помещения и выхода из них, подачи материалов и т. д.;
- основные требования к эксплуатации чистых помещений (обеспечение одеждой, уборка, обработка и пр.);
- схемы подготовки воды очищенной, воды для инъекций, сжатого воздуха и пр.;
- баланс мощностей производства (увязка производительности оборудования на различных технологических стадиях);
- материальный баланс;
- временные диаграммы производства;
- штат производства и многое другое.

На основе этого технолог *выдает задания* другим специалистам для разработки разделов:

- архитектурно-строительного;
- отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха;
- водоснабжения и водоотведения;
- электроснабжения;
- автоматизации;
- охраны окружающей среды и т. д.

Все это оформляется в виде пояснительной записки с необходимым графическим материалом.

Центр проекта и залог его успеха — это правильные технологические решения.

Непонимание этой простой истины ведет к потерям, вплоть до невозможности выпуска продукции по уже реализованному проекту.

За ошибки отвечает своим карманом только сам заказчик. Разработчики СНиПов, СанПиНов, постановлений и законов ни за что не отвечают и не отвечали никогда.

Поэтому ошибки, недочеты, упущения и нестыковки в нормативных документах нужно знать и нужно делать проект так, чтобы он отвечал требованиям, в том числе и правилам GMP.

Если проект уже готов и есть хоть малейшее сомнение, нужно отдать проект на аттестацию специалисту, который выполнит ее компетентно и, если нужно, даст необходимые рекомендации.

Обе эти задачи — непростые.

Результаты неправильного подхода мы видели многократно, проводя аттестацию проектов и уже построенных производств. Заказчики этих объектов упустили, что проект — это фундамент GMP, и заложить его нужно грамотно и надолго.

6.5 У кого заказать проект?

Конечно, у того, кто может его сделать и предложит приемлемые условия, не зависит цену. А как это определить? Это трудный вопрос. Никакие лицензии, членство в СРО (саморегулируемой организации) и реклама не являются свидетельством компетентности. У нас за проектирование берется любой.

На рынке действует множество организаций, крупных и мелких, которые не представляют себе и малой толики трудностей, но самоуверенно и внешне убедительно рассуждают о GMP.

Иногда эти фирмы без стеснения используют проекты, ранее разработанные профессионалами, перекраивают их под свою задачу, красиво оформляют и выдают заказчику. Бывают и крайности.

Однажды к нам на аттестацию поступил проект, «выполненный» неизвестной нам до этого организацией. Открыв его, мы увидели свой собственный проект, причем аттестованный ранее западным специалистом. Его просто скопировали, заменили угловые штампы и поместили новый титульный лист с указанием другого здания и других требований. Ни одна строка в тексте и ни одна линия в чертежах не были изменены.

Интересно, что проект был согласован (санитарный, пожарный надзор и др.) и под него было заказано оборудование. Инвестор почувствовал неладное и решил отдать проект на аттестацию нам. При аттестации было установлено несоответствие проекта заданию на проектирование и действительности. Его содержание было не только неверным для данного производства, но и нереализуемым.

Итак, любое дело начинается с *проекта*.

6.6 Аттестация и экспертиза проекта

Как уже отмечалось, обязательной экспертизы проектов на соответствие GMP нет. Проекты реализуются, и только потом готовое производство оценивается инспекцией на соответствие требованиям GMP. Насколько сам проект соответствует GMP, не оценивает никто, если только сам заказчик не решит отдать его на аттестацию.

Такое положение характерно не только для России. В Европе и Америке инспекция проверяет уже готовое производство. Как его сделать надлежащим образом — забота и риск заказчика.

В странах, имеющих длительный опыт работы по GMP, заказчик тщательно и осторожно подходит к выбору проектировщика или генподрядчика. Он понимает, что рискует своими деньгами, временем, репутацией и хорошо выполненный объект нужен только ему.

Далее заказчик по своей инициативе и добровольно отдает проект на аттестацию — *Design Qualification (DQ)*. Цель аттестации проекта — проверить соответствие проекта заданию, правилам GMP, другим нормативным документам и оценить экономическую целесообразность принятых решений.

Аттестацию проводит независимая организация или эксперт, известные в данной области и имеющие положительную репутацию.

В такой системе жить проще. В ней есть устойчивая схема взаимоотношений и господам авантюристам шансов заработать нет.

У нас все сложнее.

Что же делать заказчику?

Прежде всего, нужно помнить, что проект нужен ему и только ему. За все ошибки платить будет он. Самое дешевое — это не самое выгодное. Профессиональные фирмы, работающие в области GMP, вкладывают средства в повышение квалификации своих сотрудников, в том числе за рубежом, и себестоимость их работы выше.

Нужно понимать, что организация, которой заказчик доверяет свое будущее, должна отвечать двум главным требованиям:

- компетентности;
- добросовестности.

Тут никакие лицензии не помогут.

Наоборот, если фирма рекламирует, что у нее есть право на проектирование и строительство чистых помещений, то это должно насторожить (чистые помещения отдельно не указаны в перечне строительных видов деятельности, т. е. налицо нечистая игра). Тот, кто прибегает к уловкам даже в малом, не заслуживает доверия.

Нужно поинтересоваться послужным списком того, кто берется проектировать или проводить аттестацию проекта. У нас в 90-е годы появилась армия оказавшихся не у дел научных работников и подобных им лиц. Они не имеют опыта работы, но зато могут самоуверенно и безапелляционно рассуждать на любую тему. Эти лица социально опасны. Они внушают доверие своей внешностью, умением гладко, уверенно и много говорить и производят первое неотразимое впечатление.

Такие люди, похоже, искренне считают, что могут судить обо всем. Они создают искусственные проблемы, видят трудности там, где их нет, и не замечают реальных и серьезных задач.

Если для аттестации проекта приглашен зарубежный эксперт, то нужно в первую очередь договориться о терминах. Ниже приводится сопоставление зарубежных терминов с терминами, принятыми в отечественной практике.

Задание на проектирование	Design Specification
Концепция (принципиальные решения)	Concept (Feasibility Study)
Проектная документация (стадия П) <i>Прежние названия: Утверждаемая часть, ТЭО</i>	Basic Design
Рабочая документация (стадия Р)	Detail Design (Working Drawings)

Соответствие GMP закладывается на стадии проекта, и проверять его решения, когда производство сдается в эксплуатацию, поздно. Понимая это, в зарубежной практике развивается поэтапная аттестация проектных решений, не ограничиваясь проектной документацией. Ниже показаны возможные этапы проектирования и аттестации.

Стадия проекта	Этап аттестации	Цель аттестации
Задание на проектирование Концепция (если она разрабатывается)	Аттестация задания на проектирование или концепции (Specification Qualification – SQ)	Проверка правильности разработки задания на проектирование и реализуемости проекта
Проектная документация	Аттестация проектной документации (Design Qualification 1 – DQ1)	Проверка соответствия заданию на проектирование, правилам GMP и другим нормам
Рабочая документация	Аттестация рабочей документации (Design Qualification 2 – DQ2)	Проверка соответствия проектной документации, совместимости коммуникаций и пр.
Внесение изменений	Контроль изменений (Change Control)	Проверка правильности внесения изменений

Ключевыми из них являются аттестация концепции или проектной документации (технологических и планировочных решений, принципиальных схем вентиляции и кондиционирования, решений по контролю параметров). Это тот минимум, который дает уверенность в соответствии проекта требованиям GMP.

Консультант может быть приглашен не только для аттестации одного этапа.

Есть практика параллельной работы проектной организации и консультанта, который проверяет решения на всех этапах подготовки производства и работает по договору непосредственно с заказчиком, независимо от проектировщиков и подрядчиков.

Трудным вопросом является выбор специалиста или организации для аттестации проекта. Желающих заработать на этой ниве много. Встречаются абсолютно безответственные заключения по аттестации проекта.

Недавно к нам обратился заказчик, у которого выполненный проект четырехэтажного корпуса по производству нестерильных форм вызвал сомнения. Он отдал его на аттестацию фирме, широко рекламирующей себя знатоком по GMP. Полученное заключение содержало два мелких замечания, было положительным и содержало следующую фразу: «Проект выполнен на высоком профессиональном уровне». После раздумий заказчик обратился к нам за повторной аттестацией проекта.

Анализ показал, что:

- планировочные решения не технологичны, в таком производстве работать крайне сложно;
- есть множественные и неоправданные пересечения потоков материалов, персонала и готовой продукции;
- отсутствует логичность технологической цепи;
- конструктивные решения чистых помещений и вытяжные шахты выполнены крайне нерационально, заняв значительные площади;
- решения по вентиляции и кондиционированию чрезмерно усложнены и скопированы с проекта другого производства, отличающегося в принципе.

Решения в целом были неработоспособны.

Заказчику были предложены простые и реализуемые решения, отвечающие требованиям GMP. Система вентиляции была выполнена заново, с экономией порядка 400 тыс. Евро.

6.7 Цена проекта и цена объекта

Большим вопросом является цена проекта.

Допустим, объект стоит 2,0 млн. Евро. Сколько нужно заплатить за проект?

Приказом Минпромторга от 23 октября 2009 г. №965 утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года, в которой даны следующие ориентиры для оценки затрат на проектирование производств по GMP:

- 7% от стоимости объекта для нестерильных препаратов;
- 8% для производств стерильных лекарственных средств.

Эти цифры отражают реальность и сложность работы по проектированию в соответствии с GMP.

Другие методики определения стоимости проектных работ напоминают гадание на кофейной гуще: сначала назначается стоимость объекта (именно назначается, поскольку оценить ее, не имея никаких

решений нельзя), а затем с применением повышающих и понижающих коэффициентов «рассчитывается» стоимость проектных работ.

Чаще всего стоимость проекта определяется путем переговоров заказчика и проектировщика, тендерами и торгами. Здесь может быть все, что угодно.

Мы постоянно наблюдаем картину, когда надежная и профессиональная фирма называет цену, например, 140 тыс. Евро (7 % от ожидаемой стоимости объекта), а договор на проектирование получают другие только потому, что берутся сделать «проект» за 60 тыс. Евро. Возможно, это хорошо, если исполнитель может разработать проект. Но дешево сделать хороший проект в полном объеме нельзя.

В данном примере заказчик сэкономил 80 тыс. Евро на проекте. Это 4 % от ожидаемой стоимости объекта, т. е. значительно меньше естественной ошибки при предварительной оценке стоимости.

А каковы его потери? Он узнает об этом потом.

Хороший проект тем и отличается от плохого, что он соответствует всем требованиям, дает экономичные (не обязательно дешевые!) решения и гибок, т. е. предусматривает развитие объекта в будущем.

Скупой платит дважды. Эта старая истина в применении к проектированию неточна. Скупой платит многократно.

6.8 Типичные ошибки при проектировании

В любом проекте могут быть незначительные ошибки и опечатки. Стиль работы и решения разных авторов могут различаться и быть предметом дискуссий. Речь идет не о них.

Беда в том, что в массовом масштабе тиражируются абсолютно некомпетентные документы, халтура, которую проектами назвать нельзя.

Великий русский царь Петр I триста лет назад понимал значимость проектов и их качества. В его Указе от 1706 г. говорится:

«Все прожекты зело исправны быть должны, дабы казну зряшно не разорять и Отечеству ущерба не чинить. Кто станет абы как ляпать, того чина лишу и кнутом драть велю».

Эти слова как нельзя более актуальны и сейчас.

Нас, фирму «Инвар-проект», периодически приглашают провести аттестацию проекта. Во многих проектах встречаются грубые ошибки. Все их перечислить невозможно, тем более что они различны для разных проектов.

Рассмотрим лишь несколько примеров.

Пример 1

Правила GMP требуют исключения *перепутывания* продукции и материалов. Это решается за счет планировочных решений и организации маршрутов для персонала, материалов и готовой продукции.

Проводя аудит одного из предприятий по производству инфузионных растворов, мы обнаружили следующее. Стерилизация продукции в пластиковых мешках выполнялась в двух стерилизаторах непроходного типа. Планировка помещения и размещение стерилизаторов допускали возможность перепутывания стерильной и нестерильной продукции. Маршруты движения стерильной и нестерильной продукции пересекались, прием и выдача продукции осуществлялись через одну дверь. Ввиду стесненности помещения стерильная и нестерильная продукция располагались рядом. Объем производства был достаточно велик, и участок работал непрерывно.

Такое производство не соответствует требованиям GMP из-за ошибки в проекте. Исправить ее крайне сложно, а не допустить на этапе проекта — достаточно легко.

Пример 2

Буквально в массовом порядке неправильно присваиваются *классы чистоты*, причем как в сторону завышения, так и занижения.

Мы сталкивались с зоной *B* площадью в несколько сот квадратных метров на уже действующем производстве. Проектировщик предусмотрел зону *B* даже в коридорах. При рациональном подходе площадь зоны *B* можно было сократить в несколько раз, что сэкономило бы капитальные и эксплуатационные расходы. Особую досаду вызывают эксплуатационные расходы, поскольку для зоны *B* требуется высокая кратность воздухообмена, большой расход воздуха и энергии.

Пример 3

Некомпетентность бывает ужасающей. Летом 2011 г., спустя десять лет после выхода основных стандартов по чистым помещениям и книги «Чистые помещения», в которых разъяснено все, автор получил запрос на строительство чистых помещений по готовой планировке. В ней туалеты имели класс 5 ИСО (аналог зоны *A*).

Пример 4

А вот другой случай. Проектировщик проложил *маршрут движения* персонала в зону *C* транзитом через зону *B*, к тому же без комнаты переодевания. Производство было построено, но аттестовать его нельзя. Его нужно переделывать, а это непросто, поскольку перепланировка чистых помещений требует добавления новых элементов, ремонта воздуховодов и других скрытых коммуникаций.

Пример 5

Конвейер из зоны *A* выходит непосредственно в неконтролируемую зону, выступая в нее примерно на два метра. Лента конвейера, выйдя из зоны *A* и побывав в неконтролируемой зоне снова уходит в зону *A*. Это грубое нарушение требований к производству стерильной продукции (приложение 1 к ГОСТ Р 52249—2009, п. 56).

Пример 6

Вот пример из производства нестерильной продукции — *таблеток*. Согласно проекту отбор проб исходных материалов перед помещением их в карантин и взвешивание материалов для производства серии выполнялись в одном помещении в зоне производства, без разграничения. Проектом заложена опасность перепутывания материалов, разрешенных к производству, и материалов, только направляемых на входной контроль.

Пример 7

Еще один пример из таблеточного производства.

Несколько линий, выпускавших таблетки в блистерной упаковке, выходили в одно помещение, причем выходы этих линий располагались в непосредственной близости друг от друга, без деления. Это создавало опасность перепутывания продукции с разных линий.

Пример 8

Распространено нерациональное построение *системы вентиляции и кондиционирования*. Без нужды предусматриваются прямоточные системы без рециркуляции воздуха. Это означает, что зимой система усиленно греет наружный воздух, а летом его охлаждает. Деньги буквально вылетают в трубу.

По-прежнему для чистых помещений прокладываются воздуховоды из нержавеющей стали (вместо оцинкованной). Чей-то воспаленный мозг когда-то, исходя из своего доморощенного понимания чистых помещений, решил, что так лучше. И записал в нормативный документ, который давно утратил силу, но еще жив в умах отдельных разработчиков. В результате заказчик вкладывает деньги ни во что, будучи уверенным, что так надо.

Крайне плохо прорабатываются технологические решения или не прорабатываются совсем. Бывает, вместо них в проекты включаются ксерокопии ГОСТов по гайкам и другому крепежу, и все это принимается заказчиком. Оставшиеся без работы сотрудники оборонных конструкторских организаций берутся за проектирование, не понимая в нем и малой толики.

Конструктор оборудования и проектировщик — принципиально разные специалисты. *Конструктор* разрабатывает документацию для изготовления *изделия* (прибора, ракеты, мебели и др.), а *проектировщик* — для строительства или реконструкции *зданий, помещений, производства*, и он должен это производство знать. Эти два вида деятельности регламентируются совершенно разными документами и различаются в корне. Доверять проект производства по GMP конструктору машин все равно, что поручить сапожнику печь пироги.

Нерациональные и неоправданно дорогие решения — это вообще наша национальная особенность. Она буквально насаждается безграмотными нормативными документами, авторы которых не знают ни производства, ни современной технологии. Горькая иро-

ния ситуации в том и состоит, что при всем нашем небогатом положении нормативные документы требуют более дорогих решений, чем зарубежные нормы. И эти дорогие решения абсолютно не нужны. Хуже того, следование отечественным нормативным документам не выводит производства на современный уровень. С этим можно и нужно бороться.

Конечно, частный заказчик может по своему усмотрению заложить более красивые архитектурные или ландшафтные решения, заплатив за это дорого. Это его право. Но заказчика нельзя вводить в заблуждение, навязывая неоправданно дорогие решения, не предусмотренные нормами.

Требования GMP нужно выполнять. Но нельзя привносить в них свои усложнения, не поставив в известность заказчика. Нельзя доходить до абсурда.

Распространенной практикой одного из институтов, проводящих экспертизу производств, является требование организации входа и выхода в чистое помещение через отдельные комнаты переодевания. А если в помещении работает всего один человек? Зачем предусматривать один маршрут входа в чистое помещение, а другой — для выхода, проложив их через физически разные воздушные шлюзы, тем более в стесненных условиях?

Если речь идет о требованиях к безопасности, то правила GMP их учли, предусмотрев возможность входа и выхода *с разделением во времени* (когда это допустимо).

Пример 9

Этот пример касается крайне важного вопроса: исключения *перекрестных загрязнений* на стадии проектирования за счет *специализации оборудования*.

На одном из российских производств было намечено организовать выпуск:

- препарата для наружного применения;
- сиропов для взрослых и детей.

С целью экономии заказчик решил готовить эти продукты в одном и том же реакторе (конечно, с разделением во времени). Один из аудиторов одобрил это предложение с условием, что аттестация процесса очистки должна дать удовлетворительный результат.

Рассмотрим эту ситуацию подробнее.

Аттестация сама по себе ничего улучшить не может. Она лишь констатирует факт соответствия или несоответствия процесса заданным требованиям. Насколько это заключение может быть достоверным?

Как показано в главе 10, аттестация процессов очистки основана на анализе *проб, отобранных в некоторых частях оборудования* (пусть даже местах «наихудшего случая»), а не со всей поверхности. А результаты этого анализа *распространяются на поверхность всего оборудования*. Это всего лишь допущение, с которым можно мириться в неопас-

ных ситуациях. Заключение об эффективности процесса очистки делается по ограниченной выборке, по отдельным местам оборудования и носит вероятностный характер (в данном случае предусматривался ручной метод очистки).

Нет никакой гарантии того, что в эксплуатации очистка будет точно такой же, что и очистка при аттестации. Другими словами всегда существует риск отклонения реального процесса от данных аттестации. Если внутренние поверхности оборудования имеют сложную форму и «мертвые» зоны, труднодоступные для очистки, то риск становится неприемлемым.

При рассмотрении вопроса о выпуске разной продукции на одном оборудовании нужно обратить внимание на следующее.

Во-первых, нужно рассмотреть, выпуск какой продукции намечен, для кого она предназначена, каков способ применения и насколько она токсична. В данном случае предполагалась перегонка субстанции для приготовления препарата для наружного применения и приготовление сиропов для детей в *одном реакторе*, причем субстанция была **токсична**, и предельно допустимые концентрации при попадании ее внутрь не были установлены.

Только по этому признаку процесс очистки **не подлежит аттестации**, и ни о каком совместном выпуске продукции **речи быть не может!**

Сироп предназначен для приема детьми внутрь. Риск попадания токсичного продукта в сироп для детей в данном случае велик и абсолютно неприемлем.

Возможно только одно решение — организация производства субстанции и сиропов на *раздельном оборудовании*, т. е. **специализация оборудования**.

Во-вторых, успешность аттестации должна быть заложена конструкцией оборудования. Никакая аттестация не может исправить недостатки оборудования и исключить риск. Оборудование должно быть приспособлено к очистке!

В данном случае реактор имел труднодоступные места для очистки и не подлежал аттестации. Конечно, при желании можно разработать процесс очистки такого оборудования. Это разборка реактора перед каждой сменой продукции до такой степени, чтобы не было скрытых мест; очистка всех деталей и поверхностей, которые могут соприкоснуться с продуктом, аттестованным методом; сборка реактора и повторная аттестация уже технологического процесса. И это нужно делать **каждый раз при смене продукции**. Это абсолютно нереально и может присниться только в кошмарном сне.

Но наша действительность многогранна и непредсказуема. Кто-то может заявить, что он пойдет таким путем. Это решение нельзя принять с точки зрения риска. Всегда существует опасность ошибки и недобросовестной работы, особенно, когда ее проверить трудно (в данном случае разборку реактора при каждой смене продукции).

Бывают доводы: мы *консультировались у инспектора*, и он сказал, что это можно.

Важно не то, что говорит аудитор или инспектор сегодня. Важно то, что он или другой инспектор скажет завтра. Требования к производству конкретизируются и ужесточаются, квалификация работников надзорных органов растет. Поэтому единственно реальный путь для производителя, нацеленного на длительную перспективу, это принятие правильных и неуязвимых решений, понимая, что экономическую и юридическую ответственность за них несет он, и только он. Завтра может прийти другой инспектор, а производство останется таким, как его создали. Единственно безопасный путь для производителя — принятие обоснованных решений, не зависящих от субъективных взглядов.

Встречается расхожее мнение: «Разрешено все, что не запрещено». Довод этот верен в том смысле, что запрещено выпускать опасные и не соответствующие своему назначению лекарственные средства. А доказать, что эта опасность отсутствует — задача производителя, при разработке проекта — проектировщика.

Предусмотреть же законом все многообразие технических и организационных средств обеспечения качества продукции невозможно. Этот принцип и заложен в основу GMP.

Пример 10

Этот пример относится к проекту реконструкции большого и хорошо известного завода. Тем не менее, проект был заказан у непрофессиональной организации. Вот некоторые замечания по результатам аттестации проекта:

- Планировочные решения производственного участка, в том числе зоны хранения, не обеспечивают логичного размещения оборудования и материалов. При их реализации высок риск перекрестного загрязнения и перепутывания исходного сырья и различных готовых продуктов;

- Не предусмотрен порядок переодевания персонала, начиная с уличной одежды и обуви;

- Не указано, где и как удаляется вторичная упаковка материалов;

- Планируется выпуск большой номенклатуры препаратов на двух технологических линиях, работающих одновременно и в непосредственной близости. Не приведены меры по предотвращению перекрестного загрязнения и перепутывания материалов и продукции;

- Движение готовой продукции идет через помещение мойки флаконов, что противоречит требованию логической последовательности операций и планировочных решений;

- Отсутствуют кладовые для хранения этикеток, инструкций-вкладышей и упаковочных материалов;

- Рядом с чистыми помещениями расположен участок механической обработки с фрезерным, сверлильным и другими станками;

- В комнате переодевания при входе в асептическую зону мойка для рук расположена после переходной скамьи и т. д.

Рассмотрим примеры замечаний по проектам производства вакцин.

Пример 11

Проект производства вакцин *в ампулах*:

- Часть препаратов относится к III группе патогенности. Особенности работы с ними не учтены;
- Ряд препаратов подлежит последующей лиофилизации. Согласно проекту открытые ампулы с продуктом устанавливают в кассеты, герметично закрывают и передают в помещение лиофильной сушки. Не предусмотрено выполнение требования приложения 1, п. 34, ГОСТ Р 52249–2009) о том, что транспортирование в данное помещение должно выполняться в условиях зоны А в окружении зоны В либо в герметичных передаточных устройствах в окружающей среде типа В;
- Установка открытых ампул с продуктом в кассеты выполняется вручную без указания типа зоны и мер по исключению загрязнения продукции;
- Для производства стерильного сжатого воздуха, контактирующего с первичной упаковкой, используется масляный компрессор;
- Имеет место путаница с классификацией чистоты помещений, порядком входа и выхода персонала, подачи материалов и пр.;
- Отсутствуют решения по маркировке продукции;
- Не предусмотрена возможность подачи крупногабаритного оборудования в случае его замены.

Пример 12

Производство вакцин *в шприцах*.

Проект является набором конструктивных решений по чистым помещениям без проработки технологических решений, в частности:

- предусмотрена ручная подача коробок (*high-pack*) со стерильными шприцами в машину наполнения без выполнения требований асептики;
- мощность производства не соответствует мощности оборудования и пр.
- технологическая линия разорвана: в начале линии поставили бывшую в употреблении машину наполнения и предварительной укупорки шприцев пистонами, затем поставили автомат для установки штоков в шприцы; никто не обратил внимание, что проектировщик не предусмотрел операцию выемки шприцев из коробок после предварительной укупорки и установки их в конвейер по одному, а это — целая технологическая схема.

Результат — негодность всего проекта, всех инженерных и строительных решений.

Здесь не приведены мелкие недочеты, которые могут быть в каждом проекте. Важно, чтобы в проекте не было критических ошибок, и чтобы он содержал все решения, необходимые для создания производства по GMP.

Как уже отмечалось, есть организации, которые берутся за аттестацию проектов, не понимая их сути и не видя ошибок, выдавая в результате ложное положительное заключение.

Есть и другие организации. Они по *правильному проекту* дают *замечания, противоречащие* требованиям GMP. Заказчик такой «аттестации» попадает в трудное положение, особенно если рецензенты обладают учеными степенями и званиями.

Пример 13

Он относится к аттестации проекта в одной из республик, ориентирующихся на GMP ЕС и Европейскую Фармакопею. Проводилась аттестация проекта асептического производства, выполненного в соответствии с этими документами. Аттестацию проводил местный академический институт, далекий от предмета аттестации, и бывший преподаватель. Результат:

- Подвергнуто критике допустимое в Европе решение о финишном ополаскивании флаконов водой высокоочищенной по Европейской фармакопее, приготовленной обратным осмосом, и предложено использование воды для инъекций, получаемой методом дистилляции. Это предложение крайне трудно для реализации на реконструируемой площадке, убыточно и ненужно;

- Предложено неправильное решение для комнаты переодевания, ведущей в асептическую зону, в нарушение требований GMP. Эксперт предложил расположить раковину для мойки рук после переходной скамьи или, в крайнем случае, над переходной скамьей(!). Из замечания видно, что эксперт сам никогда не проходил процедуру переодевания. Он не задал себе вопрос, как, одевая бахилы на переходной скамье, можно вымыть руки, к тому же не забрызгав комбинезон;

- Эксперт дал неверное замечание о недопустимости перехода из зоны *K* в зону *C* и предложил ненужно сложную схему входа в зону *B* через четыре(!) комнаты переодевания: неконтролируемая зона → зона *K* → зона *D* → зона *C* → зона *B*.

Этот эксперт очень дорого обошелся бы предприятию, если бы оно послушало его совета.

В данном случае переход из зоны *K* в зону *C* через одну комнату переодевания был не только допустим, но и являлся единственным вариантом построения планировочных решений в стесненных условиях существующего здания.

Рецензенты, не зная сути дела, дали замечания, уводящие заказчика на путь ошибочных, убыточных и нереализуемых решений.

Мораль проста: о специальных предметах не нужно спорить и не нужно быть академиком:

Предмет нужно знать!

6.9 Выбор оборудования

Одним из ключевых пунктов проекта является выбор оборудования. Этот вопрос рассматривается в главе 8. Здесь обсудим его с позиций проектирования. То, что оборудование должно соответствовать своему назначению и требованиям GMP, понятно всем. Многим понятно, что оно должно успешно пройти все испытания и надежно работать в эксплуатации.

Но есть и другие факторы. Главный из них — оборудование не может работать само по себе, и само по себе оно никому не нужно. Оно должно *работать в процессе*, во взаимной увязке с другим оборудованием.

Заказчик, выбирая оборудование, не всегда учитывает это и лишь сравнивает характеристики и ценовые предложения различных поставщиков. И порой попадает впросак. Оборудование одного и того же назначения и с одинаковыми характеристиками может иметь разную комплектность.

Пример из практики

В нашей практике был показательный случай.

Мы заложили в проект производства инфузионных растворов стерилизатор фирмы *Steris* — одного из мировых лидеров в этой области. Поставщик назвал цену. Она была не низкой, но вполне соответствующей оборудованию высшего класса, условно назовем ее 400 тыс. Евро.

Заказчик решил, что мы плохо искали поставщиков, не защищали его интересы, и решил взяться за дело сам. Он нашел стерилизатор с такими же показателями у другой фирмы. Цена была ниже — 320 тыс. Евро. Заказчик купил его, привез в Россию, доставил на объект и только после этого стал смотреть, что же он взял. Оказалось, что чего-то не хватает. Не хватает парогенератора. Парогенератор нашли. За 120 тыс. Евро.

Потребовалась корректировка проекта, приобретение парогенератора и обвязка его со стерилизатором, которая тоже должна быть выполнена по GMP.

А в предложении *Steris* было учтено все. Более того, парогенератор был встроен в стерилизатор конструктивно, и никаких хлопот с монтажом, обвязкой, аттестацией не было бы.

В итоге заказчик заплатил значительно больше и приобрел много хлопот.

Этот пример — не единичный. Мы сталкиваемся с такими ситуациями постоянно.

Иногда задают вопрос: а может ли соответствовать бывшее в употреблении оборудование, “*Second Hand*”, требованиям GMP?

— Да, может, все зависит от того, что это за оборудование, кто его изготовитель, соответствовало ли оно GMP изначально, в каком оно состоянии, кто, где и как его эксплуатировал.

На вторичном рынке много металлолома, но есть и вполне приемлемое оборудование. Если привести его в порядок, заменить рабочие элементы, то оно может стать единственно реальной возможностью для не слишком богатого предприятия выйти на уровень GMP.

6.10 Строительство и монтаж

Строительство можно разделить на несколько больших этапов:

- выполнение общестроительных работ;
- подвод энергоносителей и коммуникаций;
- монтаж чистых помещений;
- установка и монтаж технологического оборудования и вспомогательных систем, устройство очистных сооружений и т. д.

Общестроительные работы включают в себя обустройство территории, строительство зданий и сооружений, подвод наружных сетей и выполнение внутренних отделочных работ до готовности помещений к монтажу чистых помещений и инженерных систем.

Энергоносители (электроэнергия, горячая вода, пар и пр.) и коммуникации (водопровод и канализация, сети связи и пр.) должны быть подведены к точкам потребления или подключения в необходимом количестве и с предусмотренными проектом параметрами.

Чистые помещения включают в себя ограждающие конструкции (стены, полы, потолки, окна, двери, передаточные камеры), системы вентиляции и кондиционирования воздуха со средствами автоматизации, светильники, сантехническое и другое оборудование в контуре чистых помещений.

Технологическое оборудование и вспомогательные системы, как правило, монтируются после завершения всех чистых работ. Исключением является тяжелое оборудование и трубопроводы, монтаж которых должен выполняться ранее. Все работы должны проводиться с соблюдением требований к чистоте.

Исключительно важным условием является четкая организация работ и распределение ролей между заказчиком и подрядчиками. Характерными конфликтами являются споры: кто ведет кабель к распределительному щиту, кто прокладывает сети внутри помещений и пр. Все это должно быть оговорено при заключении договора.

Например, подрядчик, выполняющий монтаж чистых помещений, должен четко указать, что он приступает к выполнению работ только после завершения всех общестроительных работ, подвода коммуникаций и оформления соответствующего акта.

Примерный график переоборудования помещений показан на рис. 6.1.

График дает основную канву. На практике бывают отклонения от него. В строительстве обычно принимает участие несколько подрядчиков. Общестроительные работы и монтаж чистых помещений выполняются, обычно, разными подрядчиками. Этот стык является причиной серьезных сбоев. График прост, но его выполнение требует четкой организации работы и поставок всего необходимого.

Главное правило — *работать чисто*. Нельзя начинать монтаж воздухопроводов до завершения общестроительных работ, уборки мусора и наведения порядка до уровня визуальной чистоты. Нельзя начинать монтаж чистых помещений до завершения общестроительных работ и монтажа воздухопроводов.

Порядок монтажа с указанием требований к уборке, одежде монтажников, правилам поведения и пр. должен быть оформлен в виде *протокола чистоты* [12]. Отклонение от этого правила сказывается на этапах испытаний чистых помещений и эксплуатации, особенно для асептических производств.

Примеры из практики

Пример 1

Самым печальным примером является опыт предприятия, где монтаж технологического оборудования для производства инфузионных растворов был сделан *до* монтажа воздухопроводов и чистых помещений. Технологическое оборудование участка по изготовлению пластиковых мешков, реакторы и линии наполнения находились в открытом виде при монтаже чистых помещений. Этот объект требовал полной ревизии, включая замену отдельных узлов на новые.

Пример 2

Это пример грубых нарушений технологии монтажа чистых помещений. Общестроительные работы, монтаж воздухопроводов и чистых помещений выполнялся одновременно. Мусор не убирался, рабочие курили и сорили на площадке. Воздуховоды поступили грязными и не обрабатывались перед монтажом. Концы воздухопроводов не заглушались. Стройка велась грязно и не организовано. Уборка в конце смены не проводилась.

В результате пришлось заменить все воздухопроводы и затратить много усилий на приведение участка в порядок.

№№ п/п	Наименование работ	2011 г.		2012 г.				2013 г.		
		III	IV	I	II	III	IV	I	II	III
1	Разработка рабочей документации	■								
2	Общестроительные и отделочные работы		■	■						
3	Поставка оборудования вентиляции и кондиционирования			■	■					
4	Поставка и монтаж воздуховодов			■						
5	Монтаж и обвязка кондиционеров, чиллеров и пр.				■	■				
6	Монтаж системы автоматизации управления вентиляцией и кондиционированием					■				
7	Поставка конструкций чистых помещений				■	■				
8	Монтаж чистых помещений					■	■			
9	Укладка пола						■			
10	Поставка и монтаж системы воды очищенной и воды для инъекций					■	■			
11	Поставка и монтаж системы сжатого воздуха					■	■			
12	Поставка и монтаж систем технологических газов					■	■			
13	Поставка и монтаж технологического оборудования			■	■	■	■	■		
14	Обучение персонала						■	■		
15	Пусконаладочные работы							■		
16	Испытания (аттестация) и ввод производства в эксплуатацию								■	■

Рис. 6.1. Пример графика монтажа и ввода производства в эксплуатацию

Пример 3

На одном из объектов при строительстве чистых помещений заказчик не подвел горячую воду к секции подогрева кондиционера, а вину за срыв сроков ввода чистого помещения попытался возложить на монтажников чистого помещения и системы вентиляции и кондиционирования. Чтобы избежать такой ситуации, нужно четко оговаривать границы выполнения работ и ответственности. Но этого мало. Исходя из задачи построить чистые помещения и сдать их в эксплуатацию, подрядчику полезно отслеживать выполнение «чужих» работ, от которых зависит сдача чистого помещения, и оформлять это протоколами, под которыми должны подписываться все участники.

Пример 4

Подрядчик взял на себя монтаж и сдачу чистых помещений «под ключ», начиная с поставки конструкций и оборудования. Заказчик уверил, что все общестроительные работы будут закончены, скажем, к 1 апреля. Исходя из этого, были заключены договоры на поставку. Поставщики свои обязательства выполнили в установленный срок и информировали о готовности конструкций к отгрузке. А объект оказался не готов.

Возникает вопрос: где хранить конструкции, если в здании для этого места нет, и предусматривался монтаж «с колес»? На заводе-изготовителе? На другом складе? На открытой площадке? Кто за это будет платить?

Таких вопросов возникает много и все они должны быть предусмотрены и решаться должным образом.

Наиболее распространенными причинами срыва сроков сдачи чистых помещений являются неготовность объекта к монтажу и перебои с финансированием. Это нужно иметь в виду, и предусматривать необходимые меры, вплоть до временной консервации объекта.

Конечно, жизнь сложнее, она отклоняется от рекомендаций и схем. Но в том-то и состоит задача руководителя, чтобы он *управлял* процессом и *корректировал* работу при отклонениях, не допуская нарушений основных принципов.

Ввод в эксплуатацию

Ввод в эксплуатацию производства — непростой и небыстрый процесс. Нужно полностью завершить все строительные-монтажные и пуско-наладочные работы, провести аттестацию (испытания) критического оборудования и процессов, создать систему документации, набрать персонал и обучить его, пройти аудит и инспектирование.

На одном из современных производств в Швейцарии на это ушел год, причем производство располагалось в существующем здании действующего предприятия и занимало несколько сот квадратных метров.

Наиболее запутанной и непростой задачей является аттестация процессов и оборудования, которая рассмотрена в главах 9–11.

№№ п/п	Наименование работ	2011 г.				2012 г.				2013 г.		
		III	IV	I	II	III	IV	I	II	III		
1	Разработка рабочей документации	■										
2	Объектно-сметные и отдельные работы		■	■								
3	Поставка оборудования вентиляций и кондиционирования			■	■							
4	Поставка и монтаж воздуховодов			■	■							
5	Монтаж и обвязка кондиционеров, чиллеров и пр.			■	■							
6	Монтаж системы автоматизации управления вентиляцией и кондиционированием			■	■							
7	Поставка конструкций чистых помещений			■	■							
8	Монтаж чистых помещений				■							
9	Укладка пола						■					
10	Поставка и монтаж системы воды опускной и воды для вентиляции						■					
11	Поставка и монтаж системы сжатого воздуха						■					
12	Поставка и монтаж систем технологических газов						■					
13	Поставка и монтаж технологического оборудования			■	■							
14	Обучение персонала								■			
15	Пусконаладочные работы								■			
16	Испытания (аттестацию) и ввод производства в эксплуатацию									■		

Рис. 6.1. Пример графика монтажа и ввода производства в эксплуатацию

Глава 7

ЗДАНИЯ И ПОМЕЩЕНИЯ

Материал главы не является рецептом или типовыми рекомендациями. Он скорее обозначает проблему, давая пользователям, изготовителям и поставщикам оборудования основное направление для принятия решений. При организации производства следует учесть множество факторов, которые не всегда очевидны и требуют специальных знаний и опыта. Страшного в этом нет ничего, проблемы, как правило, разрешимы. Нужно только их знать и действовать правильно.

7.1 Здания и производственная площадка

Этот вопрос рассматривается как при новом строительстве, так и при реконструкции существующего производства.

На первом этапе работы следует уяснить:

- что и в каком объеме предполагается выпускать (номенклатура и объем выпуска продукции);
- будут ли размещены на данной площадке все здания и помещения, необходимые для производства;
- или часть из них будет вынесена на другую площадку в рамках предприятия;
- или некоторые операции будут выполняться сторонними организациями.

По договору со сторонними организациями могут выполняться отдельные этапы технологического процесса, например, радиационная стерилизация продукции, контрольные функции (контроль на стерильность, пирогенность и т. д.), работы по обеспечению производства (стирка и стерилизация одежды, уборка чистых помещений и пр.).

Исходя из этого, следует определить состав строений и разработать генеральный план территории.

Следует предусмотреть:

- производственные мощности, исходя из заданной номенклатуры и объема выпуска продукции;
- склады исходных и упаковочных материалов и готовой продукции;
- контрольные лаборатории и виварии (при необходимости);
- административно-хозяйственные помещения;

- пункты питания;
- энергетическое хозяйство;
- очистные сооружения;
- транспортное хозяйство (гараж, стоянка для автомобилей, ремонтное хозяйство);
- сети и коммуникации;
- вспомогательные и ремонтные помещения;
- системы охраны и допуска;
- и многое другое.

Конкретный состав зданий, помещений и сетей зависит от поставленной задачи. Главное — не упустить важные элементы и обеспечить баланс мощностей по всей производственной цепи. Например, площади складов должны соответствовать мощности производства, возможности вивария и контрольной лаборатории должны обеспечивать выпуск продукции в требуемом объеме.

Целесообразно в разумных пределах предусмотреть резерв мощностей (глава 17).

Решив организовать или развивать производство, нужно иметь в виду главную мысль: в начале и центре всего стоит технология. Без грамотного решения вопросов технологии двигаться никуда нельзя. Проектная организация, занимающаяся промышленным проектированием, должна иметь технологов высшей квалификации, которые дают задания и определяют работу всех остальных специалистов: строителей, вентиляционщиков, электриков, сантехников и пр.

Технологический процесс определяет требования к оборудованию, помещениям и планировочным решениям, габаритам и числу этажей здания, строительным конструкциям, чистоте воздуха, потребляемым энергоносителям, воде и т. д. (рис. 7.1).

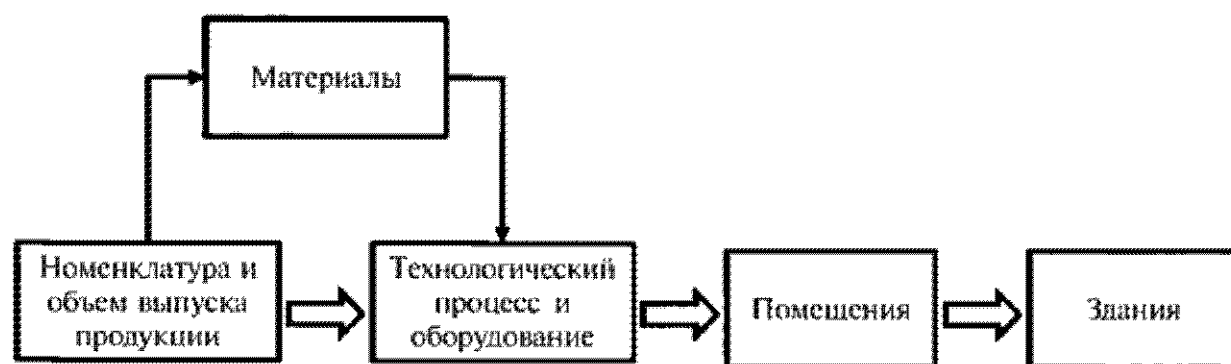


Рис. 7.1. Схема формирования требований к зданиям и помещениям

Строить новое здание или размещать производство в существующем — вопрос неоднозначный, и ответ на него зависит от нескольких факторов.

Первым фактором является **масштаб** производства. Если требуется всего несколько сот квадратных метров и здание по своим характеристикам допускает размещение производства, то лучший путь — это переоборудование (перепланировка, реконструкция) помещений.

Второе — нужно понять, можно ли вообще разместить планируемое производство в данном здании. Если производство занимает тысячи и десятки тысяч квадратных метров, потоки материалов и готовой продукции велики, требуется установка крупногабаритного тяжелого оборудования и планировочные решения с учетом защиты от перекрестных загрязнений и перепутывания продукции не могут быть реализованы в имеющемся здании, то нужно строить новое.

Получая задание на проектирование, нужно оценить его реальность, понять можно ли его выполнить, а если можно, то какой ценой.

Пример

Заказчиком была поставлена задача разработать концепцию производства двух различных стерильных препаратов в одном корпусе. Размеры серий составляли 60 тыс. флаконов. Здание было построено более 50 лет назад для лабораторных целей, имело слабые плиты перекрытия и фундамент. Оно представляло собой длинный узкий корпус шириной около 17 м с четырьмя несущими стенами вдоль здания, две из которых проходили внутри здания. По условиям прочности и безопасности здания делать большие проемы в этих стенах было нельзя.

Для размещения крупногабаритных лиофильных сушилок требовалось серьезное усиление конструкций. Выполнить требования GMP при организации производства разных препаратов было нельзя. Строительство пристройки с размещением в ней тяжелого оборудования было недопустимо, поскольку изменяло статические нагрузки на без того слабый фундамент здания.

Было предложено два решения: снести этот корпус и на его месте построить новый, исходя из новых задач, или строить новый корпус на новом месте.

Третий фактор — это потребность в энергоносителях, воде и пр. Он может сыграть решающую роль при оценке строительства на той же площадке или на другой территории. На самом раннем этапе нужно знать, какие энергоносители, включая электроэнергию, горячую и холодную воду, газ, пар и пр., потребуются и в каких количествах. Нужно учесть наличие коммуникаций и дорог, а при их отсутствии или недостатке оценить, во что обойдется строительство. Возможно, что на создание внешней структуры потребуется больше средств, чем на само производство.

Решение об организации или развитии производства во многих случаях неочевидно и для его принятия нужно проработать множество специальных вопросов.

Это задача **концепции** проекта.

Концепция должна быть выполнена профессионально и учитывать все стороны вопроса. Концепция, выполненная химиком-аналитиком, специалистом по вентиляции или конструкциям, рискует не учесть все существенные факторы и завести заказчика в тупик. Недостаточно и одних технологов. В разработке концепции должны принимать участие представители всех основных специальностей, в том числе конструкторы, специалисты по вентиляции, тепло- и водоснабжению, электрики.

Концепция должна быть комплексной и не оставлять без внимания ни одного существенного фактора. Нужно учесть не только специальные показатели назначения объекта, но и общие нормы промышленной и иной безопасности.

Пример

Несколько лет назад мы получили заказ на *аттестацию концепции* производства инфузионных препаратов мощностью 8 млн. пакетов в год. Производство планировалось разместить в действующем здании на восьмом этаже. Все остальные этажи были заняты, и их использовать не было никакой возможности. Концепция содержала планировочные решения и заключение, что производство на этих площадях разместить можно, надо начинать проектирование и заказ оборудования.

Инвестор решил подстраховаться и передал концепцию на аттестации нам. Проверка показала полную несостоятельность концепции и невозможность размещения этого производства на выделенных площадях по следующим причинам:

- стерилизаторы, дистилляторы и другое тяжелое оборудование разместить на верхних этажах здания было нельзя, усилить конструкции также было невозможно, здание построено несколько десятилетий назад как офисное и складское для легкой продукции и непригодно для организации производства инфузионных растворов в больших объемах;
- подъем и перемещение тяжелого оборудования был нереален, монтажные проемы по причинам недостаточной прочности конструкции здания организовать было нельзя;
- существующие лифтовые шахты не годились для перемещения больших количеств продукции, специальные лифты организовать было невозможно;
- разработчик концепции не построил циклограммы (временные диаграммы) производства и не оценил реальность его организации во времени;
- в силу стесненности условий требования GMP по защите от перекрестных загрязнений и перепутывания продукции были не выполнены;
- места для складов не было, и организовать их было негде.

Заказчик согласился с нашими доводами и принял решение о разработке новой концепции для строительства корпуса на другой площадке.

Это подтверждает истинность старой поговорки: «*Семь раз отмерь, один раз отрежь*».

Здание — это оболочка для технологического процесса, выполненная из строительных конструкций. Это *форма*, в которой нужно разместить *содержание* — производство продукции с заданной номенклатурой, объемом выпуска и технологией. Нужно учесть и ограничения в виде норм охраны природы, противопожарных, санитарных и других правил.

Из диалектики известно, что содержание определяет форму, а не наоборот.

Тот, кто пытается нарушить этот закон, терпит поражение.

Новое строительство

Новое производство легче и лучше организовывать в новом здании. Это логично. Лучше решать прямую задачу, т. е. строить здание исходя из требований технологии, а не наоборот. Эта схема понятна, но не всегда реализуема. Независящая от технологической и вообще здоровой логики реальность бывает сильнее.

Очень часто решающим условием являются возможности инвестора или собственника здания, трудности получения исходно-разрешительной документации, сложности процедуры согласования и другие факторы реальной жизни.

У инвестора может быть всего один вариант — разместить производство в имеющемся здании. Есть и серьезный логический довод: зачем строить новое, когда здание уже есть, нужно использовать его. Если это так, то в первую очередь нужно оценить, а возможно ли это?

Следует разработать концепцию, проект и показать, можно ли решить задачу, и если можно, то какой ценой, а если нельзя, то показать, почему. Может оказаться целесообразным организация производства в меньшем объеме, либо потребуются надстройки и пристройки, что проще, чем новое строительство.

Реконструкция существующего здания

Самым простым решением с организационной точки зрения является организация производства в существующем здании. Она может быть выполнена путем перепланировки, переоборудования или реконструкции здания. Любая из этих работ должна начинаться с проекта примерно в том же объеме, что и для нового строительства.

Исключением могут быть разделы «Генеральный план и транспорт», «Наружные сети» и пр., если реконструкция не требует изменения существующих решений и имеющихся энергоносителей достаточно.

7.2 Требования технологии

Эти требования установлены правилами ГОСТ Р 52249–2009 (GMP ЕС) и правилами cGMP США. Эти требования дополняют друг друга и играют ключевую роль.

Особые требования устанавливаются к производству стерильных лекарственных средств. Ввиду ограниченности объема книги они здесь не рассматриваются и вынесены в отдельную монографию «Производство стерильных лекарственных средств» [10].

Ниже приводятся только общие требования для всех производств.

7.2.1 Требования ГОСТ Р 52249–2009

Требования GMP к помещениям даны в части I ГОСТ Р 52249–2009 [1].

Планировочные решения помещений должны предусматривать:

- логичную последовательность выполнения операций;
- исключение перепутывания материалов и продукции;
- отсутствие пересечения маршрутов движения (потоков) персонала, исходных и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции, если иное не предусматривается разделением потоков во времени, например, для небольших производств;
- разграничение производственных зон и зон приема пищи;
- выполнение особых условий для производств токсичных, сильнодействующих, вакцинных и других препаратов со специальными требованиями;
- возможность поддержания перепадов давления воздуха между помещениями (при необходимости):
- порядок входа и выхода из помещений, переодевания персонала, перемещения материалов и продукции;
- обеспечение заданных классов чистоты;
- возможность рационального размещения оборудования с достаточными площадями для эксплуатации, технического обслуживания и ремонта;
- удобство подвода и технического обслуживания коммуникаций, энергоносителей, технологических сред и пр.

Помимо общих требований правила GMP конкретизируют требования к различным зонам:

- производственным зонам;
- зонам складирования;
- зонам контроля качества;
- вспомогательным зонам.

К помещениям производств стерильных лекарственных средств предъявляются дополнительные требования, которые даны в приложении I к ГОСТ Р 52249–2009.

Свою специфику имеет правильная и рациональная организация чистых помещений и чистых зон.

Аналогичные, но несколько отличающиеся требования установлены в США.

7.2.2 Требования США

Кодекс федеральных правил США 21 CFR 210, 211 [16] дает следующие требования к зданиям и помещениям (в сокращении):

Подраздел С

§211.42 Требования к проекту и конструкциям

(а) Здания для производства, упаковки и обращения с лекарственными средствами должны иметь необходимые размеры, конструкцию и располагаться так, чтобы обеспечить выполнение предусмотренных операций, очистку и техническое обслуживание.

(б) Здания должны иметь достаточные площади для размещения оборудования и материалов в порядке, предотвращающем перепутывание исходных материалов, первичных упаковочных материалов, средств для укупорки, этикеток, материалов, используемых в ходе технологического процесса, или готовых лекарственных средств, и не допускать их загрязнения. Проектом должна быть предусмотрена такая организация потоков исходных и первичных упаковочных материалов, средств для укупорки, этикеток, материалов, используемых в ходе технологического процесса, и готовых лекарственных средств внутри здания или между зданиями, которая не допустила бы их загрязнения.

(с) Технологические операции должны выполняться внутри специально выделенных зон требуемых размеров. Следует предусмотреть отдельные или выделенные зоны или другие меры защиты от загрязнений или перепутывания при выполнении следующих операций:

(1) Прием, идентификация, хранение или изъятие из обращения исходных, первичных упаковочных материалов, средств для укупорки и этикеток, находящихся на стадиях отбора проб и контроля отделом контроля качества до передачи их в производство или на упаковку;

(2) Обращение с отклоненными исходными, первичными упаковочными материалами, средствами для укупорки и этикетками до их утилизации;

(3) Хранение переданных в производство исходных, первичных упаковочных материалов, средств для укупорки и этикеток;

(4) Хранение используемых в ходе технологического процесса материалов;

(5) Выполнение технологических операций;

(6) Упаковка и маркировка;

(7) Карантинное хранение готовых лекарственных средств до получения разрешения на реализацию;

(8) Хранение готовых лекарственных средств после получения разрешения на реализацию;

(9) Выполнение контроля, в том числе в лабораториях;

(10) Асептическое производство.

(d) Операции по производству и упаковке пенициллина должны выполняться в помещениях, отделенных от тех, которые предназначены для производства других лекарственных средств для человека.

§211.48 Обеспечение водой

(a) Питьевая вода должна подаваться под непрерывным положительным давлением. Сети водопроводов не должны иметь дефектов, которые могут привести к загрязнению в лекарственные средства. Питьевая вода должна удовлетворять требованиям к питьевой воде (*Environmental Protection Agency's Primary Drinking water regulations set forth in 40 CFR part 141*). Не допускается поступление воды, не соответствующей этим стандартам, в системы питьевой воды.

(b) Раковины должны иметь необходимые размеры; при непосредственном подсоединении их к канализационным трубам следует предусматривать разрыв струи или другие средства защиты от обратного потока.

§211.50 Стоки и отходы

Следует предусмотреть безопасное обращение со стоками, мусором и другими отходами в зданиях, помещениях и пр. в соответствии с санитарными нормами.

§211.55 Умывальники и туалеты

Следует предусмотреть необходимое снабжение холодной и горячей водой, мылом или моющими средствами, воздушными фенами для сушки рук или одноразовыми полотенцами. Туалеты должны иметь удобный доступ из рабочих зон и быть чистыми.

§211.56 Уборка

(a) Все здания, используемые для производства, упаковки или обращения с лекарственными средствами, должны поддерживаться в чистоте. В них должны выполняться санитарные нормы. В зданиях не должно быть грызунов, птиц, насекомых и других паразитов (за исключением лабораторных животных). Мусор и органические вещества должны своевременно удаляться с соблюдением санитарных правил.

(b) Порядок уборки должен быть установлен инструкциями с указанием ответственности, порядка и графика уборки помещений, оборудования и материалов.

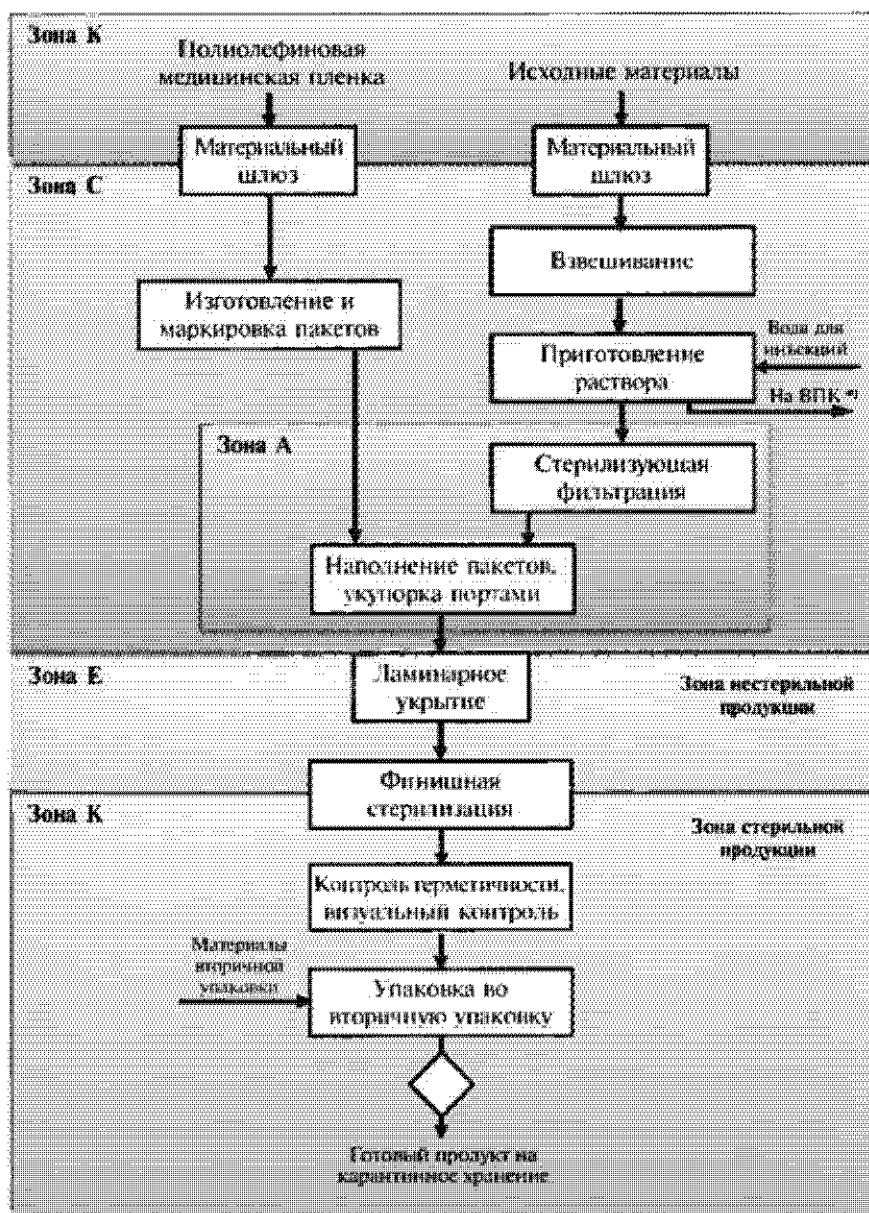
(c) Порядок использования средств против грызунов, насекомых, грибов, средств для фумигации (обработки газом), моющих и дезинфицирующих средств должен быть установлен инструкциями. Целью этих инструкций является предупреждение загрязнения оборудования, исходных и упаковочных материалов, пробок, этикеток и лекарственных средств. Не допускается использование против грызунов средств, не зарегистрированных в федеральном акте *Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (7 U.S.C.135)*.

7.3 Технологический процесс

Рассмотренные выше требования должны быть реализованы в планировочных решениях.

Отправной точкой разработки планировочных решений является *промышленный регламент* — документ, в котором указаны все технологические операции, исходные материалы с указанием количеств, требования к воде, сжатому воздуху и пр., оборудованию, персоналу, нормы расхода времени, требования к готовой продукции и методы контроля, в том числе внутрипроизводственного.

На основе промышленного регламента строится блок-схема производства (рис. 7.2, 7.3).



*)Внутрипроизводственный контроль

Рис. 7.2. Блок-схема производства препаратов с финишной стерилизацией

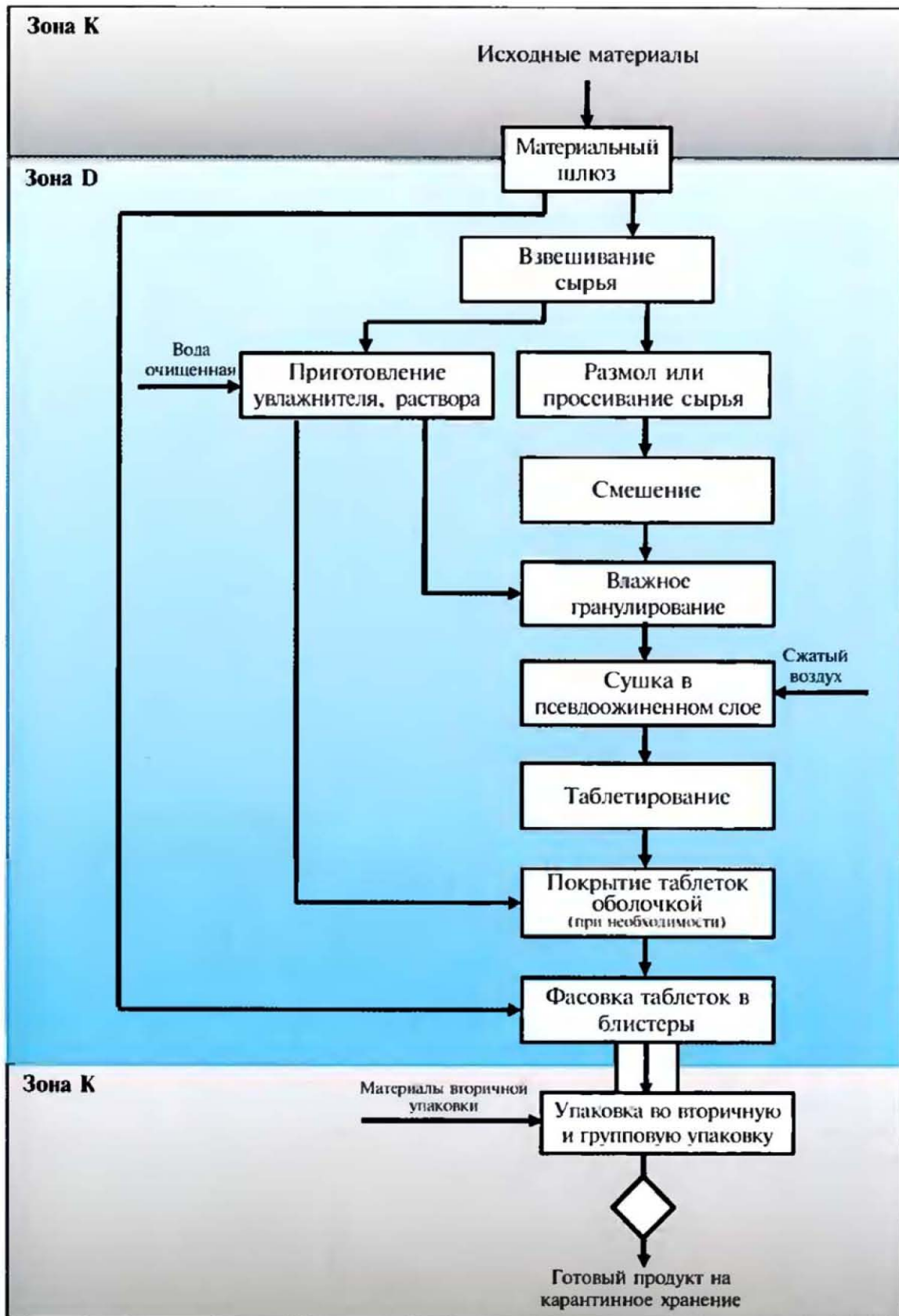


Рис. 7.3. Блок-схема производства твердых лекарственных форм

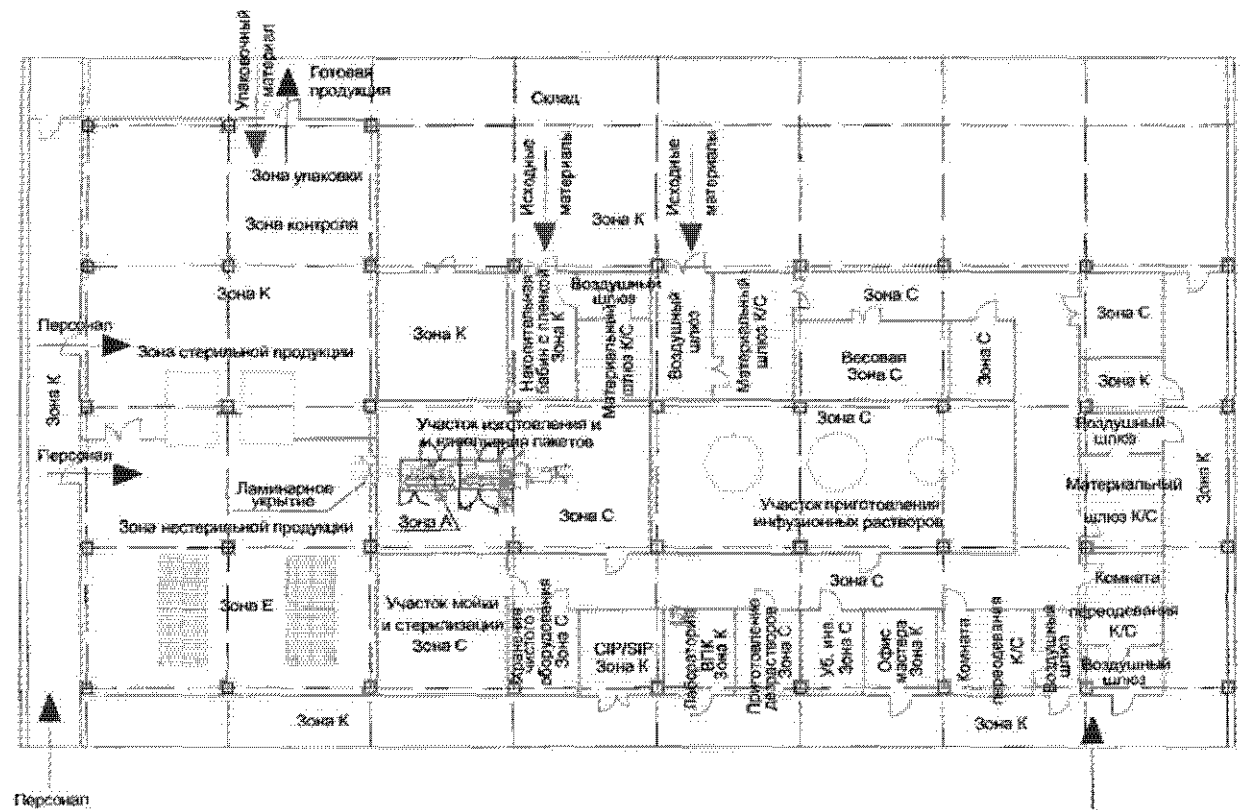


Рис. 7.4. Фрагмент планировочных решений для производства препаратов с финишной стерилизацией

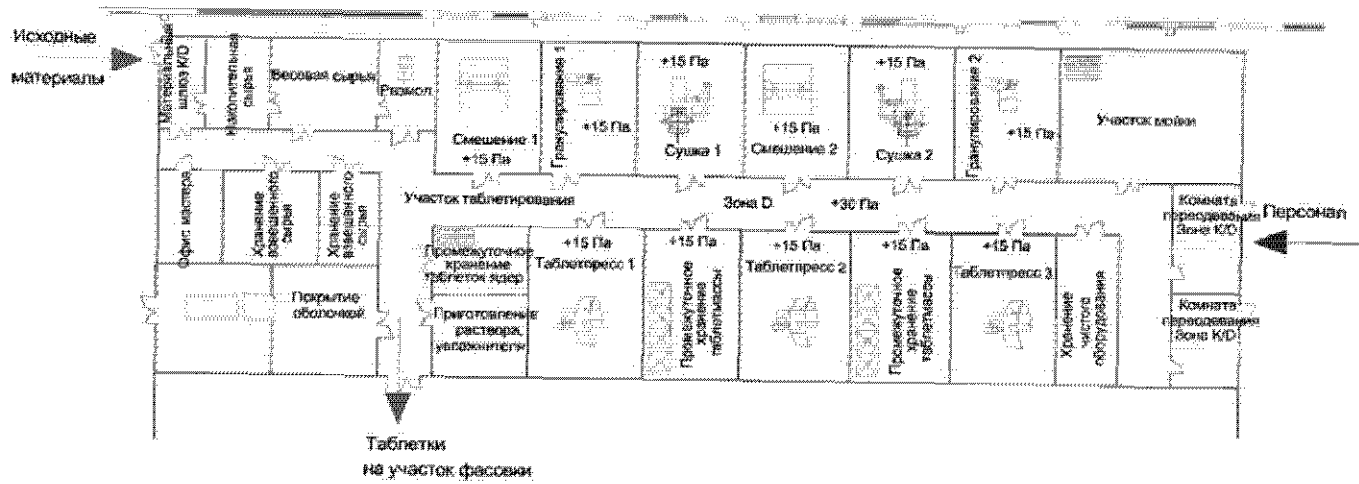


Рис. 7.5. Фрагмент планировочных решений для производства твердых форм

На блок-схеме указываются основные операции и помещения, в которых они выполняются, требования к классам чистоты помещений, используемые материалы, вода и пр. Она наглядно иллюстрирует суть промышленного регламента и является мостом к разработке планировочных решений. Пользуясь ею и зная габариты технологического оборудования и требования к его размещению, можно разрабатывать планировочные решения (примеры на рис. 7.4 и 7.5).

Грамотно построить планировочные решения мало. Нужно выполнить *материальный баланс* и *баланс мощностей* оборудования. В идеальном случае производительность оборудования должна быть одинаковой. Это экономное решение. На практике оно не всегда выполнимо. Тогда мощность производства будет определяться мощностью лимитирующего оборудования, и может оказаться целесообразной установка дополнительных стерилизаторов, таблетпрессов и пр. Нужно построить *временную диаграмму* процесса. На рис. 7.6 показан пример из реального проекта. Благодаря диаграмме заказчик увидел невозможность совмещения производства двух препаратов на одной линии.

Временная диаграмма позволяет понять реальную схему работы производства и его мощность, обнаружить узкие места, выявить пересечения технологических потоков во времени. Бывают случаи, когда при построении временной диаграммы не только вносятся коррективы в планировку, но она пересматривается целиком или обосновывается невозможность организации производства с данной мощностью на данных площадях.

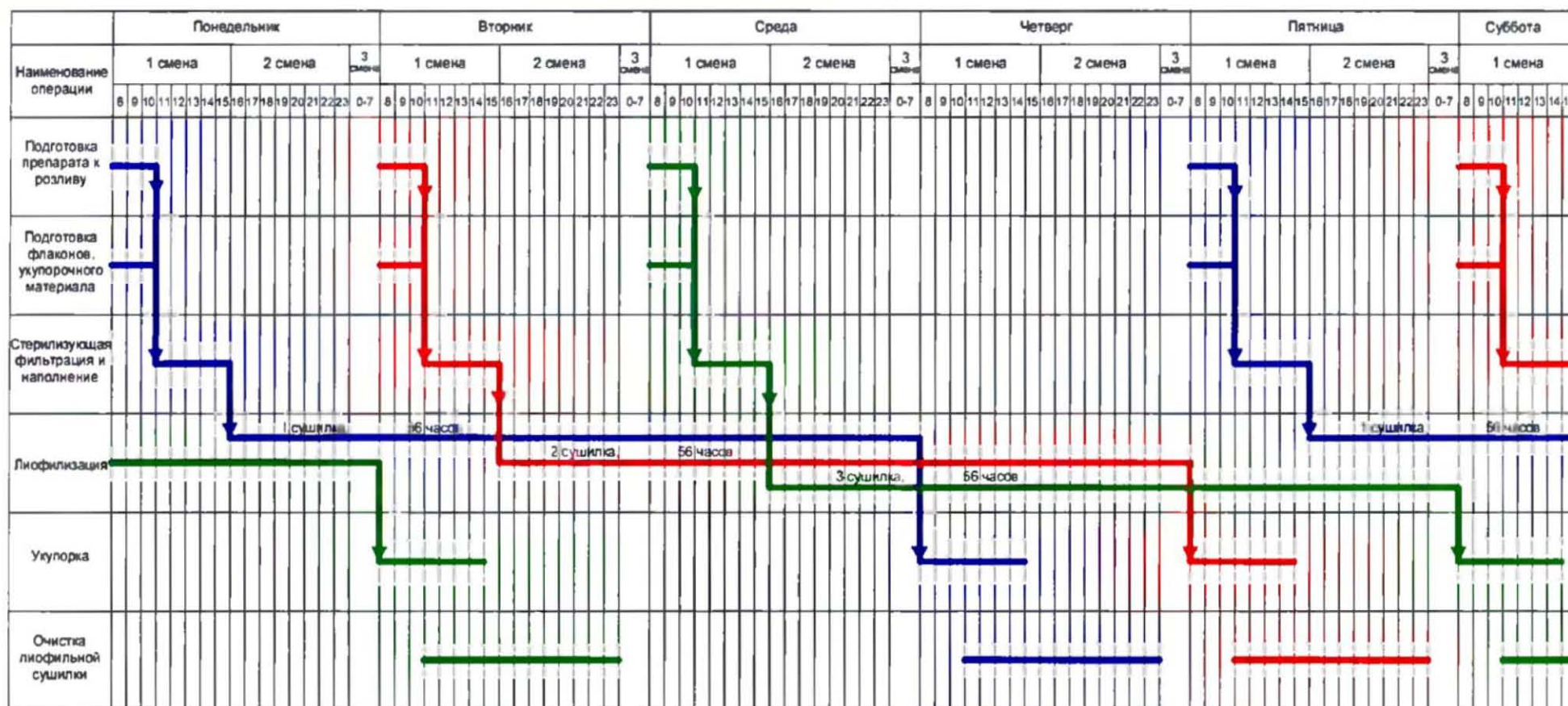
7.4 Чистые помещения

Требования к чистым помещениям подробно рассмотрены в комплексе стандартов ГОСТ Р ИСО 14644 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» (части 1–7, Глава 22) и в книгах [10, 12].

Правила GMP устанавливают требования к классам чистоты помещений только для производства стерильных лекарственных средств. Но это не значит, что в производстве нестерильных лекарственных средств чистота не нужна. Чистота нужна везде, но требования к ней и методы обеспечения различны.

Стерильные лекарственные средства

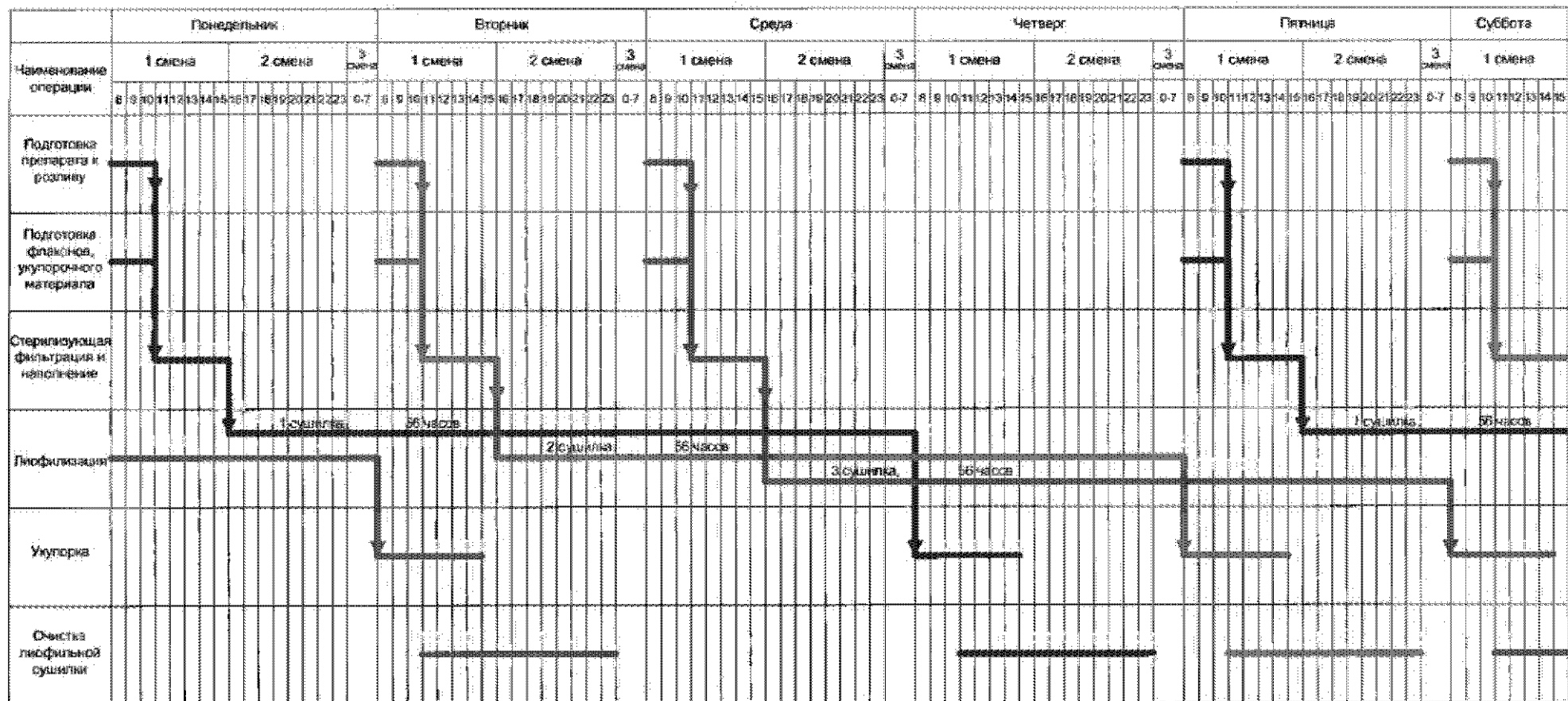
ГОСТ Р 52249–2009 (GMP ЕС), приложение 1, устанавливает требования к чистоте воздуха в производстве стерильных лекарственных средств, а Руководство FDA США — к чистоте воздуха в асептическом производстве [1, 34].



Примечания:

- При заданной мощности линия будет работать 336 дней в году только на один препарат.
- Совместить производства разных препаратов в лиофилизированной форме невозможно.

Рис. 7.6. Временная диаграмма производства стерильного препарата крови



Примечания:

- При заданной мощности линия будет работать 336 дней в году только на один препарат.
- Совместить производства разных препаратов в лиофилизированной форме невозможно.

Рис. 7.6. Временная диаграмма производства стерильного препарата крови

Подробно требования к чистым помещениям в производстве стерильных лекарственных средств рассмотрены в книге «Производство стерильных лекарственных средств» [10], которая является продолжением данной монографии.

Нестерильные лекарственные средства

Правила GMP не устанавливают конкретных количественных требований к чистоте помещений для производства нестерильных лекарственных средств. В то же время на них распространяются общие положения обеспечения «минимального риска загрязнения материалов и продукции».

Поверхности производственных помещений «должны быть гладкими, без трещин и открытых стыков». Должна быть обеспечена «эффективная система вентиляции, оборудованная устройствами контроля воздуха». Многие предприятия, чтобы выполнить эти требования, используют для нестерильного производства чистые помещения, хотя в нормативных документах этого требования нет.

Это непривычная для нас постановка дела: прямых норм на чистоту нет, контроля за выполнением этих условий нет, а предприятия добровольно вкладывают средства в обеспечение чистоты и повсеместно стремятся обеспечить чистоту при производстве нестерильных лекарственных средств.

Зачем это нужно? Это нужно для обеспечения стабильности препарата и его длительного срока годности, поскольку чистые помещения являются надежным средством защиты продукции от загрязнений, в том числе микроорганизмами. Это дает гарантию выполнения требований к микробиологической чистоте.

В производстве твердых форм на многих предприятиях используются зоны D (класс 8 ИСО в оснащённом состоянии), а жидких нестерильных средств — зоны C (класс 7 ИСО). Для жидких нестерильных препаратов нужна более высокая чистота, поскольку влага является благоприятной средой для размножения микроорганизмов. Благодаря чистоте срок годности препарата достигает 3-5 лет.

Тонкость вопроса состоит в том, что при декларировании класса чистоты или типа зоны следует выполнить все требования комплекса стандартов ГОСТ Р ИСО 14644-1 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» и ГОСТ Р 52249-2009 к планировочным решениям и конструкциям чистых помещений, комнатам передевания, материальным шлюзам, системе вентиляции и пр.

Если этого не делать, то можно ввести нестандартные классы чистоты (например, F, E, K), специфицировав необходимые параметры (концентрацию частиц, перепад давления и пр., исходя

из конкретной задачи). В таких помещениях может быть обеспечена нужная чистота воздуха при упрощенных технических решениях, например, без комнат переодевания и материальных шлюзов.

Эта мысль заложена в ГОСТ Р 52896–2007 «Производство лекарственных средств. Технологическое оборудование для производства твердых лекарственных форм. Общие требования» и руководство ISPE по производству твердых форм и [4, 42].

ГОСТ Р 52896–2007 устанавливает следующие требования к уровням защиты различных этапов технологического процесса (таблица 7.1):

- уровень 1 – оборудование и зоны, к которым не предъявляются специальные требования;
- уровень 2 – оборудование и зоны, в которых следует принять меры по защите открытого продукта и материалов, входящих в продукт;
- уровень 3 – оборудование и зоны со специальными требованиями к окружающей среде и средствам ее контроля для предотвращения загрязнения продукта и материалов, входящих в продукт, а также предотвращения утраты им своих свойств.

Указанные требования предъявляются для рабочих зон оборудования (где выполняются операции с продуктом) или помещения, где размещено оборудование.

Защита процессов и продукта от загрязнений, в том числе от перекрестных загрязнений, обеспечивается за счет применения:

- закрытого оборудования;
- систем мойки на месте (*WIP* – «*Wash-In-Place*») или очистки на месте (*CIP* – «*Clean-In-Place*»);
- фильтрации воздуха, поступающего в оборудование, в соответствии с требуемым уровнем защиты;
- чистоты помещения, в котором находится оборудование;
- чистоты технологических сред;
- контроля параметров и пр.

Системы мойки и очистки на месте предусматривают автоматическую обработку оборудования по замкнутой схеме, без контакта обрабатываемых поверхностей с окружающей средой и персоналом.

Для одного и того же вида оборудования могут потребоваться различные уровни защиты в зависимости от следующих факторов:

- площади поверхности материалов (промежуточного или готового продукта), контактирующей с окружающей средой;
- специализации оборудования для данного продукта или использования оборудования для различных видов продукции;
- приспособленности оборудования к эффективной очистке;
- степени гигроскопичности продукта и влияния на него влаги.

Таблица 7.1

Рекомендуемые уровни защиты при производстве твердых форм

Наименование этапа технологического процесса	Уровень защиты оборудования или помещения
1 Прием материалов	1
2 Складские помещения	1
3 Взвешивание и распределение: - зона взвешивания для открытых материалов - окружающая среда	3 2
4 Смешивание	От 2 до 3 включительно
5 Измельчение	3
6 Гранулирование: - полностью закрытая система, включая загрузку; - открытая или частично закрытая загрузка	1 От 2 до 3 включительно
7 Таблетирование и капсулирование	2
8 Нанесение оболочки	2
9 Полировка, сортировка, контроль, упаковка и пр.	От 1 до 2 включительно
<p>Примечания</p> <p>1. Уровень защиты 3 относится только к оборудованию, уровни 1 и 2 – к оборудованию и помещениям.</p> <p>2 Для обеспечения уровня защиты 2 могут использоваться чистые помещения с зоной D по ГОСТ Р 52249–2009 (класс чистоты 8 ИСО в оснащённом состоянии по ГОСТ ИСО 14644-1).</p>	

Требования к фильтрации воздуха

Для оборудования с защитой 1-го уровня требования к фильтрации воздуха не предъявляются.

В рабочую зону оборудования с защитой 2-го и 3-го уровней должен подаваться воздух, прошедший через высокоэффективные фильтры (HEPA фильтры) следующих классов по ГОСТ Р EN 1822-1–2010:

- E11 – для защиты 2-го уровня (не ниже);
- H14 – для защиты 3-го уровня.

Для оборудования с защитой 2-го уровня значения таблицы 7.1 могут распространяться на воздух помещения, в котором установлено оборудование. В рабочую зону с защитой 3-го уровня воздух должен подаваться непосредственно через соответствующий фильтр.

Целостность HEPA-фильтров следует проверять при аттестации оборудования перед вводом его в эксплуатацию, затем не реже одного раза в год либо после замены фильтров.

Конструкцией фильтров должно быть обеспечено удобство их замены и, при необходимости, очистки.

Контрольные лаборатории

Контрольные лаборатории имеют *принципиальное отличие* от производства в плане требований к чистоте.

Загрязнение продукции в *производстве ведет к браку*, скрытому или явному. Загрязнение пробы в *лаборатории* ведет к *ложноположительному* результату, т. е. хорошая серия может быть отклонена из-за загрязнений, привнесенных в продукт при контроле пробы. Это никак не влияет на качество серии продукции, которая уже изготовлена, упакована, находится в карантине и ожидает решения: быть выпущенной в реализацию или отклоненной. Но это решение влияет на экономику.

Защита от загрязнений в лаборатории может быть самой разной. Могут предусматриваться ламинарные шкафы, устанавливаемые в чистых помещениях с зонами *D, C, B* или неклассифицируемых помещениях. Могут присваиваться нестандартные классы по решению предприятия или проектной организации. Могут использоваться изоляторы, устанавливаемые в неклассифицируемых помещениях. Для исключения риска микробного загрязнения может предусматриваться стерилизация помещений и передаточных камер парами перекиси водорода.

Цена этих решений может составлять сотни тысяч Евро. Это недешево, но это лучше, чем терять серии продукции, стоимость которой сравнима с этой величиной.

7.5 Системы вентиляции и кондиционирования

Системы вентиляции и кондиционирования воздуха выполняют следующие функции:

- обеспечение помещений достаточным количеством *наружного* воздуха по санитарным нормам для дыхания человека;
- удаление избытков *теплоты и влаги*;
- компенсация удаления воздуха за пределы здания *местными отсосами* и общеобменной вентиляцией;
- компенсация потерь воздуха из-за *эксфильтрации* (перетока) в другие помещения и за пределы здания и на создание *перепадов давления*;
- обеспечение заданного класса чистоты чистых помещений.

Системы вентиляции и правильная организация потоков воздуха являются эффективными средствами предотвращения *перекрестных загрязнений*.

ГОСТ Р 52249 (GMP EC), Часть 1

3.12 В производственных зонах, в зависимости от выпускаемой продукции, выполняемых операций и требований к окружающей среде, следует предусматривать эффективную систему вентиляции с обеспечением требуемой температуры и, при необходимости, влажности воздуха и его фильтрации.

Требования США

Кодекс федеральных правил США 21 CFR Parts 210 and 211 устанавливает следующие требования к вентиляции и кондиционированию [16]:

§211.46 Вентиляция, фильтрация, подогрев и охлаждение воздуха

- (a) Следует обеспечить необходимую вентиляцию.
- (b) При производстве, упаковке и обращении лекарственных средств следует, при необходимости, предусмотреть контроль давления воздуха, микроорганизмов, запыленности, влажности и температуры.
- (c) Следует предусмотреть системы фильтрации воздуха, включая предфильтры и фильтры очистки воздуха от частиц в приточных системах производственных зон там, где это необходимо. Если в производственных зонах предусмотрена рециркуляция воздуха, то следует принять меры по предотвращению распространения пыли от продукции. В зонах, где может происходить загрязнение воздуха в процессе производства, следует предусмотреть вытяжные системы или другие средства, предотвращающие распространение загрязнений.
- (d) Системы подготовки воздуха для производства, упаковки и обращения с пенициллином должны быть полностью отделены от систем, обеспечивающих работу участков, на которых производятся другие лекарственные средства для человека.

На самом раннем этапе нужно принять решение о возможности рециркуляции воздуха, применяя ее везде, где это возможно по нормам безопасности и санитарным нормам. Рециркуляция воздуха является эффективным средством энергосбережения. Там, где рециркуляция воздуха недопустима, целесообразно применять рекуперацию тепла.

Раздел проекта по вентиляции и кондиционированию должен содержать;

- принципиальные схемы вентиляции и кондиционирования с указанием расходов воздуха, типов фильтров, схемы кондиционеров, классов чистоты помещений, перепадов давления, местных отсосов;
- таблицы балансов воздухообмена;
- решения по обеспечению параметров микроклимата;
- планы помещений с направлениями движения потоков воздуха из одного помещения в другое (при их наличии);
- другие предусмотренные нормами разделы.

Следует подчеркнуть роль принципиальных схем и таблиц балансов воздухообмена, поскольку в них сводятся основные решения, и они служат доказательством правильности выполнения требований технологии и норм или позволяют найти узкие места и недочеты в проекте.

Подробное содержание раздела по вентиляции и кондиционированию воздуха дано в книге «Чистые помещения» [12].

Глава 8

ОБОРУДОВАНИЕ И СИСТЕМЫ

8.1 Технологическое оборудование

Существует множество видов оборудования для производства лекарственных средств. Это является следствием разнообразия лекарственных форм и требований к ним. Тем не менее, есть основные требования, которые должны выполняться для любых процессов и видов оборудования. В данной главе рассматриваются общие требования. В качестве примеров даны особенности оборудования по производству твердых форм, требования к воде и сжатому воздуху. Оборудование для производства стерильных лекарственных средств подробно не рассматривается, поскольку этому посвящена отдельная книга [10]. Общие материалы по надежности технических средств даны в приложении 3.

Технологическое оборудование должно выполнять функции, предусмотренные технологическим процессом, и соответствовать требованиям GMP. Эти требования постоянно совершенствуются, детализируются и в определенной степени ужесточаются, но общая логика требований остается неизменной. Ниже даны требования ГОСТ Р 52249-2009 (GMP EC) и требования правил cGMP США.

Такие требования справедливы для любого производства, но для предприятий фармацевтической и медицинской промышленности они категорически обязательны.

8.1.1 Общие требования

Правила GMP (ГОСТ Р 52249) устанавливают следующие требования к технологическому оборудованию:

- оборудование должно соответствовать своему *назначению*;
- оборудование должно быть приспособлено к *очистке* и *техническому обслуживанию*;
- само оборудование, инвентарь и материалы для очистки *не должны быть источниками загрязнения и накапливать загрязнения*;
- конструкция и размещение оборудования должны, по возможности, *исключать загрязнения* или *ошибочные действия*;
- оборудование *не должно ухудшать* качество продукции и представлять какую-либо *опасность*;
- *точность* приборов и шкала измерений должны соответствовать требованиям к параметрам, которые они контролируют;

- части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, *не должны* вступать с ней в *реакцию, выделять* или *абсорбировать* (или *адсорбировать*) вещества, оказывающие влияние на качество продукции.

Абсорбция — объемное поглощение веществ жидкостью или твердым веществом (абсорбентом).

Адсорбция — способность твердого вещества или жидкости удерживать на своей поверхности частицы другого вещества.

В Части II правил GMP даны более детальные требования к оборудованию по производству активных фармацевтических субстанций. Они распространяются на конструкцию и монтаж оборудования, техническое обслуживание и очистку, калибровку (поверку), системы с компьютерным управлением и контролем.

8.1.2 Требования США

Аналогичные требования с некоторыми уточнениями установлены Кодексом федеральных правил США 21 CFR, Parts 210 and 211 (правила cGMP) [16]:

Раздел D — Оборудование

§211.65 Конструкция оборудования, его размеры и размещение

(a) Конструкция оборудования должна предусматривать такое исполнение поверхностей, имеющих контакт с исходными материалами, используемыми в ходе технологического процесса, или готовыми лекарственными средствами, чтобы они не вступали в реакцию, не выделяли и не абсорбировали вещества и не допускали отклонений показателей безопасности, идентичности, эффективности, качества или чистоты лекарственных средств от официальных или других установленных требований.

(b) Любые вещества, используемые в работе, смазочные или охлаждающие материалы не должны вступать в контакт с исходными материалами, первичными упаковочными материалами, средствами для укупорки, материалами, используемыми в ходе технологического процесса, или готовыми лекарственными средствами и допускать отклонений показателей безопасности, идентичности, эффективности, качества или чистоты лекарственных средств от официальных или других установленных требований.

Правила cGMP устанавливают также требования к автоматическому, механическому и электронному оборудованию, очистке и техническому обслуживанию оборудования и фильтрам. Процессы очистки рассмотрены в главе 10 книги, фильтрации — в книге [10].

8.2 Контроль параметров

Правила GMP устанавливают требования к контролю оборудования, причем эти требования усиливаются. Хорошие фирмы-изготовители опережают требования нормативных документов и предусматривают:

- контроль параметров процессов и оборудования;
- автоматизацию работы оборудования;
- автоматическую очистку и стерилизацию оборудования.

Контроль параметров позволяет следить за критическим процессом в режиме реального времени, непрерывно. Он дает объективное представление о процессе и качестве продукции. При отклонении характеристик продукции от требований спецификации он помогает найти их причину. Распечатка показателей параметров в ходе процесса, приложенная к протоколу серии продукции, служит документальным подтверждением соответствия параметров заданным требованиям.

Целью контроля параметров является обнаружение отклонений от нормы и прогнозирование отказов, т. е. несоответствия оборудования или процесса заданным требованиям. Для предупреждения отказов устанавливаются уровни предупреждения и действия, которые позволяют заблаговременно выявить и устранить причину отказа. Подробнее этот вопрос рассмотрен в приложении 3 по надежности оборудования.

Автоматизация процесса снижает или исключает влияние человека на процесс. Человеку свойственно ошибаться и распространять загрязнения. Ограничение участия человека в процессе или его исключение вообще соответствует духу GMP и, наверное, будет в перспективе внесено в правила GMP.

В современном оборудовании предусматривается **автоматическая очистка** поверхностей, соприкасающихся с продуктом, и, при необходимости, **их стерилизация без разборки оборудования**, прямо на месте его использования.

Это системы:

- мойки на месте — *Wash-In-Place (WIP)*,
- очистки на месте — *Clean-In-Place (CIP)*,
- стерилизации на месте — *Sterilization In Place (SIP)*.

Чистота (стерильность) оборудования является критическим условием. Процессы очистки и стерилизации подлежат аттестации.

Для того чтобы процесс можно было аттестовать, он должен быть строго повторяемым и не зависеть от поведения или ошибок человека.

Контрольно-измерительные приборы

Следует различать измерительные приборы *общего назначения*, измерительные приборы, входящие в состав технологического оборудования, и контрольные приборы (калибры).

Измерительные приборы общего назначения (термометры, гигрометры, анемометры, вольтметры и др.) подлежат поверке в установленном порядке в метрологических организациях.

Измерительные приборы, установленные в технологическом оборудовании, не подлежат демонтажу и передаче на «поверку» метрологам. Это очень важная мысль. Во-первых, демонтаж прибора приводит к нарушению целостности оборудования и требует его последующей аттестации. Во-вторых, метрологи могут попросту испортить ответственный прибор и за это отвечать не будут. В-третьих, метрологи не имеют ни методик, ни средств для контроля многих современных приборов, роль сводится к взиманию платы за свои «услуги» и формальной выдаче бессмысленных документов.

Контрольно-измерительные приборы, входящие как единое целое в оборудование, калибруются по инструкции изготовителя.

Такой порядок принят во всем мире и соответствует требованиям GMP.

Многие **контрольные приборы** не являются средствами измерения, поскольку ничего не измеряют, а лишь проверяют соответствие параметров заданным величинам, либо выполняют функцию арифметического счета дискретных величин (частиц, штук и пр.).

Пример 1

Счетчики частиц в воздухе и жидкостях ничего не измеряют, а лишь считают число частиц, сортируя их по размерам. Такие приборы подлежат калибровке по инструкции изготовителя самим изготовителем, его представителем, либо другой организацией, способной выполнить эту работу. Этот порядок принят за рубежом везде.

Пример 2

Для ограничения на габаритную высоту автомобиля, например, при проезде под мостом, на определенной высоте над проезжей частью устанавливается планка, при задевании которой дальше двигаться нельзя. Эта планка — пример калибров, которые используются в массовом порядке, не являются средствами измерения и не подлежат метрологическому контролю.

Пример 3

Для контроля чистоты газов используют индикаторные трубки, например, фирмы Dräger, которые меняют цвет при наличии определенных загрязнений. Это — *не средства измерения*. Но метрологи умудрились и на этом заработать, внося цветовой индикатор в Госреестр средств измерений.

То, что метрологи в России пытаются ввести «поверку» и государственный контроль счетчиков частиц и других приборов, не являющихся средствами измерений, не что иное, как незаконное использование своего положения и вымогательство.

8.3 Показатели назначения и аттестация (испытания)

Общие требования

В правилах GMP содержится универсальное требование на все случаи жизни: «Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания оборудования должны соответствовать его назначению» (п. 3.34 ГОСТ Р 52249-2009 – GMP ЕС).

Что это?

Оборудование должно выполнять возложенные на него функции. Его назначение определяется технологическим процессом (технологическим регламентом). Казалось бы, все ясно: нужно подобрать оборудование, паспортные данные которого соответствуют требованиям, указанным в технологическом регламенте.

Но не все так просто. В технологическом регламенте могут быть указаны не все требования GMP. Паспортные данные на оборудование могут быть оптимистичными или не отражать требований GMP.

Если это оборудование – критическое, то его нужно испытать (аттестовать) перед вводом в эксплуатацию. Как аттестовать? Этот вопрос становится порой камнем преткновения. В действительности он ясен, когда есть грамотная методика испытаний (аттестации), хотя и не всегда прост.

Если этой методики нет, то ни о какой аттестации речи быть не может, она превращается в гадание и горы пустых бумаг. То, что этот вопрос до сих пор существует – следствие дефектности нормативных документов, невежества или недобросовестности тех, кто комментирует и насаждает эти документы.

Предприятия-производители лекарственных средств – не научно-исследовательские институты. Они не могут разобраться во всех тонкостях оборудования, чтобы ответственно разработать методику его испытаний. Если идти по этому пути, то методик испытаний, скажем, таблетпрессов будет столько, сколько пользователей.

Методика должна быть одна для данного типа таблетпресса, и ею должны пользоваться все пользователи. Только при этом условии может быть обеспечена сравнимость разных производств и объективность оценки.

Методика испытаний (аттестации) должна быть разработана изготовителем оборудования и входить в комплект поставки, причем в основной комплект, а не в опции. Изготовитель оборудования несет за нее ответственность.

Хороший изготовитель оборудования сам заинтересован в том, чтобы его оборудование было введено в эксплуатацию и работало безупречно. Он сам заинтересован обеспечить заказчика необходимой документацией по испытаниям, эксплуатации и техническому обслуживанию.

Испытания (аттестация)

Главное, нужно понимать, что **невозможно аттестовать плохое оборудование или плохой процесс**. Испытания (аттестация) — это лишь подтверждение того, что хорошее оборудование установлено и работает правильно — так, как предусмотрено его конструкцией.

Это простое и очевидное правило. Но его не знают многие производственники, которые попадают на удочку заверений поставщиков, что «все будет отлажено и решено на этапе «валидации».

Поставщик должен выдать документ (возможно, за собственной подписью) о том, что оборудование соответствует требованиям GMP. Поставщик должен дать программу (методику) аттестации. В договоре на поставку следует определить ответственность поставщика на случай, если оборудование не пройдет испытания (аттестацию). Порядок аттестации рассмотрен в главе 9.

В США есть хорошая практика: суд признает, что должны выполняться требования стандартов и других признанных документов. Это очень умно. Невозможно в законе или правилах GMP учесть все множество тонкостей. Эти тонкости знают разработчики стандартов и общества инженеров, которые в своих документах их подробно описывают. Построить производство на современном уровне, удовлетворяющее требованиям безопасности и показателям назначения и эффективности, без учета этих стандартов нельзя.

8.4 Оборудование для производства твердых форм

8.4.1 Общие требования

Технологические процессы и оборудование должны обеспечивать:

- требуемый состав продукта;
- гомогенность (однородность) продукта;
- защиту продукта от риска загрязнения (например, путем использования соответствующего уровня защиты);
- предотвращение перекрестных загрязнений;
- контроль параметров процесса (продукции);
- возможность аттестации критического оборудования;
- стабильность параметров оборудования, обеспечивающую неизменность показателей продукции в допустимых пределах;
- удобство технического обслуживания и эксплуатации.

Технологическое оборудование должно обеспечивать соответствие выпускаемого продукта установленным требованиям, в том числе по следующим параметрам (ГОСТ Р 52896-2007 [4]):

- однородности;
- размерам;
- массе;
- чистоте и другим параметрам.

На таблетках не должно быть дефектов размера, цвета, покрытия, шрифта надписи и разделительной риски, в том числе:

- выступов (прилипших частиц порошка);
- углублений (лунок, выкрошенных частей таблеток);
- пыли;
- неравномерности цвета, локального изменения цвета (мраморности);
- сколов;
- слипаний;
- крошений;
- деформаций (нарушений округлости формы);
- царапин;
- дефектов покрытия, например неравномерности (различной толщины) покрытия, его смещения по отношению к ядру.

Закрытые и открытые системы

В зависимости от требований к защите продукта от влияния окружающей среды процессы (системы) могут быть ***открытыми*** и ***закрытыми***. Закрытый процесс (закрытая система, закрытое оборудование) означает, что рабочая зона и материал (продукция) не контактируют с окружающей средой. Благодаря этому обеспечивается ***физическое разделение*** внутреннего объема оборудования и находящихся в нем материалов и продукта от окружающей среды, чем обеспечивается более высокий уровень защиты.

В открытых процессах возможен контакт рабочей зоны и материалов (продукции) с окружающей средой.

Требования к конструкции и материалам

Конструкция оборудования должна обеспечивать:

- соответствие оборудования своему ***назначению***;
- требуемый уровень ***защиты продукта*** в зависимости от степени закрытости оборудования;
- возможность и удобство ***очистки поверхностей*** оборудования, соприкасающихся с материалами и продуктами;
- максимальную защиту от ошибочных действий ***персонала***;
- возможность ***контроля*** параметров;
- возможность ***технического обслуживания***;

- **удобство и надежность** выполнения производственных операций технологического процесса;

- доступность для осмотра;

- исключение **риска загрязнения** лекарственных средств пылью, газами, паром и пр. и попадания в готовый продукт посторонних материалов, выделений от следов коррозии, смазочных материалов и других веществ, источником которых является оборудование.

Материалы, применяемые в оборудовании:

- не должны вступать в **реакцию** с промежуточным и готовым продуктом и исходными материалами;

- не должны **выделять или абсорбировать** вещества, оказывающие влияние на качество продукции;

- должны быть **износостойкими** и обеспечивать сохранение работоспособности оборудования в течение срока его службы при выполнении предусмотренных работ по техническому обслуживанию;

- не вступать в реакцию с **моющими и дезинфицирующими** средствами, типы которых рекомендованы производителем или установлены нормативными документами.

Перечень критического оборудования для производства твердых форм, подлежащего аттестации, приведен в главе 9.

8.4.2 Требования к защите процессов и оборудования от загрязнений

Для каждой критической единицы оборудования следует оценивать риск загрязнения продукта и материалов, входящих в продукт, и предусматривать меры защиты от загрязнений.

Следует оценивать опасность загрязнения продукта из-за посторонних включений, находящихся:

- в исходных материалах;

- на поверхности оборудования;

- в технологических средах (сжатом воздухе, воде, паре и пр.);

- в смазочных материалах;

- в окружающем воздухе;

- на персонале и пр.

При подготовке производства и в процессе эксплуатации следует анализировать причины загрязнений, определять критические точки, оценивать риск загрязнений, разрабатывать и реализовывать меры по предотвращению загрязнений.

Риск загрязнения зависит от длительности процесса, количества видов продукции, выпускаемой на данном оборудовании, периодичности перехода с выпуска одного продукта на другой, от материала, из которого изготовлено оборудование и пр.

Для снижения риска загрязнения рекомендуется применять закрытые процессы.

Особые меры предосторожности следует предусматривать при производстве сенсibiliзирующих веществ, антибиотиков, цитотоксинов и сильнодействующих лекарственных средств.

Поверхности технологического оборудования разделяются на три группы:

- соприкасающиеся с продуктом;
- соприкасающиеся с материалами, которые войдут в состав продукта;
- не соприкасающиеся с продуктом и материалами.

Составные части оборудования в рабочей зоне должны быть гладкими и изготовленными из нетоксичного, стойкого к коррозии материала.

Применение материалов, содержащих тяжелые металлы (медь, свинец и пр.), для поверхности, соприкасающейся с материалами или продуктом, недопустимо.

Поверхности рабочей зоны не должны иметь глухих «карманов», технологически необоснованных перегородок, ступеней, кромок, резких сужений поперечного сечения, ухудшающих обработку или стерилизацию этих поверхностей.

Бункеры, емкости, лотки, желоба, направляющие должны быть закрыты и иметь легко очищаемую гладкую поверхность без щелей, зазоров, выступающих концов, заклепок и других элементов, затрудняющих санитарную обработку.

Все поверхности рабочей зоны должны быть легко доступны для очистки и контроля. Доступность к скрытым местам и их контроль должны быть обеспечены возможностью разборки. Конструктивные элементы в этом случае должны быть снабжены легкоразъемными соединениями, чтобы обеспечивать разборку преимущественно без применения слесарного инструмента.

8.4.3 Контроль параметров

Рекомендуется предусматривать непрерывный контроль основных параметров оборудования (при необходимости по верхнему и нижнему пределам), а также диагностику при отказе оборудования. По возможности целесообразно предусматривать работу оборудования без присутствия оператора.

Рекомендуется проводить контроль следующих узлов и параметров:

- работы основного двигателя;
- герметичности рабочей зоны;
- положения окон оборудования и панелей в закрытом состоянии;
- скорости подачи исходного материала;
- уровня материала в исходном загрузочном бункере;

- работы системы мойки оборудования WIP — «*Wash-In-Place*» (мойка на месте таблетпрессов, обеспыливателей и пр.);
- давления сжатого воздуха.

Параметры оборудования (продукта), сигналы тревоги, данные о неисправностях должны регистрироваться (например, в электронной форме).

Примеры

Контроль параметров таблетпрессов

Таблетпрессы контролируют по следующим параметрам:

- работа основного двигателя;
- герметичность рабочей зоны;
- положение окон оборудования и панелей в закрытом состоянии;
- блокировка работы при отклонении параметров или выключении двигателя;
- блокировка при открывании дверей защитных конструкций
- скорость подачи таблеточной массы;
- уровень таблеточной массы в исходном загрузочном бункере;
- работа системы мойки оборудования (WIP — «*Wash-In-Place*»);
- давление сжатого воздуха;
- отрицательное давление в зоне таблетирования с возможностью его регулирования (с целью обеспечения безопасности);
- налипание таблеточной массы на верхний пуансон;
- масса таблеток;
- усилие прессования (в многослойных таблетках — для каждого слоя);
- усилие выталкивания таблетки;
- глубина наполнения каждого слоя;
- появление затора таблеток в разгрузочном устройстве;
- излом пуансона;
- цвет таблеток.

Нужно предусматривать подсчет таблеток и отбраковку таблеток при наличии дефектов, посторонних включений (металлических и пластиковых).

Следует также предусматривать предотвращение налипания материала на пуансон (например, за счет поворота пуансонов в противоположном направлении сразу же после прессования, установки щеток для очистки поверхности пуансонов и пр.).

Может быть предусмотрена опция системы подачи скользящих веществ на внутренние стенки матрицы для облегчения выталкивания таблеток.

Контроль параметров капсулонаполняющих машин

Капсулонаполняющие машины контролируют по следующим параметрам:

- работа основного двигателя и двигателей основных компонентов (вакуумного насоса, пылесоса, питателей и пр.);
- герметичность рабочей зоны;
- положение окон оборудования и панелей в закрытом состоянии;

- блокировка работы при отклонении параметров или выключении одного из приводных узлов;
- блокировка при открывании дверей защитных конструкций;
- скорость подачи порошка или пеллет и твердых желатиновых капсул;
- уровень порошка или пеллет и твердых желатиновых капсул в загрузочном бункере;
- работа системы мойки оборудования (WIP – «*Wash-In-Place*»);
- давление сжатого воздуха;
- значение вакуума;
- отбраковка капсул (нераскрытые пустые капсулы);
- уровень заполнения капсул;
- количество наполненных капсул.

Следует также предусматривать отбраковку капсул при наличии дефектов (вмятин, запыленности и пр.)

8.4.4 Комплектность поставки

В комплект поставки оборудования должны входить, как минимум:

- оборудование в соответствии с заказом;
- запасные части на согласованный период эксплуатации;
- элементы для соединения оборудования с внешними коммуникациями;
- технические документы;
- инструкции по монтажу, эксплуатации и техническому обслуживанию, в том числе по очистке оборудования;
- документы по аттестации и испытаниям.

Все оборудование и материалы, входящие в комплект поставки, должны быть надлежащим образом упакованы в первичную упаковку и транспортную тару.

К техническим документам относятся:

- принципиальная схема оборудования;
- основные сборочные чертежи;
- чертежи основных узлов;
- спецификации на оборудование и узлы;
- электрическая схема со спецификацией;
- пневматическая схема со спецификацией;
- схема смазок и перечень смазочных материалов;
- технические документы производителя на компоненты оборудования (например, пылесос, машину для полировки и обеспыливания капсул, систему управления и пр.);
- перечень запасных частей и пр.

К документам по аттестации и испытаниям относятся:

- методики аттестаций в построенном (установленном), оснащенном и эксплуатируемом состояниях;
- протоколы приемо-сдаточных испытаний на заводе-изготовителе;
- протоколы приемочных испытаний по месту установки;
- сертификаты на материалы, соприкасающиеся с продуктом;
- сертификаты калибровки контрольно-измерительных приборов, установленных на оборудовании.

Следует требовать от завода изготовителя представить декларацию соответствия требованиям GMP и ГОСТ Р 52896—2007 и указать в контракте, что в случае неподтверждения соответствия требованиям GMP при аттестации и начальном периоде эксплуатации (один-два года) по причине конструкции и материалов оборудования поставщик компенсирует все затраты.

Хороший производитель такую декларацию даст, плохой и неуверенный начнет дискуссию, что это не обязательно, что соответствие требованиям GMP будет подтверждено потом, при испытаниях. С такими поставщиками лучше не иметь дела.

Жизнь идет вперед, оборудование совершенствуется, в нем появляются новые функции и новые конструктивные особенности, которые потом могут быть перенесены в нормативные документы. Прогрессивные изменения в оборудовании помогут лучше выполнять существующие требования GMP, что не уйдет от внимания инспекции, если даже они не внесены в нормативные документы.

В идеале общие требования GMP к оборудованию следовало бы конкретизировать в стандартах.

Но это — идеал. Идеал недостижимый по одной простой причине: нет достаточного количества специалистов должной (только высшей!) квалификации, которые могли бы грамотно разрабатывать стандарты, идя в ногу с развитием техники.

Отчасти мы попытались эту проблему решить. Нами разработан ГОСТ Р 52896—2007 «Производство лекарственных средств. Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм. Общие требования».

8.5 Особенности оборудования для производства стерильной продукции

Главные требования к такому оборудованию вытекают из его назначения — производства стерильной продукции. Это требует совместимости с чистыми помещениями, приспособленности к стерилизации, гарантированного выполнения своих функций и т. д.

ГОСТ Р 52249–2009 (приложение 1, п.п 56–60) устанавливает специальные требования к оборудованию, работающему в производстве стерильных лекарственных средств, в частности:

- Ленты конвейеров не должны пересекать разделительный барьер между зонами А или В и производственной зоной с меньшей чистотой воздуха, если только сама лента не подвергается непрерывной стерилизации (например, в туннеле стерилизации);

- Конструкция оборудования должна предусматривать возможность расположения лицевой части в чистом помещении и возможность проведения технического обслуживания со стороны менее чистой зоны;

- Требуемое качество воды должно обеспечиваться при проектировании, выборе оборудования, монтаже и техническом обслуживании систем подготовки и распределения воды. Не допускается эксплуатация оборудования подготовки воды сверх проектной мощности. Приготовление, хранение и распределение воды для инъекций следует выполнять так, чтобы исключить рост микроорганизмов, например, за счет постоянной циркуляции воды при температуре выше плюс 70°C;

- Все критическое оборудование (стерилизаторы, системы подготовки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы приготовления, хранения и распределения воды и пр.) должно быть испытано (аттестовано) и подлежит плановому техническому обслуживанию.

Подробно требования к оборудованию для производства стерильных лекарственных средств рассмотрены в книге [10].

8.6 Требования к воде

8.6.1 Классификация видов воды

Рассмотрим классификацию требований к воде в Европе, США и России.

А) Европейский Союз

В Европе требования к воде, используемой при приготовлении лекарственных средств, установлены Европейской фармакопеей (EP) [23]. Она выделяет следующие основные виды воды:

- вода очищенная;
- вода высокоочищенная;
- вода для инъекций.

Предусматривается использование и других видов воды.

Показатели качества воды и предельные значения параметров показаны в таблице 8.1.

Таблица 8.1

Сводная таблица
предельных значений показателей качества воды

№	Показатель	Ед. измерения	Вода очищенная в балк-форме	Вода выскоочиненная	Вода для инъекций в балк-форме
1	Микробные загрязнения	КОЕ*	100 в 1 мл	10 в 100 мл	10 в 100 мл
2	Общий органический углерод (ТОС)	мг/л (ppb*)	0,5 (500)	0,5 (500)	0,5 (500)
3	Проводимость (см. табл. 8.2 и 8.3)	мкСм/см при 20°C	4,3	1,1	1,1
4	Нитраты	ppm**	0,2	0,2	0,2
5	Алюминий	ppb**	10	10	10
6	Тяжелые металлы	ppm**	0,1	-	-
7	Бактериальные эндотоксины	ЕД/мл (IU/mL)	-***	< 0,25	< 0,25

*КОЕ — колониеобразующая единица

** ppb — частей на миллиард, ppm — частей на миллион

*** < 0,25 при использовании воды очищенной в производстве растворов для диализа без последующего удаления бактериальных эндотоксинов.

Вода очищенная (Purified Water — PW) предназначена для приготовления лекарственных средств, кроме тех, к которым предъявляются требования стерильности и апирогенности, если иное не оговорено и не разрешено (стр. 3224 EP).

Различаются вода очищенная в балк-форме, т. е. нерасфасованная (используемая в производстве), и вода очищенная в упаковке.

Методы приготовления: дистилляция, ионный обмен, обратный осмос или любой другой приемлемый метод приготовления из воды, удовлетворяющей требованиям для потребления человеком (питьевой воды).

Проводимость воды не должна превышать указанных в таблице значений при соответствующих температурах:

Таблица 8.2

Требования к проводимости
воды очищенной в зависимости от температуры

Температура, °C	0	10	20	25	30	40	50	60	70	75	80	90	100
Проводимость, мкСм/см	2,4	3,6	4,3	5,1	5,4	6,5	7,1	8,1	9,1	9,7	9,7	9,7	10,2

В таблице 8.1 указаны показатели качества воды очищенной в балк-форме. Для контроля **воды очищенной в упаковке** предусмотрены также контроль на кислотность и щелочность, содержание окисляемых веществ, хлоридов, сульфатов, аммония, кальция и магния, остатков веществ после испарения.

Вода высокоочищенная (Highly Purified Water – HPW)

Вода высокоочищенная – вода, предназначенная для приготовления лекарственных средств, если требуется ее высокое биологическое качество, за исключением случаев, когда нужна вода для инъекций (стр. 3222 EP).

К методам приготовления относятся, например, двойной обратный осмос совместно с другими признанными методами, такими как ультрафильтрация и деионизация.

Таблица 8.3

Требования к проводимости воды высокоочищенной и воды для инъекций в зависимости от температуры

Температура, °С	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Проводимость, мкСм/см	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,3	1,4	1,5	1,7	1,8	1,9	2,1	2,2	2,4	2,5	2,7	2,7	2,7	2,7	2,9	3,1

Вода для инъекций (Water for Injections – WFI)

Вода для инъекций – вода для приготовления парентеральных лекарственных средств, когда вода предназначена для растворения или разбавления субстанций (**вода для инъекций в балк-форме**), либо препаратов для парентерального введения (**вода для инъекций стерилизованная**).

Вода для инъекций в балк-форме (Water for injections in bulk)

Вода для инъекций в балк-форме – вода, получаемая из воды:

- удовлетворяющей требованиям к воде, предназначенной для потребления человеком, или
- из воды очищенной.

Метод получения - дистилляция (стр. 3219 EP).

Вода для инъекций стерилизованная (Sterilized Water for Injections)

Вода для инъекций стерилизованная – вода для инъекций в балк-форме, помещенная в контейнеры, укупоренные и прошедшие тепловую стерилизацию. Для контроля **воды для инъекций стерилизованной** предусмотрены также контроль на кислотность и щелочность, проводимость (максимум 25 мкСм/см для контейнеров с номинальной вместимостью 10 мл и менее и максимум 5 мкСм/см для контейнеров с номинальной вместимостью более 10 мл), содержание

окисляемых веществ, хлоридов, нитратов, сульфатов, алюминия, аммония, кальция и магния, остатков веществ после испарения, контроль невидимых частиц, стерильности и бактериальных эндотоксинов (менее 0,25 ЕД/мл).

В) США

Фармакопея Соединенных Штатов выделяет следующие виды воды для приготовления лекарственных средств [54]:

- а) Вода для инъекций (*Water for injection – WFI*), USP 34, с. 4596;
- б) Бактериостатическая вода для инъекций (*Bacteriostatic water for injection*);
- в) Стерильная вода для ингаляции (*Sterile water for inhalation*);
- г) Стерильная вода для инъекций (*Sterile water for injection*);
- д) Стерильная вода для ирригации (*Sterile water for irrigation*);
- е) Вода очищенная (*Purified water*);
- ж) Вода очищенная стерильная (*Sterile purified water*).

В таблице 8.4 приведены показатели качества двух видов воды по Фармакопее Соединенных Штатов USP-34, 2011 г. (в скобках указаны ссылки на статьи).

Таблица 8.4

Предельные значения показателей для воды

Показатель	Вода очищенная	Вода для инъекций
Общий органический углерод	500 ppb (по <643>)	500 ppb (по <643>)
Проводимость	по <645>	по <645>
Микробные загрязнения<645>	100 КОЕ/мл	10 КОЕ/100 мл
Бактериальные эндотоксины	-	0,25 ЕД/мл

В английской транскрипции общий органический углерод обозначается как ТОС (*Total Organic Carbon*). Это сокращение используется в дальнейшем тексте. Контроль ТОС и проводимости введены в USP в 1996 г., и в Европейскую Фармакопею – несколько позже (ТОС – п. 2.2.44, проводимость – п. 2.2.38).

С) Россия

В настоящее время в России действуют две фармакопейные статьи, утвержденные в 1997 г.:

Вода очищенная, ФС 42-2619-97

Применяется для приготовления не инъекционных лекарственных средств, бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса.

Установлены требования к:

- рН (от 5,0 до 7,0);
- сухому остатку;

- восстанавливающим веществам;
- диоксиду углерода;
- нитратам и нитритам;
- аммиаку;
- хлоридам;
- сульфатам;
- кальцию;
- тяжелым металлам;
- микробиологической чистоте (не более 100 микроорганизмов в 1 мл).

Вода для инъекций, ФС 42-2620-97

В качестве методов получения указаны дистилляция и обратный осмос. Требования: должна выдерживать испытания, приведенные в статье «Вода очищенная», быть апиrogenной, не содержать антимикробных веществ и других добавок.

8.6.2 Методы подготовки воды

Основными видами воды являются вода очищенная (*PW*), вода высокоочищенная (*HPW*) и вода для инъекций (*WFI*).

Вода очищенная предназначена для приготовления нестерильных форм, получения пара, мытья флаконов и ампул (кроме последнего ополаскивания) и пр.

Вода для инъекций используется для приготовления стерильных форм и последнего ополаскивания первичной упаковки.

Европейским агентством по оценке лекарственных средств (*EMA*) разрешено использование воды высокоочищенной для финишного ополаскивания при условии последующей депирогенизации материалов первичной упаковки и аттестации процесса (*Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use, CPMP/QWP/158/01, EMA/CVMP/115/01, 2002 г.*). Это имеет очень важное значение для практики, поскольку существенно экономит капитальные и текущие расходы.

Вода для инъекций: дистилляция или обратный осмос?

Этот вопрос стал буквально притчей во языцех.

Методы приготовления воды для инъекций

Метод	США	Европа	Япония	Россия
Дистилляция	+	+	+	+
Обратный осмос	+	-	+	+
Ультрафильтрация	+	-	+	-

* Требуется доказательство эквивалентности этих методов методу дистилляции

В Европе допускается приготовление воды для инъекций из воды питьевой либо воды очищенной. Следовательно, необязательно устраивать две петли циркуляции, сначала приготовив воду очищенную, а затем из нее воду для инъекций. Можно обойтись одной петлей, сразу готовя воду для инъекций.

Европейская фармакопея признает только один метод приготовления воды для инъекций — *дистилляцию*.

USP США занимает более гибкую позицию и допускает использование дистилляции или другого эквивалентного метода. При этом не указываются критерии эквивалентности и методы их подтверждения. Это странно. Вместо четких критериев предлагаются общие фразы. В таких случаях дело заходит в трудную и неопределенную область мнений, а не ясных инженерных решений. На практике, судя по публикациям, наиболее распространенным методом является дистилляция.

Такая позиция понятна. Многие фирмы США поставляют лекарственные средства в Европу. Работа по двойной технологии, когда продукция для внутреннего и внешнего рынков производится по разным принципам, неэффективна. Тем не менее, судя по высказываниям американских специалистов (конференция PDA в Вашингтоне, сентябрь 2011 г.) применение обратного осмоса для приготовления воды для инъекций — не редкость.

Япония допускает применение всех трех методов подготовки: дистилляцию, обратный осмос и ультрафильтрацию.

В *России* последний раз фармакопейная статья на воду для инъекций пересматривалась в 1997 г. Нужно отдать должное авторам этой фармстатьи. В нее заложено смелое и правильное решение о применении обратного осмоса. Но со времени принятия этой фармстатьи прошло много времени.

Нужно сделать и второй шаг — ввести непрерывный контроль проводимости и общего органического углерода в воде. Тогда *обратный осмос* (лучше двойной) в *сочетании с контролем* этих параметров обеспечит надежное выполнение требований к воде для инъекций. Этот шаг до сих пор не сделан.

Насколько оправдана позиция Европы? На эту тему ежегодно проводятся конференции и совещания. Результат их один: обратный осмос менее надежен, есть трудности с аттестацией и доказательством целостности установок обратного осмоса в непрерывном процессе и пр.

Никакие доводы не принимаются.

Автор задал вопрос ярому стороннику дистилляции, одному из известных инспекторов GMP Великобритании: «На чем основывается Ваше убеждение?» Ответ был убийственным: «*I think so!*» — «*Я так думаю!*». Это непонятно. Можно думать (*think*), что угодно, но при принятии серьезного технического решения нужны доказательства, а не мнения.

Похоже, что равнение на дистилляцию не более, чем догма из того же разряда, что контроль воды в конце XX-го века по критериям 1840 г. (см. п. 8.6.3).

Никакой Америки в плане обратного осмоса открывать не нужно. Нужно взять то, что давно используется в других отраслях. Теория и практика надежности сложных систем имеет в своем арсенале эффективные методы обеспечения высокой безотказности систем, даже если они построены на элементах с относительно невысокой надежностью.

В данном случае выход из положения очевиден: нужно применить двойной обратный осмос с контролем общего органического углерода после каждой ступени. Высокая надежность такой системы обеспечивается резервированием (дублированием) и непрерывным контролем исправности каждого блока по общему органическому углероду (проводимости).

8.6.3 Качество воды

Проблема

Вода — основа всего, в том числе лекарственных средств и технологических процессов их производства.

В 1980-е годы надзорные органы США обратили внимание на **рекламации и отзывы продукции**, связанные с **загрязнением** систем подготовки воды. Фармакопейная конвенция Соединенных Штатов, которая разрабатывает и издает Фармакопею Соединенных Штатов (*USP*), обратилась по этому поводу в Комитет по качеству воды Ассоциации фармацевтических производств (*Pharmaceutical Manufacturing Association*).

Анализ показал, что:

- существовавшие методы не обеспечивали **полноту анализа** воды и устарели;
- контроль осуществлялся только в лабораториях, **периодически**.

В то же время в электронной промышленности был давно освоен метод контроля качества воды по общему органическому углероду и проводимости, который дает возможность контролировать параметры **непрерывно**, «на линии», и позволяет выявлять **все** отклонения **в момент их возникновения** (рис. 8.1).

Методы контроля воды не только устарели. Этому анахронизму вряд ли есть аналоги в других отраслях.

Применявшиеся в США в начале 90-х годов методы контроля были разработаны в первой половине XIX-го века, когда не было электричества, а паровозы только появились.

У нас на этих методах работа основана и по сей день.

Осознание проблемы и ознакомление с опытом работы других отраслей позволило в сжатые сроки разработать и принять новые фармакопейные статьи в США и Европе, основанные на контроле воды очищенной и воды для инъекций по **общему органическому углероду** и **проводимости**. Буквально на глазах появились технические средства контроля этих параметров.

Все позволило резко упростить методы контроля воды и повысить их эффективность. История развития методов контроля качества воды в США показана в таблице 8.5 [12]:

Таблица 8.5

Старые и новые методы контроля воды очищенной
и воды для инъекций по USP

Год введения	Старые Показатели	Переход на новые показатели
1840	Сульфаты	Исключены
1840	Кальций	
1850	Двуокись углерода	
1890	Хлор	
1890	Аммиак	
1890	Окисляемые вещества	
1900	Тяжелые металлы	
1947	Бактерии	Заменено на число КОЕ (справочная величина)
1947	Общее количество твердых веществ	Исключено
1970	<i>pH</i>	Исключен
1983	Бактериальные эндотоксины	При анализе воды для инъекций
1996	-	Общий органический углерод
1996	-	Проводимость

Глядя на это таблицу, вспоминается еще одна дата. В Вашингтоне на углу 7-й и F улиц есть здание с мемориальной доской:

Здесь в 1842 г. Сэмюэл Морзе (Samuel Morse) оборудовал первый телеграфный пункт.

С тех пор техника связи изменилась неузнаваемо, а к освоению современных методов анализа воды мы только приступаем.

Что дало введение контроля ТОС?

1) Число показателей качества воды в США *сокращено* с десяти до трех для воды очищенной и с десяти до четырех для воды для инъекций.

2) Повышена *чувствительность* методов и проводится полный *количественный* анализ.

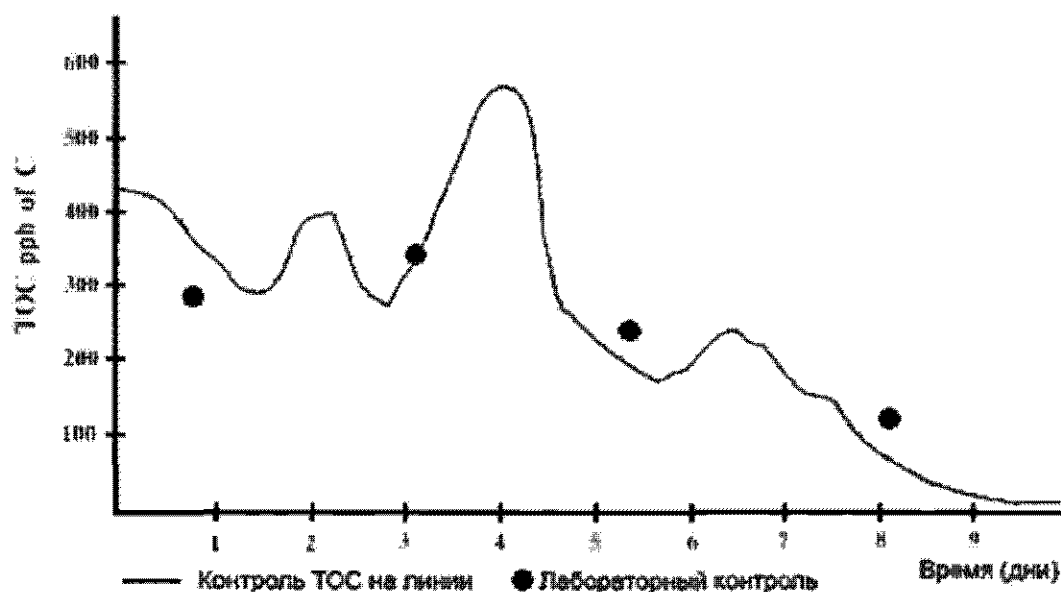
3) Сделан прорыв вперед, от периодического контроля в лаборатории к *непрерывному контролю* на линии.

Последний фактор играет принципиальную роль.

Непрерывный и периодический контроль

Непрерывный контроль позволяет выявить скрытые тенденции и *прогнозировать* выход параметров за допустимые пределы.

Эффективность непрерывного контроля по сравнению с периодическим показана на рис. 8.1. При эпизодическом контроле в лаборатории многие пики загрязнений обнаружить нельзя. Непрерывный контроль позволяет исключить фактор случайности и регистрировать значение общего органического углерода в реальном времени.



- сплошная линия дает значения ТОС в реальном масштабе (на линии),
- точками показаны значения ТОС при эпизодическом контроле

Рис. 8.1 Контроль на линии и контроль в лаборатории

8.7 Газы и сжатый воздух

Используемые в производстве лекарственных средств и имеющие контакт с продукцией или материалами газы, в том числе сжатый воздух, должны быть чистыми. Это обеспечивается применением безмасляных компрессоров, чистых сетей распределения газов, клапанов и другого оборудования.

Газы, в том числе сжатый воздух, могут контролироваться на отсутствие паров масел, влаги, оксида углерода, диоксида углерода, диоксида серы, оксида и диоксида азота, перекиси водорода. Методы обнаружения загрязнений в газах установлены Европейской фармакопеей — *EP* [23]. Для сжатого воздуха разработан специальный комплекс стандартов ГОСТ Р ИСО 8573 (глава 22).

Европейская фармакопея устанавливает два вида методов контроля газов, в том числе сжатого воздуха:

- аналитические методы (с использованием инфракрасного излучения, хемилюминесцентного анализа и пр.) (п.п. 2.5.24–2.5.29 *EP*);
- использование индикаторных трубок (п. 2.1.6 *EP*).

Аналитические методы

Европейская фармакопея устанавливает следующие методы контроля чистоты газов:

Контролируемое загрязнение	Метод контроля
Диоксид углерода	Метод с применением инфракрасного анализатора
Оксид углерода	Метод 1. Химический анализ с использованием тиосульфата натрия Метод 2. Применение инфракрасного анализатора
Оксид и диоксид азота	Хемилюминесцентный анализ
Кислород	Метод ЭПР (метод электронного парамагнитного резонанса)
Вода в газах	Метод с применением электролитического гигрометра
Диоксид серы	Химический анализ

Все эти методы требуют специального оборудования и испытательных стендов.

Более простым методом является применение индикаторных трубок.

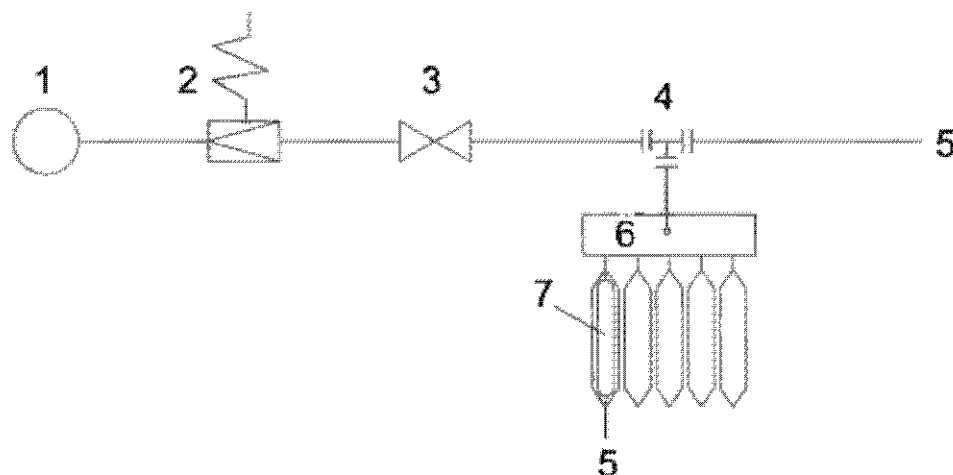
Индикаторные трубки

Индикаторные трубки предназначены для контроля вышеуказанных загрязнений. Они герметичны и выполнены из инертного прозрачного материала, например, стекла. Внутри трубки находится инертный материал, на который адсорбирован реагент, позволяющий визуально контролировать наличие загрязнений в газе при его прохождении через трубку. Трубки могут быть предназначены для контроля одного или нескольких видов загрязнений (многослойные трубки).

При испытаниях через трубку принудительно проходит определенный объем (проба) газа. О наличии загрязнений судят по изме-

нению цвета индикаторного материала. Некоторые трубки имеют градуировку. В зависимости от величины загрязнений меняется цвет индикаторного материала по длине трубки, начиная от ее начала, по направлению движения газа.

Схема контроля чистоты сжатого воздуха и других газов приведена на рис. 8.2.



- 1 — источник сжатого воздуха; 2 — регулятор давления;
 3 — игольчатый клапан; 4 — тройник; 5 — выход в атмосферу;
 6 — устройство для установки индикаторных трубок (разветвитель);
 7 — индикаторная трубка

Рис. 8.2. Схема подключения индикаторных трубок

Индикаторные трубки не являются средствами измерения количества загрязнений, а лишь указывают на их наличие. Это не точные методы, но вполне достаточные для практики. Калибровка трубок производится по инструкции изготовителя, обычно на самом предприятии-изготовителе. Трубки являются одноразовыми. О качестве отдельных трубок судят по выборке из серии изготовленных трубок на предприятии-изготовителе.

Европейской фармакопеей установлены следующие требования к индикаторным трубкам (Таблица 8.6).

Таблица 8.6

Требования к индикаторным трубкам для контроля чистоты газов

Контролируемое загрязнение	Чувствительность	Стандартное отклонение, не более
Пары масел	0,1 мг/м ³	±30%
Влага (водяной пар)	67 ppm	±20%
Оксид углерода	5 ppm	±15%
Диоксид углерода	100 ppm	±15%
Диоксид серы	0,5 ppm	±15%
Оксид и диоксид азота	0,5 ppm	±15%
Сероводород	1 ppm	±10%

8.8 Утилизация отходов

Результатом работы любого производства, наряду с готовой продукцией, являются отходы. Отходы могут быть твердыми (мусор), жидкими (стоки), газообразными (выбросы в атмосферу), биологическими и радиоактивными.

На каждый вид отходов существуют предельно допустимые нормы. Одной из задач проекта производства является проверка соответствия расчетных отходов этим нормам. С этой целью проект должен включать раздел «Охрана окружающей среды», содержащий расчеты количества всех видов отходов и обоснование методов их утилизации.

Проект подлежит государственной экспертизе, проверяющей полноту и правильность расчетов, правильность выбора методов утилизации и реальность их выполнения (наличие договоров на прием мусора, стоков и пр.). При эксплуатации проверяется соответствие реальных отходов предельно допустимым нормам.

Наиболее распространенными методами утилизации являются:

- для твердых отходов — вывоз за пределы предприятия в установленные места, сжигание и пр.;

- для жидких отходов — станции нейтрализации и очистные сооружения (локальные и централизованные), слив в производственную или специальную канализацию, сбор отходов в специальные емкости и вывоз их по договору с организацией, занимающейся утилизацией, и пр.;

- газообразные отходы — выброс в атмосферу с предварительной очисткой (например, циклонами, скрубберами), при необходимости;

- биологические отходы — их сбор и нейтрализация (дезинфекция, стерилизация), удерживание микроорганизмов из вытяжного воздуха НЕРА фильтрами с последующей утилизацией, сжигание трупов животных и пр.;

- радиоактивные отходы — их сбор и утилизация в установленном порядке.

Особую сложность представляет утилизация отходов, содержащих патогенные микроорганизмы и радиоактивные вещества. Для уничтожения микроорганизмов используются химическая и тепловая дезинфекция (стерилизация).

Для утилизации радиоактивных отходов служит специальная канализация с последующим сбором и дезактивацией отходов, вывоз их в установленные места и пр. Выбросы в атмосферу также не должны превышать допустимых значений.

8.9 Типичные несоответствия требованиям GMP

Ниже приводятся примеры несоответствий оборудования требованиям GMP:

Технологическое оборудование:

- не соответствует GMP и не может быть аттестовано;
- приобретено до начала проектирования и не соответствует проекту и заданию на проектирование;
- элементы единых комплексов приобретены у разных поставщиков, что усложняет наладку и аттестацию;
- оборудование морально устарело;
- иностранная фирма под видом оборудования по GMP поставила негодные изделия;
- отсутствует представитель изготовителя, и пользователь лишен поддержки в эксплуатации, возврат на зарубежный завод сложен или невозможен из-за таможенной процедуры;
- согласно документам и надписи на лицевой панели оборудование изготовлено в известной своим высоким качеством стране; при отказе оборудования и демонтаже панелей корпуса обнаруживается, что все изготовлено плохо и совсем в другой точке мира.

Технология:

- разорван технологический процесс: маршрут движения проходит через зоны В — D — В, В — К — В и пр.;
- планировочные решения не соответствуют технологии;
- перепутаны потоки исходных материалов, персонала и готовой продукции;
- неправильно заданы типы (классы) чистых зон;
- не выполнен расчет баланса мощностей;
- не выполнен расчет материального баланса;
- неправильно разработаны решения по подготовке воды, газов и сжатого воздуха;
- не выполнены требования к чистоте и многое другое.

Обработка одежды (прачечная):

- не предусмотрена совсем;
- выполняется в нечистых помещениях;
- нет места для выполнения всех операций (прием, проверка и сортировка использованной одежды, ремонт, стирка, сушка, упаковка и т. д.) с выделением для них отдельных помещений;
- не используются проходные стиральные машины и автоклавы там, где они необходимы, и т. д.

Глава 9

ИСПЫТАНИЯ И АТТЕСТАЦИЯ

9.1 Виды испытаний (аттестации)

Любое оборудование, помещение или процесс должны соответствовать своему назначению. Это естественно и очевидно. Показатели назначения, требования к продукции, оборудованию и процессам производства задаются документацией: спецификациями, техническими условиями, проектом, стандартами и пр.

Соответствие этим требованиям нужно проверять. Процесс проверки называется испытаниями или аттестацией. Эти два термина по смыслу равнозначны, поэтому в дальнейшем для краткости используется один из этих терминов. Отличие состоит лишь в предмете применения. В практической работе им может придаваться разный оттенок.

Испытания подразумевают проведение измерений, создание или моделирование определенных условий для подтверждения соответствия характеристик изделия или выявления его дефектов.

Аттестация большей частью относится к процессам (аттестация процесса стерилизации), методикам (аттестация аналитических методов) и помещениям (аттестация чистых помещений).

Эти два термина давно и широко применяются на практике и являются признанными русскими терминами.

При планировании испытаний (аттестации) нужно ответить на следующие вопросы:

- что испытывать?
- где и когда испытывать?
- кто проводит испытания?
- по каким документам проводятся испытания?

Что испытывать?

Проверять нужно все. Вопрос заключается в объеме проверки и ее влиянии на качество продукции. Мы не купим ничего без визуального осмотра, проверки комплектности и работоспособности изделия. Это делается всеми и везде.

В чем же отличие обычной проверки от испытаний по требованиям GMP? - Отличие в том, что на соответствие GMP проверяются только процессы и оборудование, которые влияют на безопасность лекарственных средств и их соответствие своему назначению. Такие процессы и оборудование называются критическими.

Согласно правилам GMP производитель лекарственных средств должен проводить испытания *критического* оборудования и процессов, а не всего, что он имеет. Это важная отправная точка.

Критерии отнесения оборудования и процессов к критическим рассмотрены ниже, в п. 9.5.

Спецификой производства лекарственных средств является также то, что показатели работы одного и того же оборудования могут различаться для разных лекарственных средств. Поэтому испытания проводятся с учетом особенностей конкретной продукции.

Где и когда испытывать?

Испытания проводятся на заводе-изготовителе оборудования. На месте эксплуатации проводятся испытания критического оборудования.

Испытания оборудования могут быть различными (рис. 9.1):

1. Испытания при разработке изделия и постановке его на производство;
2. Испытания серийной продукции на заводе-изготовителе;
3. Испытания на месте эксплуатации.

Подход к испытаниям за рубежом аналогичен.

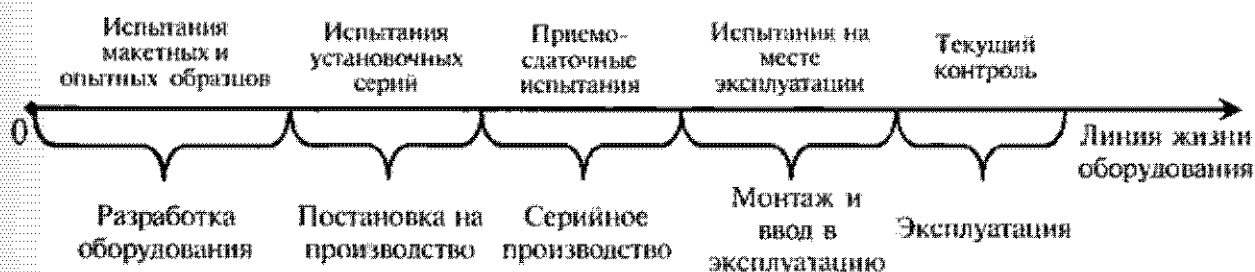


Рис. 9.1 Испытания (аттестация) оборудования на разных стадиях

Кто проводит испытания?

Всю полноту ответственности за качество работы оборудования несет производитель лекарственных средств, но проводить все испытания он не может и не должен. Его задача — организовать проведение испытаний, проверить, по каким документам проводятся испытания и убедиться в полноте испытаний и оформлении протоколов (отчетов).

Ряд испытаний пользователь может проводить сам (таблица 9.1).

По каким документам проводить испытания?

Испытания проводятся по *методике* испытаний, предоставляемой производителем оборудования, или содержащейся в нормативном документе. Оборудование работает в определенном процессе. Технологические процессы различаются в зависимости от исходных и упаковочных материалов, выпускаемой продукции, последовательности и содержания

операций, чистоты окружающей среды, влияния персонала и пр. В одном процессе могут участвовать несколько единиц оборудования.

Все это определяет *индивидуальные особенности* процесса, влияющие на качество продукции. Недостаточно убедиться только в правильности работы отдельных единиц оборудования (стерилизатора, таблеточного пресса) или систем (подготовки воды, чистых помещений).

Нужно проверить, соответствует ли заданным требованиям процесс в целом, способен ли он устойчиво выпускать продукцию требуемого качества.

Подтверждение этого соответствия, т. е. соответствия процесса заданным требованиям, называется *аттестацией процесса*.

Соответствие русских и английских терминов по испытаниям (аттестации) показано в таблице 9.1.

Таблица 9.1

Термины по испытаниям (аттестации)

Объект, стадия	Исполнитель	Вид испытаний (аттестации)	
		Русский язык	Английский язык
Оборудование			
- на заводе-изготовителе*	Изготовитель	Приемо-сдаточные испытания	FAT – Factory Acceptance Test
- на месте эксплуатации	Монтажная организация, пользователь	Пусконаладочные испытания (могут быть совмещены с аттестацией, см. ниже)	SAT – Site Acceptance Test
	Пользователь	Испытания (аттестация): - установленного оборудования, - в оснащённом состоянии, - в эксплуатации	- IQ (Installation Qualification), - OQ (Operational Qualification), - PQ (Performance Qualification)
Процесс	Пользователь	Аттестация (испытания) процесса	PV – Process Validation

*) рассматривается только серийно выпускаемое оборудование; стадии разработки и постановки на производство см. в п. 9.2.

Различаются также следующие *виды аттестации*:

- перспективная, проводится перед вводом объекта в эксплуатацию;
- текущая, проводится с установленной периодичностью в процессе эксплуатации;
- ретроспективная, проводится для действующих объектов на основе предшествующих данных, регистрации параметров, анализе отклонений от спецификаций и пр.

Испытания проводятся по программе испытаний (п. 9.6) и методикам испытаний.

Методика испытаний оборудования должна входить в комплект поставки оборудования, либо содержаться в нормативном документе, например, аттестация асептических процессов проводится по ГОСТ Р 52249–2009 и ГОСТ Р ИСО 13408-1–2000.

Подчеркнем, что качество оборудования и процесса закладывается его *конструкцией* и *технологией* изготовления. Производитель оборудования должен пройти все стадии разработки и постановки оборудования на производство, чтобы оно соответствовало своему назначению. В этом корень вопроса, который часто упускается, и все сводится к упражнениям по «валидации» на месте эксплуатации. В связи с этим в п. 9.2 рассмотрен порядок разработки и постановки изделий на производство.

Качество процесса определяется качеством проекта, который предусматривает необходимое оборудование, его компоновку и пр. Для подтверждения соответствия проекта правилам GMP и другим требованиям выполняется аттестация проекта – DQ (*Design Qualification*), глава 6.

На месте эксплуатации проводятся три этапа аттестации:

- установленного оборудования – IQ (*Installation Qualification*);
- в оснащем состоянии, без материалов и продукции – OQ (*Operational Qualification*);
- в эксплуатации, проверяется продукт – PQ (*Performance Qualification*).

Может выполняться аттестация всего процесса – PV (*Process Validation*).

Суть испытаний на этапах IQ, OQ, PQ, PV одна и та же, различие – в этапах создания и эксплуатации производств и в методиках испытаний. Не всегда есть смысл разделять IQ и OQ. Во многих случаях (испытания чистых помещений, систем сжатого воздуха) их целесообразно объединять.

В данной главе рассмотрен порядок проведения испытаний (аттестации) и приведены несколько примеров испытаний: систем подготовки воды, таблетпрессов, производств биологически активных субстанций, а также рассмотрен общий случай. Сложной и очень важной проблеме аттестации процессов очистки посвящена глава 10. Аттестация аналитических методов рассмотрена в главе 11.

Испытания критического оборудования и процессов (паровые и сухожаровые стерилизаторы, стерилизующая фильтрация жидкостей и газов, лиофилизация, чистые помещения, асептические процессы) рассмотрены в книге [10].

В США намечены новые подходы к аттестации в связи с принятием стандарта ASTM E2500 (см. ниже п. 9.11). Существенный сдвиг в сторону здравого смысла сделан в новом руководстве FDA (9.12).

Еще раз о терминах

В фармацевтической промышленности появилась своя «специфика», вероятно, от незнания этой общей схемы.

С середины 90-х нам насаждают ненужные искусственные термины «верификация», «квалификация», идентичные по смыслу терминам «испытания» и «аттестация». Это сильно запутывает всех и уводит в сторону от сути работы по GMP.

В разных зарубежных документах термину «валидация» (*Validation*) даются разные определения, порой противоречивые. Дополнительно введены термины «*Qualification*» – «*Verification*», тоже путанные и пересекающиеся с термином «валидация». Их смысл один и тот же – подтверждение соответствия, но в разные периоды времени и в разных условиях. Это творчество в терминологии совершенно бессмысленно. Ситуаций может быть много. Не нужно для каждой из них изобретать свой термин. Нужно к ключевому термину давать уточняющее определение. Это давно принято в русской и зарубежной технической терминологии.

Существуют термины «пусконаладочные испытания», «испытания типа», «приемо-сдаточные испытания» и пр. Ключевым словом является «испытания», и в каждом случае к нему добавляется слово, уточняющее их смысл для данного случая. То же самое есть и в английской терминологии. Есть ключевое слово «*test*» или «*testing*» и к нему добавляются слова «*factory*» («изготовитель»), «*site*» («место эксплуатации») и т. д. Нет нужды изобретать каждый раз свой термин, нужно пользоваться двумя словами: ключевым и уточняющим.

Отход от этого правила произошел первоначально по незнанию, а потом эта искра была подхвачена мощным ветром от лиц, движимых коммерческим интересом.

Да, стандартизация, в том числе термины, являются видом бизнеса. Но не в смысле зарабатывания денег за хорошую работу, а в смысле намеренного создания ненужных стандартов и терминов, исходя из собственных меркантильных интересов.

Клинические испытания

До 2003 г. GMP ЕС не требовали аттестации процессов приготовления (производства) препаратов для клинических исследований. Традиционно считалось, что во время испытаний процесс может изменяться, а серии продукции малы. В этих условиях выполнить аттестацию, т. е. подтвердить неизменность процесса и соответствие его заданным требованиям, трудно и было не очень актуально. После 2003 г. положение изменилось. Приложение 13 к правилам GMP (ГОСТ Р 52249) требует проводить аттестацию производств лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований.

FDA также требует контроля критических параметров и прослеживаемости производства серий для клинических исследований.

9.2 Испытания при разработке и постановке изделия на производство

В России виды испытаний определены Единой системой конструкторской документации — ЕСКД (ГОСТ Р 15.201—2000 «Система разработки и постановки продукции на производство. Продукция производственно-технического назначения. Порядок разработки и постановки продукции на производство»).

Создание изделия начинается с Технического задания на опытно-конструкторскую разработку, в котором указываются требуемые характеристики изделия.

В ходе разработки могут изготавливаться макетные и лабораторные образцы, на которых проверяется правильность замысла конструктора и принятых решений. Итогом данного этапа является конструкторская документация на *опытный образец* и проект технических условий на изделие, в которых указываются его характеристики и методы испытаний.

Изготовление опытного образца может быть передано промышленному предприятию, на котором планируется серийный выпуск изделия. Это предприятие, изготовив опытный образец, проводит его *предварительные*, а затем *приемочные испытания* по программам и методикам испытаний. По результатам приемочных испытаний могут быть внесены изменения в конструкторскую документацию, затем изготовлен и испытан новый образец. Этот процесс может повторяться несколько раз. В итоге будет получен опытный образец, успешно прошедший приемочные испытания, либо, в случае неудачи, документация будет возвращена разработчику или принято решение о прекращении разработки.

Если опытный образец успешно прошел приемочные испытания, то утверждаются технические условия и принимается решение об изготовлении *установочной серии*. На этом этапе ведется *технологическая подготовка производства* так, чтобы был налажен выпуск изделий в заданном объеме в соответствии с техническими условиями и при приемлемых экономических показателях. По результатам изготовления установочной серии технологический процесс дорабатывается и принимается решение о готовности производства к серийному выпуску продукции. Проверка готовности производства к выпуску серийной продукции проводится путем *квалификационных испытаний*.

Далее, в ходе серийного производства проводятся *периодические испытания*, испытания *типа* и пр., цель которых — подтвердить постоянное соответствие оборудования заданным требованиям.

Таким образом, на всех этапах разработки, постановки на производство и серийного производства проводятся испытания (макетных, лабораторных и опытных образцов, установочной серии и пр.).

Запомним важный факт: испытания проводятся *по методике разработчика или изготовителя* изделия.

Не нужно путать приемочные испытания опытного образца, которые относятся к приемке конструкторской документации заводом-изготовителем от разработчика изделия, и приемо-сдаточные испытания серии продукции в серийном производстве.

Четкое выполнение этой схемы гарантирует выпуск продукции высокого качества.

Многие ли производители технологического оборудования для фармацевтической промышленности работают по ней? Вопрос относится и к зарубежным фирмам. Без этой схемы говорить о качестве бесполезно и никакие «валидации» не помогут.

Если вдуматься в логику разработки и постановки на производство технических средств, то видна аналогия с разработкой лекарственных средств. В том и другом случае после определенных этапов разработки проводятся испытания (для лекарственных средств — лабораторные и клинические).

9.3 Испытания серийной продукции на заводе-изготовителе

После успешных испытаний установочной серии принимается решение о серийном производстве. Оснащение производства может выполняться поэтапно, могут изготавливаться и испытываться несколько установочных серий.

В серийном производстве проводятся *приемо-сдаточные испытания* каждой серии продукции индивидуально для каждого образца или выборочно, с отбором образцов из серии продукции.

Эти испытания проводятся на заводе-изготовителе на стендах с применением, если нужно, дорогого специализированного оборудования, которое позволяет провести испытания в полном объеме по программе и методике приемо-сдаточных испытаний, содержащейся в технических условиях. Результаты испытаний оформляются в установленном порядке. Изделие или серия продукции могут быть выпущены в реализацию только при положительных результатах приемо-сдаточных испытаний.

В английском языке аналогом термину «приемо-сдаточные испытания» является термин *FAT — Factory Acceptance Test*.

Завод-изготовитель периодически проводит испытания типа по специальной, расширенной программе, чтобы показать неизменность соответствия выпускаемой продукции техническим условиям. При внесении изменений в конструкторскую документацию проводятся испытания, зависящие от характера и объема изменений.

9.4 Испытания на месте эксплуатации

На месте эксплуатации проводятся пусконаладочные испытания. Их цель:

- проверить соответствие полученного оборудования заказу;
- проверить соответствие площадки (помещения и пр.) требованиям к установке оборудования (наличие достаточного места и выполнение других условий, например, отсутствие попадания прямых солнечных лучей, требуемое расстояние до нагревательных приборов, уклоны, наличие энергоносителей, воды, канализации и пр.);
- проверить, не получен ли брак от поставщика, не выявленный при приемо-сдаточных испытаниях, при выборочном контроле или намеренно скрытый брак;
- проверить отсутствие повреждений при транспортировании и хранении;
- проверить правильность монтажа и отсутствие дефектов, внесенных при монтаже;
- проверить работу оборудования в реальном процессе.

Это основные задачи пусконаладочных испытаний. Они могут варьироваться, но их смысл везде одинаков — проверка соответствия оборудования заданным требованиям на месте эксплуатации.

В английском языке аналогом термину «пусконаладочные испытания» является термин «*SAT – Site Acceptance Test*».

Пусконаладочные испытания проводятся по методике, утвержденной изготовителем оборудования, либо по стандарту или другому документу. Но главное — методика пусконаладочных испытаний должна быть поставлена в комплекте с оборудованием и быть утверждена изготовителем, либо в документации должна быть ссылка на стандарт или другой документ, содержащий методику испытаний. Эта методика должна соответствовать требованиям GMP.

В противном случае никаких претензий к изготовителю предъявить нельзя. Более того, можно лишиться поддержки в гарантийный период. Поставщик может счесть, что нарушение нормальной работы или отказ оборудования вызваны отклонением от методики испытаний.

Пусконаладочные работы выполняются строительной-монтажной организацией (таблица 9.1). Дальнейшие испытания (аттестация) проводятся пользователем или приглашенной им для этого организацией. Пусконаладочные работы, например, чистых помещений, могут включать работы по программе испытаний в построенном и оснащем состоянии.

9.5 Критическое оборудование

Что нужно испытывать? Одно из заблуждений и один из трюков «валидации» состояли в том, что «валидировать нужно все!». Это неверно. Такая постановка вопроса отвечает лишь интересам тех, кто зарабатывает на «валидации». Понимание этого пришло не сразу. В 80-90-е годы «валидационные» фирмы активно пропагандировали идею «валидации» всего, что есть на предприятии. Эта болезнь пришла и в Россию. Привело это к нарастанию бумажного вала без пользы для качества.

Видя это, прогрессивная общественность Европы и США начала движение в сторону здравого смысла. В 2001 г. появилось приложение 15 к GMP ЕС «Аттестация процессов и оборудования», которое вошло в ГОСТ Р 52249. В США принят стандарт ASTM E2500 (п. 9.11 книги) и руководство FDA (п. 9.12).

Конечно, проверять нужно все. Это может быть визуальный осмотр, проверка комплектности, исправности и пр. Мы это делаем на производстве и в быту постоянно, характер проверки зависит от особенностей изделия.

Правила GMP из всего, что есть на предприятии, выделяют *критическое оборудование и процессы*, которые непосредственно влияют на качество продукции. Испытания (аттестация) в плане GMP проводятся только для них.

ГОСТ Р 52537–2006

8.6 Помещения, оборудование и процессы, подлежащие аттестации

Аттестации подлежат помещения, оборудование и процессы, имеющие критические параметры. К ним, в первую очередь, относятся:

- чистые помещения и чистые зоны (ГОСТ Р ИСО 14644-4);
- процессы стерилизации (первичной упаковки, готовой продукции);
- процессы стерилизующей фильтрации в асептическом производстве;
- HEPA фильтры, установленные в технологическом оборудовании;
- процессы лиофилизации;
- процессы обработки (очистки) поверхностей, соприкасающихся с продукцией;
- системы подготовки воды для инъекций и воды очищенной;
- процессы гомогенизации (обеспечения однородности продукции), при необходимости;
- процессы асептического наполнения (ГОСТ Р ИСО 13408-1);
- аналитические методы контроля, не содержащиеся в утвержденных нормативных документах;
- системы с компьютерным управлением и контролем, в том числе с использованием электронных подписей.

Аттестацию также следует проводить для других процессов и видов оборудования, влияющих на качество продукции.

При производстве специфических лекарственных средств следует определить критические параметры и процессы, а также провести их аттестацию. Например, при производстве медицинских иммунобиологических препаратов к критическим процессам относятся культивирование вирусов и микроорганизмов, их инаktivация, выделение различных компонентов, очистка и пр.

Порядок проведения аттестации регламентируется программой аттестации, в которой указываются помещения, оборудование и процессы, подлежащие аттестации, с указанием состояний помещений (построенное, оснащенное или эксплуатируемое), работ, выполняемых при аттестации, и контролируемых параметров.

Критическое оборудование для производства твердых форм

Аттестации подлежит:

- критическое технологическое оборудование (по критическим параметрам);
- критическое оборудование подготовки и распределения технологических сред, соприкасающихся с продуктом.

Оборудование, имеющее критические параметры, является критическим. К ***критическому оборудованию*** относятся:

- измельчители;
- смесители;
- грануляторы;
- сушилки;
- таблетпрессы;
- капсульные машины;
- системы мойки и очистки на месте;
- НЕРА фильтры, установленные в оборудовании;
- оборудование для первичной упаковки продукции;
- другие виды оборудования.

Весы и другие средства измерения или контроля должны быть поверены или калиброваны.

Критическими также являются чистые помещения и чистые зоны, технологические среды, соприкасающиеся с продуктом (сжатый воздух, вода очищенная, пар, вакуум и пр.).

Для каждого вида критического оборудования следует определять ***критические параметры***, подлежащие аттестации.

Примерами критических параметров являются:

- температура сушки;
- точность весов;
- чистота поверхностей оборудования, соприкасающихся с продуктом;
- чистота воздуха внутри оборудования;
- чистота сжатого воздуха и пр.

9.6 Программа испытаний

Объекты испытаний и состав работ определяются Программой испытаний (аттестации), которая разрабатывается для всего производства или отдельных его элементов. На английском языке эта программа называется “*Validation Master Plan*”.

Программа должна быть краткой, четкой и ясной и содержать следующие пункты:

1. Наименование предприятия и производства.
2. Адрес юридический и фактический.
3. Ссылки на нормативные документы.
4. Наименования процессов и оборудования, подлежащих аттестации (испытаниям).
5. Наименования методик испытаний (аттестации) для каждого процесса или оборудования по п. 3 с указанием нормативных документов.
6. Указание на вид аттестации (перспективная, текущая, ретроспективная). Методика должна учитывать вид испытаний.
7. План-график проведения испытаний с указанием исполнителей и сроков проведения.
8. Форму отчетов или протоколов об испытаниях или требования к таким формам (могут содержаться в методиках испытаний).

Пример перечня критических процессов и оборудования для асептического производства:

№	Процесс или оборудование	Аттестация проекта	Аттестация при вводе в эксплуатацию, состояния			Периодичность аттестации в эксплуатации, (пример)
			Построенное	Оснащенное	В эксплуатации	
1	Чистые помещения	+	+	+	+	1 раз в год
2	Система подготовки воды	+	+	+	+	Текущий контроль
3	Стерилизация флаконов	+	+	+	+	1 раз в год
4	Стерилизующая фильтрация	+	-	-	+	+
5	Асептический процесс	+	-	-	+	1 раз в полгода и при любых изменениях
6	Очистка оборудования	+	-	-	+	1 раз в год
7	Стерилизация съемных частей	+	+	+	+	1 раз в год

9.7 Аттестация систем подготовки воды

В коммерческом предложении на поставку оборудования должно быть указано, в каком объеме будет поставлена документация по аттестации. Это особенно важно для систем подготовки воды, так как при аттестации могут потребоваться материалы от других исполнителей, например, рентгеновские снимки сварных швов. При отсутствии этих материалов могут возникнуть непреодолимые препятствия и система не будет аттестована.

Аттестация установленного оборудования – IQ

Аттестация установленного оборудования выполняется после завершения монтажных и пуско-наладочных работ. При этом проверяются (по документации или путем осмотра):

- соответствие исполнительной документации (схем и чертежей фактически установленного оборудования и сетей) проекту системы подготовки воды; если проект не аттестован, то выполняется его проверка на соответствие заданию и нормативной документации;
- соответствие оборудования проекту, заказным спецификациям и исполнительной документации;
- наличие отклонений и оформление их в установленном порядке;
- наличие и полнота документации на оборудование, в том числе по эксплуатации и техническому обслуживанию;
- уклон труб;
- пассивация труб;
- соответствие мертвых зон (*dead legs*) предельно допустимым значениям (длина ответвления от трубы до клапана должна быть не более $3-5 d$, где d – диаметр трубы, при скорости течения воды $> 1,5$ м/с);
- правильность установки вентиля для отбора проб;
- фильтры;
- качество сварных швов (по рентгеновским снимкам и протоколам);
- отсутствие повреждений и ржавчины на оборудовании;
- наличие разрыва струи, где это предусмотрено;
- состояние обходных (байпасных) соединений;
- выполнение электромонтажных работ;
- системы (порядок) очистки и стерилизации;
- сертификаты калибровки контрольно-измерительных приборов;
- комплектность запасных частей.

Далее в систему подается вода, выполняется ее очистка, проверяется работа клапанов (открыт/закрыт) и значения всех контролируемых параметров, в том числе электрических.

Длительность выполнения этого вида аттестации 2-4 недели.

После завершения работы составляется протокол аттестации.

Аттестация в оснащённом состоянии – OQ

При проведении данного вида аттестации выполняется отбор и анализ проб воды.

Следует определить:

- точки отбора проб;
- периодичность отбора проб.
- методы контроля и критерии проверки.

Контроль воды выполняется по следующим показателям:

- проводимость;
- общий органический углерод;
- микробные загрязнения.

Отбор пробы выполняется после всех клапанов ежедневно в течение шести недель для подтверждения стабильности работы системы. Возможно чередование отбора проб после различных элементов так, чтобы после каждого из них отбор пробы выполнялся не реже одного раза в неделю.

Выполняются также тесты на стрессовые нагрузки, испытания блокировок и предохранительных элементов, проверяется эффективность очистки системы.

Предельно допустимые значения параметров даны в главе 8, п. 8.6.

Для раннего предупреждения о возможности выхода параметра за допустимые пределы рекомендуется задавать **уровни предупреждения** (*alert level*). Значения этих уровней рекомендуется принимать равными от 10 до 50% от предельно допустимого значения.

10% соответствуют хорошей практике, что подтверждается опытом эксплуатации современных систем подготовки воды (концентрация общего органического углерода составляет 20-30 ppb при предельном значении 500 ppb). При нормальной эксплуатации значения параметров не должны выходить за эти пределы.

В зарубежной литературе используется также термин «уровень действия» (*«action level»*), т. е. значение параметра, при котором необходимо выполнить работы по техническому обслуживанию или ремонту. Иногда «уровень действия» принимают равным предельно допустимому значению. С нашей точки зрения лучше принимать это значение с запасом, например, на 20-30% меньше предельно допустимого.

Аттестация в эксплуатации – PQ

Этот вид аттестации проводится в течение одного года для подтверждения стабильности показателей подготовленной воды при сезонных изменениях исходной воды.

В начальный период эксплуатации следует отбирать пробы воды и проводить их анализ три раза в неделю:

- утром в понедельник, учитывается влияние нерабочего периода, когда нет потребления воды (свободная циркуляция в петле без расхода);

- в среду;

- в пятницу в конце дня.

Если в течение восьми недель система работает нормально, то можно перейти к отбору проб один раз в неделю, например, по понедельникам.

Система считается прошедшей аттестацию в эксплуатации, если при ее работе в течение года параметры воды не выходили за заданные пределы при условии выполнения предусмотренных циклов очистки.

9.8 Аттестация таблеточных прессов

Общие требования к оборудованию для производства твердых форм рассмотрены в п. 8.4. Ряд единиц этого оборудования, в том числе таблетпресс, относятся к критическому (п. 9.5).

Аттестация проводится в три этапа: установленного оборудования, в оснащем и эксплуатируемом состояниях [19].

Аттестация установленного таблетпресса

Цель аттестации — убедиться, что таблетпресс установлен в соответствии с документацией изготовителя. Следует проверить:

- соответствие и комплектность таблетпресса заказу;

- наличие всей документации, в том числе методики аттестации;

- подвод энергоносителей;

- применяемые смазочные материалы и указать, какие из них и где могут иметь контакт с продуктом;

- правильность установки таблетпресса на плане;

- выполнение требований техники безопасности.

Аттестация в оснащем состоянии

Цель аттестации — убедиться, что таблетпресс работает в соответствии с документацией в заданных пределах. На этом этапе проверяется работа самого таблетпресса как единицы оборудования при отсутствии материала. Результат работы — таблетка, проверяется на следующем этапе.

Проверке подлежат:

- выполнение всех функций;

- правильность реагирования на действия оператора (на нажатие кнопок, касание сенсоров, открывание дверей и пр.);

- работа контрольных приборов и их калибровка;

- движение верхнего и нижнего пуансонов по направляющим и между прессующими роликами по документации изготовителя;
- опускание нижнего пуансона в требуемое положение и одновременное нахождение пуансона в самом верхнем положении;
- направление вращения ротора;
- число циклов работы в минуту (производительность);
- другие операции в зависимости от конструкции таблетпресса.

Аттестация в эксплуатации

Цель аттестации — убедиться, что таблетпресс постоянно производит таблетки с заданным весом и твердостью в соответствии со спецификацией на них. В отличие от предыдущего этапа проверяется не работа самого таблетпресса, а ее результат — таблетка.

Проверка выполняется с помощью плацебо, т.е. при отсутствии активного ингредиента. Отбираются по 5 таблеток в начале работы, затем через 10, 20 и 30 мин. Вес и твердость таблеток записываются в таблицу. Затем вычисляются средние значения для каждого времени. Отклонения средних значений от заданной величины не должны превышать установленного значения.

Испытания проводятся для разных значений производительности таблетпресса (минимальной, средней и максимальной) и минимальной и максимальной масс таблеток.

После этого выполняется проверка постоянства скорости работы.

Для проверки правильности каждого пуансона и поиска причины отклонений работа ведется только при одном установленном пуансоне — проверяемом.

После проведения каждого этапа аттестации оформляется протокол с включением в него всех полученных данных, сравнением их с установленными значениями и заключением о соответствии таблетпресса требованиям.

9.9 Аттестация производств биологически активных субстанций

Производство биологически активных субстанций имеет свои четко выраженные особенности:

- в процессах участвуют материалы живой природы — микроорганизмы, характеризующиеся изменчивостью, в отличие от химических соединений;
- скорость размножения и поведение микроорганизмов очень зависят от внешних условий, которые могут меняться от серии к серии; это может влиять на состав среды и процесс очистки; может

потребоваться более жесткий контроль оборудования, материалов и окружающей среды для сведения к минимуму риска загрязнений;

- на процессы влияет ряд параметров, к изменению которых микроорганизмы имеют высокую чувствительность; продукт и процесс не могут быть охарактеризованы точно;

- незначительное изменение условий может привести к нежелательным и неожиданным изменениям субстанции и готового продукта.

Таким образом, главным отличием биотехнологии от химического синтеза является **вариабельность** (изменчивость) процесса. Процесс очень сильно зависит от количества микроорганизмов, методов очистки и других факторов.

Следует иметь в виду, что все это относится и к готовому продукту, получаемому методами биотехнологии.

Аттестация процесса

Целевой задачей является получение продукта с заданными свойствами. Эти данные и допустимые пределы их изменения содержатся в спецификации на готовую продукцию. В начале процесса производства находятся исходные материалы. Требования к ним содержатся в спецификации на исходные материалы. Между исходными материалами и готовой продукцией находятся технологический процесс и операции по контролю.

Как и в любом производстве, вначале следует построить диаграмму процесса (блок-схему), глава 7.

Для каждого этапа должны быть указаны оборудование, исходные и технологические материалы, необходимость проведения внутрипроизводственного контроля и его содержание, применяемые аналитические методы и контрольно-измерительные приборы.

Далее проводится оценка влияния каждого этапа и единицы оборудования на конечный результат и выбираются критические этапы, которые оказывают существенное влияние на состав и свойства продукции, например, фильтрация, процессы очистки.

Для биотехнологии примерами критических факторов являются:

- несоответствие концентрации инокулированных клеток норме;
- загрязнения материала;
- передача материала в биореактор;
- процесс очистки биореактора.

Определив критические этапы и факторы, следует принять меры по предотвращению этих событий и обеспечить контроль. Например, выход за пределы спецификации концентрации инокулированных клеток может привести к нежелательному изменению кинетики размножения. Во избежание этого следует организовать внутрипроизводственный контроль перед помещением материала в биореактор.

Критическими параметрами и операциями в биотехнологии являются [21]:

- чистота оборудования;
- свойства исходных материалов, в т.ч. клеток;
- взвешивание;
- растворение;
- приготовление сред;
- культивирование;
- параметры в биореакторе (*pH*, растворенный кислород, перемешивание);
- сбор материала;
- очистка;
- наполнение;
- лиофилизация;
- упаковка;
- маркировка.

Наиболее вариабельным процессом является культивирование клеток. Живые микроорганизмы могут выделять белки, после них остается клеточный дебрис. Изменения в их выделении влияют на кривую размножения. Нужно проверить стабильность клеток и их чистоту и специализировать биореакторы по видам бактерий, дрожжей или клеток млекопитающих для исключения перекрестного загрязнения, если не обосновано иное.

9.10 Общий случай

Несмотря на все многословие вокруг аттестации (валидации), количественных критериев оценки почти нет. Исключением являются процессы очистки (глава 10), стерилизации и асептические процессы [10]. FDA США и Европейская комиссия избегают давать четкие критерии, ограничиваясь указанием на соответствие «своему назначению» или спецификациям.

Для оборудования выход из положения есть — испытания по методике завода-изготовителя или стандарту, если такой есть.

А как быть с процессами, в которые входят несколько или много единиц оборудования и которые не относятся к асептическим?

На этот счет есть рекомендация Руководства ICH Q7 [36] о проведении трех последовательных процессов для перспективной и текущей аттестации, причем должны быть использованы три разные серии материалов. Для ретроспективной аттестации требуется провести от 10 до 30 последовательных процессов. Для сложных процессов может потребоваться большее число повторений.

9.11 Стандарт ASTM E2500

Что нового происходит в сфере «валидации» за рубежом?

Как правило, все новое и передовое сначала появляется в США, затем приходит в Европу. Разрыв может исчисляться несколькими годами, а может и десятилетиями. За рубежом термин «валидация» подвергается резкой критике давно. Но реакция промышленности и общества отстает из-за исключительно агрессивной активности «валидационных» фирм. Постепенно люди разобрались в сути дела и поняли, что «валидация» — это то же, что и невидимое платье из детской сказки о голем короле, только очень дорогое.

В США нашлись уважающие себя специалисты, которые правильно расценили «валидацию» как глумление над профессионализмом. Вероятно, в среду предпринимателей тоже пришло понимание, что они тратят миллионы и миллиарды впустую. В результате в 2007 г. в США появился стандарт ASTM E2500 [15].

ASTM (*American Society for Testing and Materials*) — Американское общество по испытаниям и материалам, было создано более 100 лет назад, как независимая организация профессионалов, которая разрабатывает стандарты по ключевым направлениям техники и технологии.

Эти стандарты пользуются авторитетом и признаются официальными органами в качестве критериев оценки соответствия, в том числе и в производстве лекарственных средств.

В 2007 г. им был принят стандарт «*Standard Guide for Specification, Design and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment*» — «Руководство по заданию требований, проектированию и подтверждению соответствия производственных систем и оборудования фармацевтических и биофармацевтических предприятий».

Причиной разработки стандарта стало неудовлетворительное положение дел с оценкой соответствия производств требованиям GMP, в том числе связанным с «валидацией».

Цель стандарта состоит в упрощении процедуры «приемки, аттестации (валидации)» — «*commissioning, qualification, and validation activities*» — путем замены ее на «более целенаправленный и добавляющий практическую ценность комплекс работ по аттестации и испытаниям» — «*streamlined and practical value-added set of verification and performance testing activities*».

Разделены ответственность и работы, выполняемые инженерными службами (подрядчиками) и службой качества, функции которой становятся «менее формальными».

Суть стандарта состоит в следующем:

- четко обозначен этап задания требований к производству;
- указано, что качество производства начинается с проекта и ему следует уделять первостепенное внимание на начальном этапе создания (реконструкции) производства;
- указано, что качество продукции определяется оборудованием, конструкциями и работой проектных и строительных организаций.

В стандарте исключено слово «*validation*», отменена процедура аттестации с этапами IQ, OQ, PQ, вместо нее предложен единый подход к аттестации производств с учетом характеристик объекта.

Введен термин «*Subject Matter Expert*» — «эксперт по предмету», который на основании результатов испытаний (аттестации) выносит решение о соответствии объекта заданным требованиям.

Стандарт применяет давно известные в других отраслях промышленности методы к фармацевтическому производству и продиктован здравым смыслом. Стандарт поддержан FDA.

9.12 Руководство FDA

«Руководство для промышленности. Аттестация процессов: общие принципы и методы» — «*Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices*» [33] — по смыслу близко к стандарту ASTM E2500. Руководство FDA ориентирует на здравый подход к созданию и испытаниям (аттестации, проверке соответствия) производств, уходя от формализма.

Вся работа разделяется на три этапа (*Stages*):

Этап 1 — Разработка процесса производства лекарственных средств (*Process Design*);

Этап 2 — Аттестация процесса (*Process Qualification*), которая разделяется на две стадии:

- проектирование и строительство производства (*Design of the Facility*) и испытания (аттестация) процессов и оборудования до эксплуатации (*Qualification of Utilities and Equipment*),

- испытания (аттестация) в эксплуатации (*Performance Qualification*).

Этап 3 — Непрерывное подтверждение того, что производство в процессе эксплуатации соответствует заданным требованиям (*Continued Process Qualification*).

Все это вместе названо «*Process Validation*». По-русски это означает «подтверждение соответствия процесса». Слову «*validation*» придан совсем другой смысл, чем было ранее. Похоже, не знали, к чему его применить, а лоббирование было настолько сильным, что не решились от него избавиться совсем, как это сделали в стандарте ASTM E2500.

В целом, мы с удовлетворением читаем это руководство. Если очистить его от лишних слов, то получается простая и здравая схема, по которой мы работали в промышленности всегда:

- прежде, чем что-то делать, нужно понять, что именно и как делать, т. е. разработать **технологический процесс**, проверить его экспериментально в лаборатории или на пилотной линии, оформить документально, утвердить и выдать проектной организации в качестве исходных данных для проектирования;

- **разработать проект** и провести его экспертизу (аттестацию), придавая особое значение технологии, выбору оборудования, планировочным решениям, решениям по вентиляции и кондиционированию;

- **построить производство** в соответствии **с проектом**, включая применение материалов и оборудования по проекту;

- **испытать** системы и оборудование;

- **принять** производство в эксплуатацию;

- в процессе эксплуатации **контролировать** производство.

Очень хорошо, что ведущий надзорный орган в мире по производству лекарственных средств перешел, в основном, от блужданий в тумане «валидаций» к ясной и проверенной годами системе подготовки и сопровождения производства.

9.13 Вместо заключения

В главе 2, п. 2.6, было сказано, что старт валидационному буму был дан двумя ловкими деятелями, которые используя свое служебное положение, ввели этот термин в документ надзорного органа и тут же организовали собственные «валидационные» фирмы. Болезнь распространилась быстро и приняла характер эпидемии. Фирмы, предлагающие услуги по валидации, размножились, как грибы после дождя. Это они, эти фирмы в 80-е — 90-е годы довели «валидацию» до абсурда, призывая валидировать все.

Гипертрофированное преувеличение понятия «валидация» привело к тому, что

Процесс стал важнее результата!

Со временем достоянием общества стали размеры затрат на «валидацию». Они так велики, что могли присниться только в кошмарном сне.

Приемы зарабатывать на «валидации» многочисленны и разнообразны. Можно распечатку показаний термопар стерилизатора выполнить в строку, разместив 50 строк на странице, а можно выполнить вертикально, поставив на странице всего один столбец. Этот прием позволяет в десятки раз искусственно увеличивать объем валидационной документации буквально ни на чем.

Сколько стоит валидация?

Есть разные ответы на этот вопрос. В конце 90-х годов одна активно действовавшая чешская валидационная фирма называла цифру 18% от стоимости объекта. Данные доклада Петера К. Вольтера (*Peter K. Walter, Hyde Engineering+Consulting, Inc.*) говорят о 26%, более скромные запросы ограничиваются 7-8%.

Исследования университета в Джорджтауне (*Pharmaceutical Research Project Benchmarking Study, October 2006*) говорят: «Если FDA сможет изменить свою систему регулирования, то промышленность сможет сократить себестоимость на величину от 10 до 50%». Верхний предел этой оценки преувеличен, но посмотрим: много это или мало?

Годовой объем продаж лекарственных средств на 14 основных фармрынках мира превышает 500 млрд. долл. Пусть 1% от этой суммы идет на валидацию (это ниже приведенных цифр при соответствующем пересчете). Тогда годовой объем «услуг» валидационных фирм составляет 5 млрд. долл. США. Если на рынке США работают 100 валидационных фирм, то средний объем услуг одной фирмы составит 50 млн. долл. США.

Разбойники с большой дороги — малые дети по сравнению с респектабельными дельцами от валидации.

Поняв эти цифры, становятся ясными мотивы жесткого сопротивления наведению порядка в терминологии по GMP там, на западе. Исходя из нашего российского опыта, можно только удивляться, как вообще существует оппозиция всем этим валидациям вместе взятым. А эта оппозиция не только существует, но и добивается результатов, о чем свидетельствуют стандарт ASTM E2500 и новое руководство FDA.

Здравый смысл дает о себе знать.

Пример

На одном из международных совещаний, где участвовали более ста инспекторов всех европейских стран, представитель одной восточноевропейской страны бойко докладывал о «валидации» какого-то прибора, излагая длинную и довольно сложную методику «валидации». В конце доклада инспектор из Франции, многоопытный известный специалист задал вопрос: а что там «валидировать»? Прибор имеет сертификат калибровки, это подтверждает правильность его работы, больше ничего не нужно. Ответа не последовало.

Мы еще раз увидели, что вокруг GMP придумано и придумывается много ненужного и наносного, что приносят и нам наши зарубежные, в том числе восточноевропейские коллеги, и что мы принимаем за чистую монету. В любом деле важны компетентность и добросовестность.

В России тоже появилось множество «валидационных фирм». Не худо бы опубликовать их реестр с указанием кадрового состава и послужного списка работников. Тогда все бы увидели, что подавляющее

большинство — это разного пошиба маркетологи, имиджмейкеры и просто недоучившиеся субъекты. При всем различии этой пестрой публики их объединяет крайняя самоуверенность, умение гладко говорить на любой предмет и полная некомпетентность, не говоря об отсутствии сколько-нибудь приемлемых моральных качеств.

Беда не в этих лицах. Беда в наивности наших производителей. Они готовы верить и платить деньги любому авантюристу, назвавшему себя «экспертом».

Приведу характерный пример. Одна личность, назвавшая себя «международным экспертом по GMP», учила работников солидного предприятия, что следует проверять гладкость стен чистых помещений и делать это нужно с помощью инструментальных методов контроля. Это полный нонсенс. Гладкость стен проверяется визуально. Стены вообще не относятся к критическим поверхностям и методы их обработки не подлежат аттестации. К сожалению, производители бывают доверчивыми и воспринимают такие поучения всерьез.

Что дальше?

Валидаторы без боя не уйдут. Пример — новое руководство FDA, в котором слову «валидация» отведено значительно меньше места, смысл его в корне изменен, но все-таки избавиться от него не удалось.

Наиболее дальновидные деятели поняли, что бесконечно разводить людей на ниве валидации не удастся. И они сменили вывеску. Теперь насаждаются методы «анализа рисков».

На поверку эти методы — не более чем процедура установления связи между следствием и его причиной, используемая испокон веков. Предприятия сами, без консультантов могут и должны проводить эту работу.

Путаница на международном уровне еще выше, чем на уровне национальном. Начальников, принимающих решение самостоятельно, в международных организациях нет, решения принимаются голосованием, а специалисты часто находятся в меньшинстве. Это очень серьезный вопрос, который рано или поздно надо решать.

Нужно направлять своих представителей в международные комитеты и рабочие группы, подбирая для этого грамотных специалистов. Да, отрывать людей от дела — очень трудно и болезненно для производства, к тому же участие в международной работе требует расходов на командировки. Но другого выхода нет. Если этого не делать, то вал бездарных документов будет нарастать.

Глава 10

АТТЕСТАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ОЧИСТКИ ОБОРУДОВАНИЯ

Очистка оборудования является одним из наиболее ответственных процессов. Многие письма-предупреждения FDA указывают на неправильную очистку и аттестацию процессов очистки, из-за чего в продукт могут попасть посторонние вещества.

10.1 Проблема очистки оборудования

Очистка — всеобъемлющее понятие, которое относится к исходным материалам и продукции, помещениям и оборудованию, воздуху, воде, технологическим средам и пр.

Особую роль играют процессы *очистки поверхностей* оборудования в производстве лекарственных средств и продуктов питания, в первую очередь, внутренних поверхностей сосудов и аппаратов, инструментов, упаковки, трубопроводов, клапанов и т. д.

Любые поверхности загрязняются. Причиной или источником загрязнений являются остатки предыдущих материалов или продуктов, моющих и дезинфицирующих средств, смазочных материалов, микроорганизмы, пыль, выделения от человека (при касании, дыхании, кашле), продукты распада материалов или готовой продукции и пр.

В более общем плане загрязнения разделяются на три группы:

- химические (молекулярные загрязнения);
- физические (частицы);
- биологические (микроорганизмы и пр.).

Для удаления загрязнений химической и физической природы с поверхностей используются различные методы очистки, а для инактивации микроорганизмов — методы дезинфекции и стерилизации. Эти процессы иногда объединяются общим термином «обработка поверхностей».

Специфические методы борьбы с загрязнениями биологической природы (дезинфекция, стерилизация) представляют собой особую тему и в данном разделе не рассматриваются. Процессы стерилизации приведены в книге [10].

В чем различие между дезинфекцией и стерилизацией?

В обоих случаях проводится инактивация микроорганизмов, но в различной степени.

Целью **дезинфекции** является снижение числа патогенных организмов до минимума. Что понимать под минимумом? Руководство ВОЗ по обработке воды и контролю патогенных организмов дает критерий 10^{-2} , т. е. из 100 организмов после проведения дезинфекции не должно выжить более одного [59]. В других источниках приводится критерий 10^{-5} для специфических микроорганизмов.

К **стерилизации** предъявляются более жесткие требования. В некоторых руководствах под стерилизацией понимается «полное» уничтожение микроорганизмов.

Европейская фармакопея [23] подходит к этому вопросу более осторожно, поскольку процессы гибели и размножения микроорганизмов носят статистический характер с выраженным фактором случайности и оперируют с исключительно малыми вероятностями, которые подтвердить крайне сложно из-за необходимости проверки миллионов единиц продукции. Эти процессы подчиняются экспоненциальному закону, согласно которому всегда существует некоторая вероятность выживания микроорганизмов.

Поэтому Европейская фармакопея устанавливает **гарантированный уровень стерильности** (*Sterility Assurance Level – SAL*), который представляет собой вероятность выживания микроорганизмов после завершения процесса стерилизации. Например, для стерилизации паром этот уровень установлен равным 10^{-6} .

Очистка поверхностей может включать в себя:

- дезинфекцию и мытье, выполняемые последовательно;
- использование комбинированного моющего-дезинфицирующего раствора;
- только мытье без дезинфекции.

После обработки поверхностей их следует ополоснуть водой заданного качества в достаточном объеме, чтобы удалить остатки моющих и дезинфицирующих средств.

При подготовке к аттестации процессов очистки нужно ответить на следующие вопросы:

- что очищать,
- когда очищать,
- как очищать (методы очистки),
- в каких случаях проводится аттестация процесса очистки,
- как проводится (какова методика аттестации),
- каковы критерии аттестации процессов очистки,
- как оформлять результаты аттестации.

Этапы аттестации процессов очистки даны в п. 10.7.1.

10.2 Нормативные требования к очистке оборудования

Общие требования к процессам очистки оборудования установлены правилами GMP.

ГОСТ Р 52249—2009 (GMP ЕС)

3.36 Конструкция производственного оборудования должна обеспечивать удобство и возможность его очистки. Операции по очистке оборудования должны выполняться в соответствии с подробными письменными инструкциями. Оборудование следует содержать в сухом и чистом состоянии.

3.37 Инвентарь и материалы для мытья и очистки не должны быть источниками загрязнения.

Приложение 15 к ГОСТ Р 52249—2009

1 С целью доказательства соответствия параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям производители лекарственных средств должны проводить аттестацию (испытания) процессов и оборудования, используемых при производстве лекарственных средств.

Аттестация процессов очистки

36 Аттестация процессов очистки выполняется с целью подтверждения эффективности методов очистки. При этом должны быть заданы допустимые предельные значения на остатки продукции, моющих средств и микробное загрязнение. Эти предельные значения должны быть реально достижимыми и проверяемыми.

37 Для определения установленных пределов остатков веществ или загрязнений следует использовать аттестованные аналитические методы с достаточной чувствительностью.

38 Как правило, аттестацию процессов очистки следует проводить только для поверхностей, контактирующих с продуктом. Следует также принимать во внимание детали оборудования, не вступающие в контакт с продуктом. Следует проводить аттестацию длительности интервалов времени между окончанием процесса и очисткой, а также очисткой и началом следующего процесса. Следует определить методы очистки и интервалы времени между проведением очистки.

39 Для методов очистки сходных видов продукции и процессов допускается выбрать представительный ряд аналогичных материалов и процессов. В таких случаях можно проводить одно аттестационное исследование для «наихудшего случая», при котором учитываются все критические факторы.

40 Для аттестации метода очистки достаточно успешного проведения трех последовательных циклов очистки.

41 Метод «проверять, пока не будет чисто» не заменяет аттестацию процесса очистки.

42 В качестве исключения при аттестации процессов очистки допускается использование материалов, которые имитируют физико-химические свойства удаляемых веществ, если последние являются токсичными или опасными.

cGMP США

Кодекс федеральных правил США 21 CFR Parts 210 and 211 [16] устанавливает следующие требования к процессам очистки:

§ 211.67 Очистка и техническое обслуживание оборудования

(а) Оборудование и принадлежности подлежат периодической очистке, техническому обслуживанию и обработке с целью предотвращения неправильного функционирования и загрязнения, которые могут изменить безопасность, состав, эффективность, качество или чистоту лекарственного средства по сравнению с официальными или другими установленными требованиями.

(б) Очистка и техническое обслуживание оборудования, в том числе принадлежностей, используемых при производстве, упаковке или обращении с лекарственными средствами, должны выполняться в соответствии с письменными инструкциями. Эти инструкции должны включать, как минимум, следующее:

- Определение ответственности за проведение очистки и технического обслуживания оборудования;
- Графики очистки и технического обслуживания, включая, при необходимости, графики обработки;
- Достаточно подробное описание методов, оборудования и материалов, используемых при очистке и техническом обслуживании, порядка разборки и сборки оборудования, необходимых для проведения очистки и технического обслуживания;
- Удаление этикетки или другого документа, относящегося к предыдущей серии;
- Предохранение (защиту) чистого оборудования от загрязнения до его использования;
- Порядок проверки чистоты оборудования непосредственно перед его использованием.

Как видим, правила GMP содержат общие указания по проведению очистки оборудования и не отдают предпочтения ручным или автоматическим средствам очистки, не говорят о возможности (или невозможности) аттестации методов очистки в зависимости от степени автоматизации и пр.

Правила cGMP США указывают также на необходимость удаления прежней этикетки (§ 211.67, п. 4), т. е. на элементарные вещи, которые зависят от персонала.

ГОСТ Р 52249 (GMP EC) устанавливает требования к аттестации критических процессов, к которым в ряде случаев относятся процессы очистки. Приложение 15 дает четкие указания, что нужно делать при аттестации процессов очистки.

Все эти требования носят общий характер. Конкретные методы очистки и их аттестация зависят от конкретного производства.

10.3 Специализация оборудования

Проблема специализации оборудования является одной из центральных при производстве лекарственных средств. Неоправданная специализация означает ненужные капитальные и эксплуатационные расходы, возможные простои оборудования и пр. Выпуск несовместимой продукции и непригодность оборудования к очистке аттестуемыми методами опасны для потребителя.

Всегда ли допустим выпуск различной продукции на одном оборудовании?

— Нет, не всегда.

Современные аналитические методы не дают гарантии обнаружения некоторых аллергенов (например, пенициллинов и цефалоспоринов) и сильнодействующих веществ (отдельных стероидов, цитотоксинов и пр.). В таких случаях нельзя обосновывать возможность выпуска разных видов продукции на одном оборудовании применением особых методов очистки и их аттестацией. Производство следует организовывать на специализированном оборудовании, предназначенном только для данного продукта.

Существует мнение, что может быть установлена некая предельная степень загрязнения такими веществами, которая была бы ниже предела чувствительности самого чувствительного из известных аналитических методов, т. е. предел должен быть таким, чтобы его нельзя было обнаружить.

С нашей точки зрения такой подход недопустим. Любой метод оперирует лишь с ограниченной выборкой данных в предположении, что свойства выборки можно распространить на весь объект в целом. Это всего лишь допущение, которое носит вероятностный характер. Оно может быть сделано для неопасных ситуаций. В случае с опасными веществами следует оперировать не понятием *«вероятность»*, а понятием *«возможность»*, когда *исключается сама возможность наступления опасного события*.

Именно этому условию и отвечает требование GMP об использовании оборудования индивидуально для конкретного вида опасной продукции:

ГОСТ Р 52249—2009 (GMP ЕС)

3.6 Для минимизации риска для здоровья людей из-за перекрестных загрязнений при производстве некоторых лекарственных средств, таких как сенсibilизирующие вещества (например, пенициллины) или биологические лекарственные средства (например, из живых микроорганизмов), следует предусматривать специальные или изолированные технические средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.)...

В таких случаях должно быть организовано *специализированное* производство на *специализированном* оборудовании. Аттестация методов очистки не является панацеей и не дает основания для другого решения.

Итак, специализированное оборудование следует использовать:

- при работе с трудно удаляемыми веществами для данного вида поверхностей (ввиду сильной адгезии);
- если оборудование трудно поддается очистке (из-за наличия скрытых полостей и пр.);
- при производстве продукции, представляющей высокий риск (токсичные, сенсибилизирующие и пр. вещества);
- при производстве сильнодействующих лекарственных средств, следы которых трудно обнаружить при уровнях, меньших предельно-допустимых концентраций (ПДК).

Распространенной ошибкой является решение о выпуске на одном оборудовании двух или нескольких видов несовместимой продукции. Пример приведен в главе 6 (п. 6.8, пример 9).

10.4 Методы очистки оборудования

Применяются ручные, полуавтоматические и автоматические методы очистки («очистка на месте»). Каждый из них имеет право на жизнь. Выбор метода зависит от фактора целесообразности, ответственности производства, технической реализуемости автоматических методов очистки и пр.

10.4.1 Ручные методы

Эти методы широко распространены. Они просты и не требуют больших затрат.

Но они имеют существенный недостаток: результат сильно зависит от личных качеств лица, проводящего обработку. При аттестации ручных методов принимается допущение, что персонал всегда работает точно по инструкции. К сожалению, практика дает примеры отклонений от этого допущения. В связи с этим для ответственного оборудования (например, асептическое производство) ручные методы заменяются, где возможно, автоматическими.

В то же время ручные методы очистки успешно применяются в самых разных случаях, особенно для оборудования больших размеров и сложной формы (таблетпрессы, линии наполнения жидкими формами, блистерные машины и т. д.), в производствах стерильных и нестерильных лекарственных средств. Во многих случаях ручной метод может оказаться единственным реальным методом очистки.

Пример из практики

В статье [45] рассматривается опыт аттестации процесса очистки *блистерной машины*. Для проведения аттестации заказчиком была приглашена независимая фирма (исполнитель).

Ранее заказчик проводил очистку по следующей схеме:

1) До начала очистки водой и детергентом проводилась тщательная обработка всех узлов пылесосом, который был приобретен специально для этой цели. Кроме того, предусматривалась обработка пылесосом всех узлов оборудования в конце рабочего дня, если на следующий день намечалась работа с той же серией;

2) Выполнялось мытье оборудования вручную мыльной водой;

3) Проводилось его промывка проточной водой и ручным душем.

Этот метод содержал неконтролируемые элементы:

- процедура приготовления мыльной воды не обеспечивала четкой дозировки мыла и воды;

- промывка проточной водой трудно поддается контролю (напор воды, длительность ополаскивания и характер движения воды в оборудовании изменчивы);

- температура воды при промывке может влиять на ее эффективность.

Процесс мойки оборудования должен быть стандартным. Последняя промывка также должна быть стандартной, поскольку последняя порция воды после промывки используется для оценки наличия остатков детергента.

Целью разработки (корректировки) процесса очистки явилась стандартизация этих операций. Заказчик и исполнитель пришли к соглашению, что метод очистки нового оборудования должен быть похожим на уже применяющийся метод.

Прежде всего, была решена задача стандартизации мытья. Раствор детергента должен иметь определенную концентрацию. Для отмеривания детергента было предложено использовать мерную чашку, для воды — большую ванну с отметкой уровня воды. Поскольку оба процесса (отмеривания детергента и воды) имели некоторую неопределенность (разброс), то при аттестации было показано, что оборудование может быть очищено, даже если отмерено мало детергента и остатки детергента могут быть удалены ополаскиванием, даже если его было много.

Для очистки и промывки, кроме последней, использовалась городская вода из-под крана с температурой около 40°C. Последняя промывка осуществлялась водой после обратного осмоса с температурой также около 40°C. Контроль температуры воды осуществлялся системой мониторинга (датчиками), которая давала сигнал предупреждения при выходе температуры за нижний и верхний пределы.

Стандартизация процесса последней промывки была реализована за счет наполнения ванны определенным количеством воды и последующим ополаскиванием.

Все процессы ручной очистки (содержание операций, их длительность и последовательность, обработка труднодоступных мест и т. д.) должны быть регламентированы инструкцией по очистке.

Самой трудной проблемой ручных методов очистки является четкое выполнение персоналом требований инструкции. Нужно учитывать влияние человеческого фактора на процесс очистки при аттестации процесса. Существуют разные способы сведения этого фактора к минимуму, но исключить его полностью при ручных методах нельзя. Поэтому все более широкое применение находят современные средства контроля чистоты воды после последней промывки, в частности, анализ общего органического углерода в воде.

При разработке метода очистки следует иметь в виду, что он должен быть аттестован. Поэтому все операции должны быть максимально повторяемыми, расход детергентов и воды для очистки должен быть одинаковым. Это должно быть обеспечено организационными и техническими мерами, иначе аттестация не имеет смысла.

При подготовке к работе по GMP может потребоваться изменение метода очистки, модернизация оборудования или корректировка процесса для обеспечения соответствия требованиям GMP.

Полуавтоматические методы

Примером этих методов является мойка и ополаскивание съемных частей оборудования в специальных установках, обеспечивающих автоматический контроль процесса и его параметров (температура, концентрация раствора и пр.).

К ручным операциям относятся: частичная разборка оборудования, транспортирование съемных частей к месту мойки, загрузка и выгрузка из моечной машины, упаковка чистого оборудования (с целью предохранения его от загрязнений в процессе транспортирования к месту установки и хранения), монтаж съемных частей.

При ручном и полуавтоматическом методах ключевое значение имеют разработка четких инструкций, обучение и контроль персонала, тщательная аттестация процессов очистки с разработкой индивидуальных методик аттестации и контроль процесса.

10.4.2 Методы очистки на месте

Очистка оборудования может выполняться двумя способами:

- с разборкой оборудования и очисткой (мойкой, дезинфекцией) съемных частей за пределами оборудования;
- очисткой оборудования без его разборки.

В первом случае требуется создание **чистых условий** в **месте обработки съемных частей**, применение специальных приемов **упаковки** съемных частей и их **транспортирования** от места обработки к оборудованию, создание **чистых условий** в **местах сборки, установки**

съемных частей в оборудование и *подсоединения коммуникаций*. Эти операции чувствительны к влиянию окружающей среды и персонала, в том числе ошибкам персонала и отклонению от выполнения требований инструкций. Аттестация таких методов затруднительна и проблематична вообще ввиду влияния не всегда контролируемых внешних факторов.

Во втором случае разборка оборудования не требуется. Моющие средства подаются непосредственно в оборудование, и очистка внутренних поверхностей выполняется без нарушения целостности оборудования. Операция мойки выполняется полуавтоматически или автоматически, благодаря чему влияние человека и окружающей среды сводится к минимуму или исключается совсем. В этом и состоит суть метода очистки на месте — *CIP*.

Очистка на месте (*Clean-in-place* — *CIP*): метод очистки внутренних поверхностей оборудования или технологической системы в целом без разборки или с минимальной разборкой.

Примечание: метод CIP предусматривает также удаление остатков моющего средства до уровня, определяемого требованиями к продукции и процессу.

Иногда применяется термин *WIP* — *Wash-in-place*. Суть его аналогична термину *CIP*. В некоторых случаях методу *WIP* приписывается меньшая жесткость с позиций GMP, что имеет скорее эмоциональную природу, чем техническую.

Очистка на месте применяется в фармацевтической, пищевой, косметической промышленности, биотехнологии и других отраслях. Началом ее широкого применения можно считать середину XX-го века. Особую роль она играет в закрытых процессах и асептическом производстве.

Она используется для очистки реакторов и других сосудов, трубопроводов, мест подсоединения коммуникаций к лиофильным установкам и пр.

Требования к методам очистки на месте в асептическом производстве медицинской продукции даны в ГОСТ Р ИСО 13408-4-2010 «Асептическое производство медицинской продукции. Часть 4. Очистка на месте».

При производстве стерильных лекарственных средств во многих случаях после очистки на месте выполняется стерилизация на месте, смысл которой близок к очистке на месте: процесс обработки выполняется без разборки оборудования внутри него.

Требования к процессам стерилизации на месте даны в ГОСТ Р ИСО 13408-5-2010 «Асептическое производство медицинской продукции. Часть 5. Стерилизация на месте».

Ключевыми элементами метода очистки на месте являются способы подачи моющего агента в оборудование и распределения его внутри оборудования. Распространенным приемом является применение распылителей моющего средства (*sprayball*). Конструкция распылителей, их число и места расположения внутри оборудования должны быть такими, чтобы обеспечить надежную очистку поверхностей оборудования, соприкасающихся с материалами и продуктом.

Согласно ГОСТ Р ИСО 13408-4-2010 (п. 5.1.1) при разработке метода очистки нужно учесть следующие основные факторы:

- a) физические и химические свойства материала, от которого должна быть очищена поверхность с учетом силы адгезии материала к данной поверхности;
- b) физические и химические свойства и принцип действия моющего средства;
- c) взаимную совместимость оборудования, моющего средства с условиями работы;
- d) длительность периода времени до проведения очистки и условия, которые должны быть выполнены в этот период;
- e) число циклов очистки;
- f) длительность периода наполнения моющим средством и обработки;
- g) метод перемешивания или распыления моющего средства;
- h) порядок удаления моющего средства;
- i) порядок высушивания оборудования после очистки;
- j) меры по поддержанию оборудования в чистоте после завершения очистки;
- k) максимально допустимую длительность периода между завершением очистки и началом использования оборудования, а также условия, в которых должно находиться оборудование в течение этого периода времени.

Аттестация методов очистки на месте

Порядок аттестации дан в ГОСТ Р ИСО 13408-4-2010.

При аттестации следует обратить особое внимание на труднодоступные места (*deadlegs*) и наихудшие условия для очистки (*worst-to-clean*).

Конструкция оборудования играет ключевую роль в плане его пригодности к очистке. Не для всякого оборудования возможны процессы очистки, которые могут быть аттестованы. Приспособленность оборудования к очистке с гарантией его аттестации должна быть заложена в его конструкцию. Это одно из основных условий соответствия оборудования требованиям GMP.

В идеале завод-изготовитель оборудования должен включить в состав документации на оборудование инструкцию по очистке и методике аттестации процесса очистки. Наилучшим образом этому условию соответствует оборудование с системами очистки (CIP).

Обработка (стерилизация) паром или газом

В ряде случаев эффективным методом обработки (стерилизации) поверхностей является обработка химическими средствами в форме пара или газа. Эти методы широко применяются в асептическом производстве и изолирующей технологии (ГОСТ Р ИСО 13408-6-2009 «Асептическое производство медицинской продукции. Часть 6. Изолирующие системы», ГОСТ Р ИСО 14644-7-2007 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 7. Изолирующие устройства (укрытия с чистым воздухом, боксы перчаточные, изоляторы и мини-окружения).

Для обработки поверхностей используются пары перекиси водорода, надуксусной кислоты, этиленоксида и пр. Порядок аттестации процессов стерилизации этиленоксидом дан в ГОСТ Р ИСО 11135—2000 «Медицинские изделия. Валидация и текущий контроль стерилизации оксидом этилена».

Газовая обработка применяется и для помещений, передаточных камер и пр. (пары перекиси водорода и пр.)

10.4.3 Защита от микробных загрязнений

Оборудование после окончания технологического процесса и после проведения очистки должно быть сухим. Не допускается наличие остатков влаги и застойных зон с водой. Нужно помнить, что для роста микроорганизмов нужны три условия одновременно:

- влага,
- питательная среда,
- тепло.

При хранении оборудование также должно быть сухим и чистым. Под частицами на поверхности оборудования остаются следы влаги и создаются условия для роста микроорганизмов.

Обработка поверхностей не гарантирует полного, абсолютного уничтожения микроорганизмов, она лишь снижает уровень микробного загрязнения относительно начального уровня. Чем меньше частиц будет на поверхности до начала обработки, тем меньше будет ее микробная загрязненность после ее завершения.

Следует контролировать микробиологическую чистоту оборудования и его узлов после хранения и в период между использованием. Важно установить предельно допустимые интервалы времени между:

- окончанием технологического процесса и началом очистки,
- окончанием очистки и началом следующего технологического процесса.

Проверка длительности этих интервалов времени должна, при необходимости, предусматриваться методикой аттестации процессов очистки.

10.4.4 Инструкция по очистке

Инструкция по очистке должна содержать полное описание процесса очистки, включая:

- наименование оборудования с указанием поверхностей, подлежащих очистке;
- указание, в каких случаях проводится очистка;
- применяемые материалы и средства;
- предельно допустимые концентрации загрязнений;
- последовательность проведения очистки;
- затраты времени на очистку;
- допустимый интервал времени между завершением выпуска предыдущей серии продукции и проведением очистки;
- допустимый интервал времени между проведением очистки и началом выпуска следующей серии продукции;
- порядок контроля эффективности очистки;
- порядок оформления документации о проведении очистки с приложением образца протокола очистки, формы журнала очистки и пр.;
- требования к персоналу.

Инструкция по очистке составляется при разработке метода очистки и используется при его аттестации. Инструкция утверждается после успешного проведения аттестации процесса очистки.

Требования к персоналу

Персонал, занятый очисткой оборудования, должен пройти обучение по общим вопросам GMP, технологии чистоты и гигиены и специальное обучение по методам очистки вверенного ему оборудования с оформлением необходимой документации.

Требования к детергентам

Детергенты (моющие и/или дезинфицирующие средства) не входят в технологический процесс производства. Их назначение — подготовка оборудования к работе, его очистка. Но они сами могут оставлять после себя остатки, т. е. являются загрязнениями.

Поэтому обязательным требованием к детергенту является легкость его удаления с обрабатываемой поверхности. Детергенты, не удовлетворяющие этому условию, не пригодны для использования в фармацевтической промышленности.

Нужно установить ПДК остатков детергентов на поверхности после завершения очистки. При аттестации процесса очистки следует показать соответствие реальной картины значениям ПДК.

10.5 Суть аттестации процессов очистки

В каких случаях проводится аттестация процессов очистки?

Поверхности оборудования разделяются на две категории:

- **критические** поверхности, соприкасающиеся с продукцией или материалами, которые на последующих стадиях не подлежат очистке или стерилизации;
- **некритические** (остальные) поверхности.

Примерами критических поверхностей являются реакторы для приготовления растворов, миксеры в таблеточном производстве, таблетпрессы и т. д. К некритическим поверхностям относятся части оборудования, не соприкасающиеся с материалами и продукцией, стены и другие поверхности помещений и пр.

Методы очистки **критических** поверхностей подлежат аттестации (*cleaning validation*). Это вызвано опасностью изменения состава последующей серии продукции по сравнению с установленными требованиями из-за изменения концентрации активного ингредиента, попадания посторонних веществ и пр.

Процессы очистки некритических поверхностей аттестации не подлежат. Достаточно убедиться в визуальной чистоте поверхности и при необходимости, в ее микробиологической чистоте.

Далее рассматриваются только критические поверхности.

Как отмечалось ранее, очистка оборудования различается для:

- оборудования, на котором можно выпускать различную продукцию (**многономенклатурное** производство);
- оборудования, на котором допускается выпуск только одного вида продукции (**специализированное** производство).

Специализированное оборудование (предназначенное для выпуска только одного вида продукции) используется в случаях, когда трудно удалить остатки продукта, проведение очистки критических поверхностей оборудования затруднительно (в т. ч. когда нет гарантии стандартного, неизменного и надежного проведения очистки), когда продукт является токсичным и относится к группе высокого риска.

В технологическом регламенте и проекте производства лекарственного средства должно быть указано, к какому из этих двух видов относится данное производство.

Целью очистки является удаление с поверхностей **остатков** предыдущей продукции и продуктов ее распада, моющих и дезинфицирующих средств или микроорганизмов с целью предотвращения загрязнения или перекрестного загрязнения. Остатки этих веществ после проведения очистки не должны превышать заранее установленных **предельных значений**.

Очистка оборудования выполняется в случаях (таблица 10.1):

1) перехода на другой вид продукции, если на одном и том же оборудовании предусматривается выпуск двух или более видов продукции;

2) перехода на выпуск продукции с другой дозировкой активного ингредиента, если предусмотрен выпуск продукции одного вида, но с разной эффективностью;

3) выпуска нескольких серий одной продукции через определенные интервалы времени, например, не реже одного раза в неделю (специализированное производство).

В первом случае на одном оборудовании выпускается разная продукция, и главным **фактором риска** является опасность **перекрестных загрязнений** одного продукта другим. В связи с этим процесс очистки является критическим и подлежит аттестации.

Во втором случае выпускается продукция с одним и тем же составом, но различной концентрацией активных ингредиентов. Возникает опасность передозировки активного ингредиента из-за попадания в продукт остатков от предыдущих серий. Опасная ситуация может возникнуть, если в начале выпускается продукция с более высокой дозировкой активного ингредиента и худшей его растворимостью. В этих случаях требуется проводить аттестацию процессов очистки.

В третьем случае в процессе работы накапливаются загрязнения и может произойти их непредсказуемый выброс в продукт. Возможно также накопление продуктов распада выпущенной продукции.

Опасность представляет также продукция с высокой **скоростью распада (распадаемостью)**, в результате которого образуются нежелательные вещества. Следует установить максимально допустимое время между началом выпуска продукции и проведением очистки.

Допускается не проводить очистку оборудования между выпуском серий **различной продукции**, если различие в **ее составе не существенно**, например, состоит только в разной растворимости или в различной дозировке активной субстанции и риском загрязнения последующей серии продукции остатками от предыдущей серии можно пренебречь. Например, допускается проводить очистку один раз, если вначале выпускалась продукция с меньшей концентрацией активной субстанции или с лучшей растворимостью субстанции.

Еще одним фактором риска является наличие **остатков детергентов** после проведения очистки. Процесс удаления остатков детергентов (промывания) также подлежит аттестации.

Приведенные данные не являются исчерпывающими. Объем аттестации зависит от конкретных особенностей процесса и продукции и должен определяться индивидуально в каждом случае.

Таблица 10.1

Факторы, влияющие на необходимость аттестации процессов очистки оборудования

Фактор риска и требования к очистке	Необходимость проведения очистки, производство		
	Многономенклатурное (разная продукция на одном оборудовании)	Специализированное	(один продукт с одной дозой)
	из разных АФС	из одной АФС, но с разной дозой	
Риск перекрестного загрязнения различными продуктами	+	-	-
Риск передозировки	?	+	?
Проведение очистки	Перед переходом на другой продукт	При переходе на продукт с меньшей дозой АФС	Периодически
Аттестация очистки на отсутствие остатков предыдущего продукта	Для всех случаев	При переходе на продукт с меньшей дозой АФС	Периодичность очистки подлежит аттестации
Аттестация очистки на отсутствие остатков Детергента	Всегда, если есть риск попадания детергента в продукт		

Особое внимание следует уделять процессам очистки и в целом методам предупреждения перекрестных загрязнений для *многономенклатурных* и *гибких* производств.

В этом случае одних процессов очистки и их аттестации недостаточно. Требуется специальные планировочные и технологические решения по разделению зон и процессов, защита средствами вентиляции и кондиционирования воздуха, применение специальной одежды и методов ее обработки и т. д.

При разработке процесса очистки и методики аттестации нужно оценить риск:

- попадания остатков от предыдущего (другого) продукта;
- передозировки активного ингредиента;
- попадания в готовую продукцию продуктов распада этой или другой продукции;
- роста микроорганизмов;
- попадания детергентов.

Возможны и другие факторы риска.

Предприятие должно показать, что они учтены инструкцией по очистке и методикой аттестации.

Что подлежит аттестации?

Прежде всего, аттестация процесса очистки должна выполняться для **наихудших условий**, т. е. для максимального загрязнения оборудования остатками продукта. Это достигается при испытаниях для наибольшего размера серии и наибольшего числа серий предыдущего продукта.

Таким образом, при аттестации должно быть указано:

- число единиц продукции в каждой серии (макс/мин.),
- число серий (макс/мин).

При выполнении этих условий результаты аттестации будут действительными. Далее оцениваются возможные факторы риска, связанные с интервалами времени между различными процессами и величины этих интервалов времени (см. выше).

Если влияние этих интервалов времени является значимым, то проводится аттестация их величин.

Проведение аттестации для нескольких видов сходной продукции

Если на одном и том же оборудовании выпускаются различные продукты, сходные по составу и свойствам, то можно проводить аттестацию методов очистки для одного продукта. Если разные продукты создают различные трудности для очистки, то аттестация должна проводиться для наихудшего случая, т. е. для продукта, представляющего наибольший риск.

Процесс очистки, включая моющие вещества и методы очистки, должен быть одинаков для всех видов продукции.

Проведение аттестации для нескольких схожих видов оборудования

Если в производстве используется несколько единиц одинакового оборудования, то аттестация методов очистки может выполняться только для одной единицы оборудования. То же относится и к схожему оборудованию, различающемуся только размерами, например, резервуарам вместимостью 300, 500 и 1000 л. В этом случае аттестация может выполняться для резервуаров с наибольшими и наименьшими размерами.

Интервалы времени, подлежащие аттестации

При аттестации процессов очистки следует подтвердить допустимость величины следующих интервалов времени:

- между окончанием процесса и очисткой;
- между очисткой и началом следующего процесса;
- между последовательными очистками.

При определении факторов риска, разработке и аттестации методов очистки полезно построить временную диаграмму производственного процесса с нанесением на диаграмму времени очистки оборудования (примеры показаны на рис. 10.1 и 10.2).

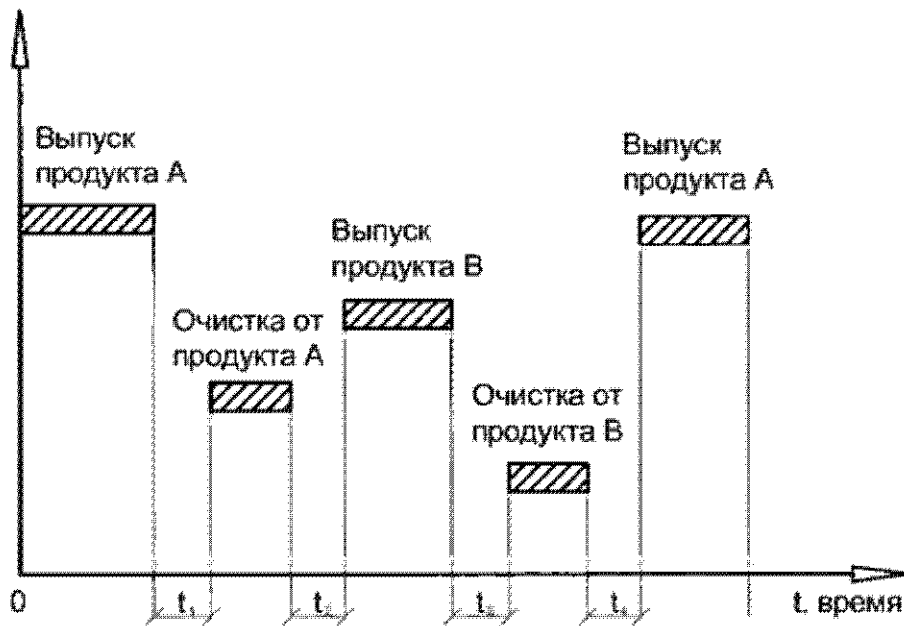


Рис. 10.1. Выпуск продукции А и В и проведение очистки

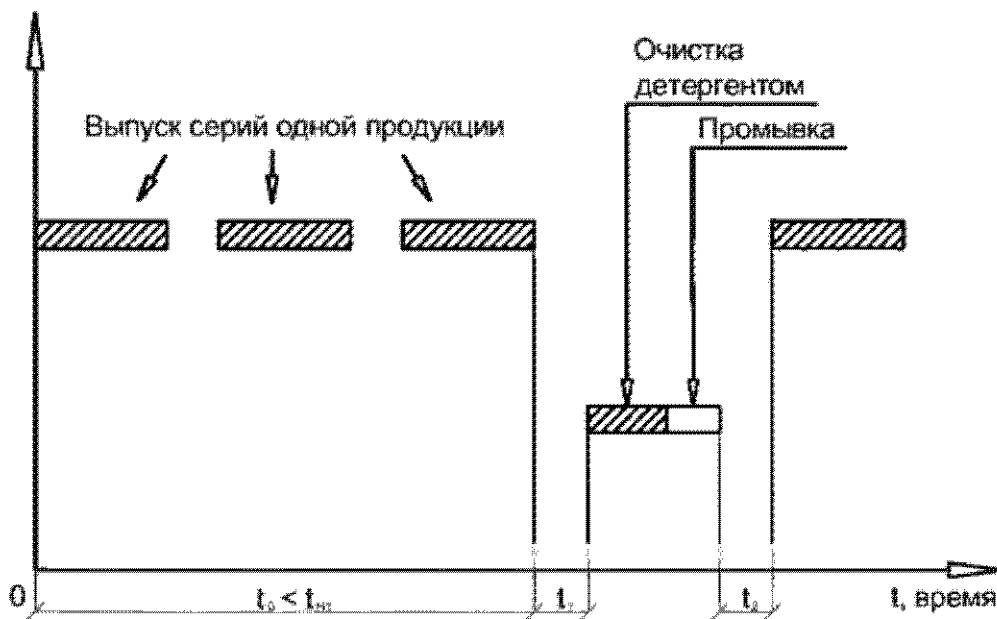


Рис. 10.2. Выпуск одной продукции одинаковыми сериями

Рассмотрим типичные случаи

Выпуск двух различных видов продукции на одном оборудовании

На одном и том же оборудовании предусмотрен выпуск продуктов А и В (рис. 10.1). Вначале выпускается серия (несколько серий) продукции А.

Затем через время t_1 проводится очистка оборудования. Это время не должно быть большим, чтобы не допустить распада продукции А и не предусматривать специальных мер по удалению этих продуктов распада, а затем проводить аттестацию процесса очистки.

Выпуск продукции **B** начинается через время t_2 . Это время также не должно быть большим, чтобы не допустить накопления загрязнений из окружающей среды.

Далее процесс повторяется, но время t_3 (время после завершения выпуска продукции **B**) может отличаться от времени t_1 .

После этого через время t_4 снова начинается выпуск продукции **A**. Эти интервалы времени подлежат аттестации.

Выпуск одной и той же продукции

На одном оборудовании предусмотрен выпуск одной продукции одинаковыми сериями (рис. 10.2), но продукция характеризуется быстрой распадаемостью. Начиная с выпуска первой серии продукции (точка 0) происходит накопление остатков продукта и продуктов его распада. Важно определить:

- значение $t_{н1}$, в течение которого концентрация *остатков продукта* превысит допустимые значения и
- значения t_1 и t_2 .

Общая длительность рабочих циклов t_0 должна быть меньше $t_{н1}$.

10.6 Методы оценки чистоты поверхностей

Для оценки чистоты поверхностей применяются следующие методы:

- визуальный осмотр,
- отбор проб с последующим анализом,
- метод плацебо.

10.6.1 Визуальный осмотр

В старые добрые времена визуальный осмотр невооруженным глазом был основным методом оценки чистоты поверхностей. Затем появились различные методы отбора и анализа проб. Но значимость визуального метода не уменьшилась. Напротив, постоянное усложнение и удорожание методов анализа чистоты поверхностей заставляют использовать самые простые и дешевые методы.

Визуальный метод, как правило, достаточен для некритических поверхностей. Для критических поверхностей аттестация методов очистки должна проводиться с помощью отбора и анализа проб с поверхностей оборудования. Но и в этом случае, независимо от выбора аналитического метода, визуальный осмотр обязателен, за исключением поверхностей, недоступных для осмотра.

Понятие «визуально чистый» соответствует примерно уровню загрязнений 4 мкг/см^2 . Этот критерий не применим для сильнодействующих препаратов или препаратов с малой дозой активной субстанции.

Визуальный метод позволяет обнаруживать видимые глазом небольшие по площади скопления загрязнений, которые могут оказаться вне пределов отбора проб. Есть опыт обнаружения загрязнений до уровня $1,0 \text{ мкг/см}^2$ с помощью источника света [27].

Метод мазков предусматривает отбор проб не со всей поверхности, а лишь с ее части, предполагая, что загрязнения распределены по поверхности равномерно. Это очень условное предположение, которое носит вынужденный характер. Понимая это, правила GMP США требуют визуального осмотра поверхностей независимо от метода анализа.

Правила cGMP США (21 CFR 211.67.b.6) [16] требуют проведения осмотра поверхностей *до начала работы*. Этот осмотр должны проводить все операторы, независимо от применяемых методов отбора и анализа проб.

Осмотр также следует проводить перед началом отбора проб.

Визуальный осмотр может быть дополнен такими методами как высокоэффективная жидкостная хроматография (*High Performance Liquid Chromatography - HPLC*) и анализ общего органического углерода (*Total Organic Carbon- TOC*). Можно сравнивать данные, получаемые визуальным осмотром и этими методами, выявлять зависимость между ними и использовать ее на практике.

Недостатком визуального осмотра является его субъективность, из-за чего многие считают его «невалидируемым», т. е. негодным. Но жизнь сложнее искусственных построений. Появляются приемы, уменьшающие влияние субъективного фактора.

Кроме того, человек может оценить чистоту всей видимой поверхности, а не только отдельных мест отбора проб, как в методе мазков. При правильном порядке эффективность визуального осмотра не уступает инструментальным методам [27].

10.6.2 Отбор проб с последующим анализом

Известны два метода отбора проб с поверхностей:

- метод мазков (*swab samples*);
- метод смывов (*rinse samples*).

Метод мазков

Отбор пробы проводится с помощью палочки, на одном конце которой находится тампон из шерсти, хлопка или другого нейтрального материала, не вносящего искажения в результат контроля. В определенном порядке проводят тампоном по поверхности. Затем тампон помещается в растворитель, который извлекает остатки загрязнений, отобранные с поверхности. Это — прямой метод отбора проб.

Существуют различные рекомендации в отношении объема проб с помощью мазков: площадь поверхности, с которой соприкоснулся тампон, должна быть не менее 100 см², следует взять не менее пяти проб и т. д. Не следует преувеличивать значимость этих рекомендаций. Все они субъективны и не учитывают особенностей конкретного оборудования. Их роль — дать единые, сравнимые критерии оценки.

Порядок отбора проб, включая площадь поверхности, число мазков и выбор мест для взятия проб устанавливаются методикой аттестации с учетом особенностей оборудования и процесса. Главное условие — отбор проб должен быть представительным.

Следует помнить, что по отобраным пробам с части поверхности оборудования будет сделан вывод о чистоте всей поверхности. Выбранные места отбора проб должны быть представительными для всей поверхности и давать наилучшие условия для оценки.

При работе по этому методу нужно учитывать следующие факторы:

- данные о поставщике тампонов;
- поверхность, с которой отбирают пробы;
- число используемых тампонов;
- характеристика тампонов (влажные или сухие);
- порядок хранения и обращения с тампонами;
- порядок выполнения мазков.

Важную роль играет характер поверхности, с которой отбирают пробы (наличие выступов, углублений, креплений), и ее материал (стекло, сталь и пр.). При определении порядка выполнения мазков следует учесть наиболее неблагоприятные факторы. Порядок выполнения мазков и данные об этих факторах должны быть приведены в инструкции по очистке оборудования.

Метод мазков успешно используется для легкодоступных поверхностей, когда можно установить предельно допустимые концентрации загрязнений, а также при наличии нерастворимых загрязнений и сухих остатков.

К недостаткам метода относятся:

- ограничения на использование для труднодоступных мест;
- допущение о равномерности распределения загрязнений по всей поверхности;
- экстраполирование (распространение) результатов контроля отдельных участков поверхности на всю поверхность;
- влияние оператора, выполняющего мазки;
- зависимость от эффективности экстрагирования загрязнений из тампона.

Точки отбора проб

Мазки следует отбирать в критических точках, т.е. точках, наиболее подверженных накоплению загрязнений. К ним относятся: места сварки, фланцевые соединения, углы, клапаны, крепежные детали, места стоков - все, что вступает в контакт с продуктом и где выполнение очистки затруднено (рис. 10.3). Накопление загрязнений может происходить в резервуаре на отметке обычного уровня жидкости.

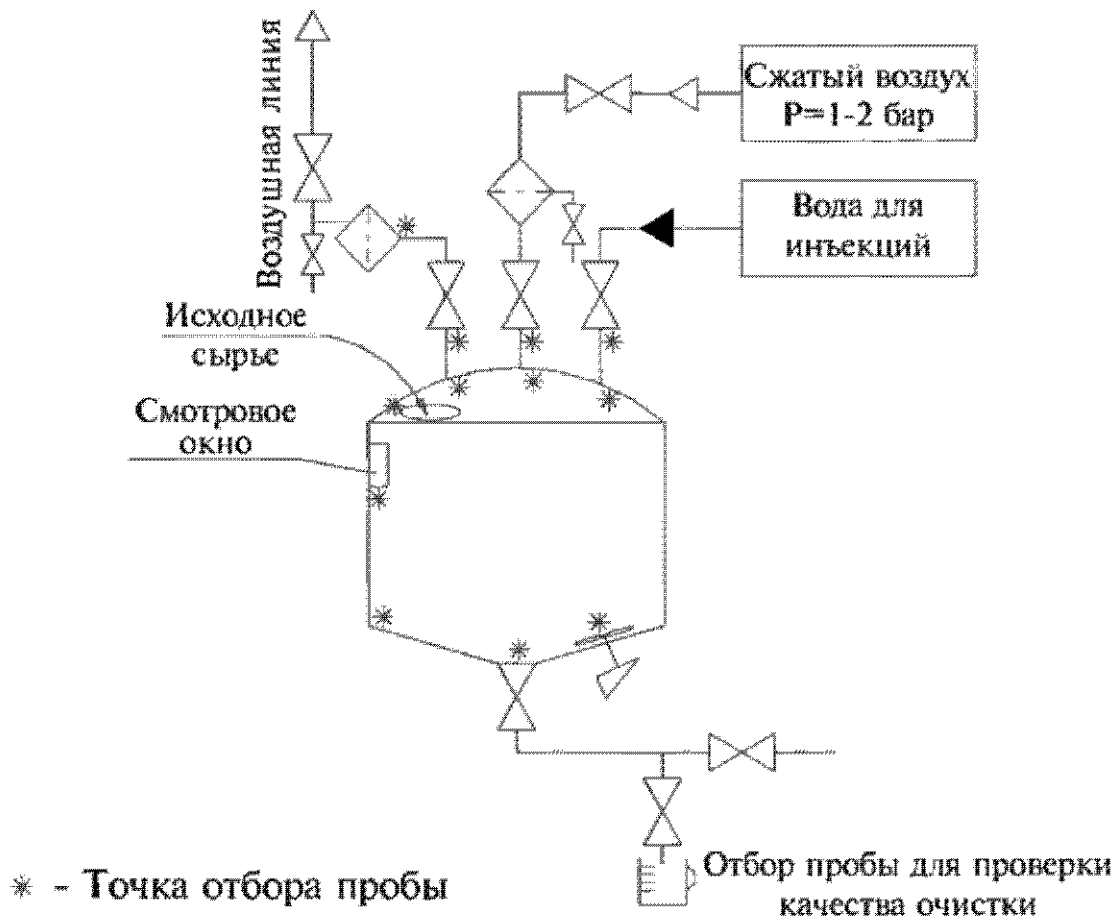


Рис. 10.3 Пример расположения точек отбора проб методом мазков при аттестации процесса очистки резервуара

Метод смывов

При отборе проб по этому методу выполняется ополаскивание поверхности оборудования и последующий анализ собранной (стекшей) с поверхности жидкости. В зависимости от размеров оборудования или его съемных частей может использоваться их окунание в емкость с жидкостью с активным ополаскиванием.

Метод позволяет оценивать чистоту поверхностей сложной формы и больших размеров, труднодоступных мест, не подлежащих разборке частей оборудования, и в других случаях, когда применение

метода мазков затруднено или невозможно. Он дает общую картину загрязнений всех поверхностей, охватываемых одним циклом смыва.

Метод успешно используется для оценки остатков моющих средств. К недостаткам метода относится невозможность обнаружения нерастворимых загрязнений, в том числе абсорбированных оборудованием или застрявших в нем.

При использовании метода смывов следует оценить эффективность смыва остатков вещества с поверхности в процентах.

Как правило, метод смывов используется в сочетании с методом мазков. Методы мазков и смывов широко распространены и подробно описаны в нормативной литературе.

Эффективность отбора проб

Для того, чтобы оценить присутствие (или отсутствие) какого-либо вещества на поверхности, нужно взять пробу с поверхности. Если данное вещество присутствует в пределах, превышающих допустимые, то очистка проведена неудовлетворительно.

А если метод отбора проб не гарантирует, что находящееся на поверхности вещество будет взято при отборе пробы?

Если вообще данный метод отбора проб способен только в некоторых случаях отобрать пробу присутствующего на поверхности вещества? – Тогда результат аттестации будет ложным. Загрязненная поверхность будет оценена как чистая из-за неправильного отбора проб.

Поэтому первым и очень важным этапом аттестации процесса очистки является *проверка эффективности* метода отбора проб.

Для количественной оценки эффективности метода отбора проб служит *коэффициент эффективности R*.

Определение коэффициента эффективности метода отбора проб R

Оценка эффективности метода отбора проб (*recovery test*) выполняется для каждого материала, из которого изготовлено оборудование, и определяется коэффициент *R*.

Этот коэффициент определяется экспериментальным путем:

- на участок поверхности каждого материала наносится определенное количество активного ингредиента M_1 с определенной концентрацией;

- затем отбирается проба с этого участка поверхности и определяется количество загрязнений M_2 в пробе;

- эффективность метода отбора проб для данного материала будет равна:

$$R = M_2/M_1.$$

Наименьшее значение эффективности округляется в меньшую сторону (принцип наихудшего случая), которое и служит для определения допустимых остатков в пробе.

Данный метод имитирует отбор проб с поверхности оборудования отбором проб с контрольной пластины. Для того, чтобы он дал корректные результаты, пластина должна быть изготовлена из того же материала, что и поверхность оборудования, и вообще условия адгезии материала к пластине и возможности отбора пробы с пластины должны быть максимально приближены к свойствам поверхности оборудования.

Критерии эффективности (оценки) методов отбора проб даны в Руководстве ВОЗ [56] в зависимости от процента выявляемого вещества:

Процент выявления вещества	Коэффициент R	Оценка
> 80 %	> 0,8	Хорошо
> 50 %	> 0,5	удовлетворительно
< 50 %	< 0,5	сомнительно

Приемлемым считается значение коэффициента $R > 0,7$.

Отобранные пробы подлежат анализу (см. ниже).

10.6.3 Метод плацебо

Суть этого метода состоит в том, что после очистки оборудования осуществляется выпуск серии плацебо — вещества, не содержащего активных ингредиентов, а затем эта серия анализируется на наличие посторонних веществ (остатков предыдущего продукта или детергентов).

Этот метод имитирует процесс производства и наглядно показывает характер следов предыдущей серии в последующей серии продукции. Если организовать отбор проб в разных точках технологической цепи, то можно обнаружить источники загрязнений, т. е. места скопления предыдущего продукта.

Недостатками метода являются его сложность и трудоемкость. Кроме того, распределение собранных загрязнений различными единицами продукции в серии плацебо неравномерно, особенно при существенных размерах загрязнений.

Выпуск серии плацебо на оборудовании, прошедшем очистку, при тех же параметрах процесса, что и при реальном производстве, позволяет провести отбор проб из серии плацебо и оценить в ней наличие загрязнений. Этот метод следует использовать только в сочетании с методом мазков и/или смывов, ввиду неравномерности распределения загрязнений в серии плацебо.

По этой причине FDA США не рассматривает метод плацебо в качестве единственно возможного метода, а допускает его применение лишь в сочетании с другими методами оценки чистоты.

Итоги:

- Визуальный метод эффективен, но не является количественным и поэтому применяется в сочетании с другими методами;
- Метод смывов используется в сочетании с методом мазков;
- Метод мазков является основным методом для доступных поверхностей и применяется везде, где это возможно;
- Метод плацебо находит лишь ограниченное применение и может применяться только в сочетании с другими методами.

Ниже рассматриваются только количественные методы оценки чистоты поверхностей, основанные на отборе и анализе проб.

10.7 Аттестация процессов очистки с помощью отбора проб

10.7.1 Этапы аттестации

Аттестация проводится в несколько этапов:

- расчет предельно допустимых остатков предыдущего продукта (детергента, продуктов распада), т. е. задание **критерия чистоты**;
- отбор проб;
- анализ проб;
- проверка соответствия критерию допустимости;
- оформление протокола аттестации.

10.7.2 Критерии чистоты (остатки предыдущего продукта)

Задача определения предельно допустимых остатков неоднозначна.

Прежде всего, возникает вопрос: каких остатков и где?

- на поверхности оборудования?
- попадающих в следующий продукт?
- обнаруженных в пробе?

Главное — это оценить количество остатков предыдущего продукта, которые могут попасть в **следующий продукт**. Остальные показатели носят вспомогательный характер и связаны с методом отбора проб.

Эта задача разделяется на две:

- задать значение предельно допустимых остатков, которое служит критерием оценки;
- проверить фактическое соответствие остатков заданному критерию.

Критерии чистоты

Приняты следующие критерии оценки:

а) не более 0,1% *минимальной* терапевтической дозы любого продукта в максимальной дневной дозе последующего продукта;

б) не более 10 ppm любого продукта, обнаруживаемого в другом продукте;

с) отсутствие видимых остатков на оборудовании после проведения очистки;

д) для некоторых аллергенов, пенициллинов, цефалоспоринов или сильнодействующих стероидов и цитотоксинов остатки должны быть ниже предела обнаружения лучшими имеющимися в распоряжении аналитическими методами; на практике это может означать организацию производства на специализированных предприятиях.

Для аттестации методов очистки достаточно успешного проведения трех последовательных циклов очистки.

Расчет по терапевтической дозе

Наиболее распространенным критерием оценки чистоты является принцип:

«0,1 % терапевтической дозы»

Это означает, что отношение *минимальной* дневной дозы предыдущего продукта к *максимальной* дневной дозе последующего продукта должно быть не более 0,1 %;

0,1 % или 1/1000 является коэффициентом безопасности, т. е. предполагается, что если в последующий продукт попадет не более 1/1000 доли предыдущего продукта, то это достаточно для безопасности пациента.

Этот коэффициент используется для производства твердых форм. Возможны другие коэффициенты. В книге [28] и Техническом отчете PDA № 29, 1998 г., даются следующие рекомендации:

Лекарственные формы	Коэффициент безопасности
Для исследований и разработки	1/100 000 – 1/10 000
Инъекционные и офтальмологические	1/1000 – 1/10 000*
Оральные	1/100 – 1/1000*
Наружного применения	1/100 – 1/10

* Установившаяся практика в промышленности

Далее возникают вопросы:

- что такое «предыдущий продукт»
- что такое «последующий продукт»?

Возможны различные размеры серий и различные дозировки активного ингредиента.

Это учитывается понятиями «**минимальная** дневная доза предыдущего продукта» и «**максимальная** дневная доза последующего продукта», которые взяты по принципу наихудшего случая.

Больной принимает в сутки определенное количество лекарственного средства, причем разные больные могут принимать разное количество. Наихудшим случаем является прием максимального количества лекарственного средства, поскольку вместе с ним он примет максимальное количество остатков предыдущего продукта.

Этот предыдущий продукт также может быть предназначен для приема разными суточными дозами. Наихудшим случаем является минимальная доза предыдущего продукта, поскольку меньшее количество обнаружить при отборе проб труднее, чем большее.

В руководстве ВОЗ [56] и некоторых других источниках говорится о средней терапевтической или «нормальной» дозе предыдущего продукта, а не о минимальной дозе; руководствуясь принципом наихудшего случая следует брать именно минимальную дозу, что и делается во многих случаях на практике.

Введем обозначения:

LDD — минимальная дневная доза (*Lowest Daily Dose*) предыдущего продукта, мг;

D — предельно допустимая масса предыдущего продукта в максимальной дневной дозе последующего продукта, мг;

N_1 — наименьший размер серии последующего продукта (например, таблеток), шт.;

N_2 — максимальное число дозированных форм (например, таблеток) в дневной дозе, шт.;

E — масса предыдущего продукта во всей серии последующего продукта, мг;

F — предельно допустимая масса остатков в пробе, мг;

$F_{\text{факт}}$ — фактическая масса остатков в пробе, мг.

R — коэффициент эффективности метода отбора проб (п. 10.6).

Аттестация метода очистки сводится к определению предельно допустимого количества (массы) остатков в пробе F расчетным путем, определению фактического количества остатков во взятой пробе $F_{\text{факт}}$ и сравнении двух этих величин.

Если $F_{\text{факт}} < F$, то метод очистки может быть аттестован.

Величина $F_{\text{факт}}$ определяется путем отбора и анализа проб.

Величина F является расчетной.

Последовательность расчета величины F

1. Определяется минимальная дневная доза предыдущего продукта LDD , мг, как произведение минимальной дозы в дозированной форме (наименьшая эффективность) на минимальное число доз, принимаемых в сутки.

2. Определяется предельно допустимая масса предыдущего продукта в максимальной дневной дозе последующего продукта, мг,

$$D = 0,001 \times LDD$$

3. Определяется число дневных доз в серии последующей продукции для наихудшего случая:

$$N = N_1/N_2$$

Это будет наихудший случай по двум причинам:

- при наименьшем размере серии последующей продукции в отдельную дозированную форму попадет наибольшее количество остатков (загрязнений);

- при приеме максимального количества дозированных форм пациент примет в день максимальное количество загрязнений.

В каждой из этих доз должно быть не более D мг предыдущего продукта.

4. Рассчитывается величина E .

Во всей серии последующего продукта может содержаться не более

$$E = D \times N \text{ мг предыдущего продукта.}$$

Эта величина E и является предельно допустимым значением всех остатков предыдущего продукта на всем оборудовании после проведения очистки.

Аттестация процесса очистки заключается в подтверждении того, что суммарные остатки предыдущего продукта на всех поверхностях оборудования, контактирующих с продуктом, для данного метода и данного продукта не превышают величины E . Принимается допущение, что эти остатки полностью переносятся на следующую серию и распределяются в ней равномерно.

E — это теоретическая величина, предполагающая, что метод отбора проб имеет эффективность 100 %, т. е. данным методом в данном месте собираются все загрязнения полностью. В действительности это не так. Метод отбора проб имеет ограниченную эффективность, т. е. позволяет собрать в определенном месте не все загрязнения, а только их часть.

Таким образом, недостаточно определить предельно допустимое значение остатков загрязнений *на оборудовании*. Это абстрактная величина, «вещь в себе», выражаясь философским языком. Реальная величина, «вещь для нас» — это предельно допустимое значение

остатков **в пробе** F . Ее можно проверить в эксперименте. Она всегда меньше величины E .

5. Рассчитывается величина F .

Различие между величинами E и F учитывается коэффициентом эффективности метода отбора проб R :

$$F = E \times R.$$

Особенности расчета величины F при отборе проб методом мазков

При этом методе отбор проб осуществляется не со всей поверхности, а с ее части. При этом предполагается, что загрязнения распределены по всей поверхности равномерно и мазок дает представительные данные. В действительности это не так, но мазок берется из наихудших мест, поэтому такое допущение возможно.

Обозначим площадь поверхности, с которой берутся мазки как S_1 , а общую площадь поверхности оборудования, соприкасающуюся с продуктом — как S_2 .

Тогда величина предельно допустимых остатков в пробе будет равна

$$F = E \times R \times S_1/S_2$$

Как указывалось выше, результаты фактического отбора проб $F_{\text{факт}}$ при аттестации метода очистки должны быть меньше этого значения: $F_{\text{факт}} < F$.

Пример расчета (таблетки)

Показатель	Значение
LDD — минимальная дневная доза предыдущего продукта	10 мг
D — предельно допустимая масса предыдущего продукта в максимальной дневной дозе последующего продукта	10^{-2} мг
N_1 — наименьший размер серии последующего продукта	10^6
N_2 — максимальное число дозированных форм в дневной дозе	4
N_1/N_2 — число дневных доз в серии последующего продукта	$2,5 \times 10^5$
S_1 — площадь поверхности, с которой берутся мазки	4×10^2 см ²
S_2 — общая площадь поверхности, соприкасающейся с продуктом	10^4 см ²
E — масса предыдущего продукта во всей серии последующего	$2,5 \times 10^3$
F — предельно допустимая масса остатков в пробе	80
$F_{\text{факт}}$ — фактическая масса остатков в пробе	20
R — коэффициент эффективности отбора проб	0,8

Фактическая масса остатков предыдущего продукта в пробе меньше предельно допустимой по расчету. Если такой результат подтвержден для трех последовательных циклов очистки, то метод аттестован.

10.7.3 Аттестация методов очистки от других загрязнений

Иногда используется принцип «10 ppm постороннего вещества в продукте (или 10 мкг загрязнения на 1 г продукта)».

Этот принцип может служить критерием наличия тяжелых металлов в исходных материалах.

Недостаточно установить значения предельно допустимых остатков, методы отбора и анализа проб только для остатков *продукта, сопутствующих материалов* и возможных *продуктов распада*. Нужно выполнять проверку наличия *следов моющих и дезинфицирующих средств*.

Для отбора и анализа проб требуется разработать новые методики или использовать существующие, показав их работоспособность.

Микробные загрязнения

В производстве стерильных форм поверхности, соприкасающиеся с продуктом и стерильными материалами должны, быть стерильными.

Для нестерильных форм промышленность в настоящее время использует критерий «менее 25 КОЕ на 25 см²» или «менее 1 КОЕ на 1 см²», что то же самое.

10.7.4 Когда следует проводить аттестацию?

Аттестация процессов очистки оборудования выполняется при:

- вводе в эксплуатацию нового оборудования или процессов;
- изменениях в номенклатуре продукции, в том числе в дозировке лекарственного средства;
- изменениях в оборудовании или технологическом процессе, которые могут оказать влияние на эффективность очистки;
- изменениях в методах очистки.

Для аттестации методов очистки достаточно успешного проведения трех последовательных циклов очистки (ГОСТ Р 52249, приложение 15, п. 40, [1]).

Эта норма требует расшифровки для ручных процессов.

Если очистку выполняют несколько человек и ее результат зависит от личных качеств, то может потребоваться аттестация для каждого исполнителя (не обязательно по три раза, возможно, по два раза). Данный подход не регламентируется нормами, а сформулирован из общения автора с зарубежными коллегами.

Метод «проверить, пока не будет чисто» недопустим. Нужно разработать метод очистки и аттестовать его.

10.8 Анализ проб

При анализе проб оцениваются наличие загрязнений в пробе и их количество. Методы анализа проб могут быть:

- **специфическими**, определяющими наименование загрязнения,
- **общими**, указывающими на наличие загрязнений с количественной оценкой.

Примером специфического метода является хроматография, которая устанавливает химический состав вещества, общего метода - анализ общего органического углерода в воде.

Для анализа проб используются следующие методы:

- оценка **pH** обладает высокой чувствительностью к ионам водорода, используется для обнаружения следов кислот и щелочей, применяемых при очистке оборудования;

- оценка **проводимости** чувствительна к наличию ионов любой природы;

- анализ **общего органического углерода** (*Total Organic Carbon - TOC*) в воде позволяет обнаруживать органические загрязнения в исключительно малых концентрациях, до уровней ppt— одна часть (молекула) загрязнений на триллион частей (молекул) воды, но дает общую картину загрязнений без детализации до конкретного вещества;

- **хроматографические** методы имеют высокую чувствительность и специфичны, например, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии;

- **ультрафиолетовая** спектроскопия обладает специфичностью в определенной степени, но не дает количественной оценки;

- **ELISA** (*Enzyme-linked immunosorbent assay* — метод обнаружения специфических антител или антигенов с помощью иммобилизованного на антигене или антителе фермента) используется в производстве лекарственных средств биологической природы, обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но дорог и трудоемок.

Хорошие результаты дает комбинация трех методов: **pH**, проводимости и анализа **ТОС**. Появились анализаторы, показывающие проводимость воды и уровень **ТОС** одновременно. Они являются универсальным и объективным средством оценки уровня загрязнений.

Характеристики аналитических методов рассмотрены в главе 11. Метод должен иметь достаточную чувствительность, чтобы подтвердить установленные для данного случая предельно допустимые количества загрязнений.

10.9 Протокол аттестации процесса очистки

Протокол аттестации процесса очистки должен содержать следующее:

1 Общие данные

1.1 Наименования предприятия и производственного участка и номер помещения;

1.2 Дату и время проведения аттестации;

1.3 Наименование единицы оборудования с указанием модели, серийного номера или другого обозначения;

1.4 Характеристику оборудования в плане его приспособленности к очистке (наличие труднодоступных мест, съемных узлов и пр.);

1.5 Наименование выпускаемого продукта и данные о его растворимости;

1.6 Данные предыдущего опыта, касающиеся очистки.

2 Метод очистки

2.1 Характеристику метода очистки (ручная, автоматическая – *WIP, CIP*); при применении автоматической системы очистки – указание на ее тип, изготовителя, серийный номер, дату ввода в эксплуатацию, протокол испытаний при вводе в эксплуатацию;

2.2 Ссылку на инструкцию по очистке (номер инструкции, ее наименование, дата утверждения и дата последнего пересмотра, если он имел место);

2.3 Фактический интервал времени между завершением выпуска продукции и началом очистки (величина этого интервала может стать предметом изучения, поскольку она может влиять на эффективность очистки);

2.4 Данные о моющем средстве, его безопасности и легкости удаления остатков;

2.5 Указания по применению моющего средства от производителя, включая температуру, расход, требования к ополаскиванию.

3 Методика аттестации процесса очистки

3.1 Ссылку на методику аттестации (наименование, номер, дата утверждения и дата последнего пересмотра, если он имел место);

3.2 Метод отбора проб и метод анализа проб;

3.3 Данные о материалах, приборах и оборудовании с указанием дат их последней калибровки (поверке, проверке работоспособности);

3.4 Значения предельно допустимых остатков продукта, моющих средств и пр., с обоснованием и допусками на ошибку;

3.5 Данные о воспроизводимости и эффективности отбора проб.

4 Данные о проведении аттестации процесса очистки

4.1 Микробную загрязненность поверхности до начала очистки (если требуется);

4.2 Результаты анализа эффективности метода очистки:

4.2.1 Наименование оборудования, узла, поверхности: реактор для приготовления таблеточной массы, внутренняя поверхность, клапаны.

№	Метод отбора пробы	Метод анализа	Величина загрязнения		Отклонение факта от ПДК		Соответствие норме (да/нет)
			ПДК	Факт	Минимальное	Фактическое	
1	Мазки, поверхность (схема)	<i>pH</i>					
2	Мазки, клапан	<i>pH</i>					
3	Смыв, поверхность	ТОС	500 ppm	370 ppm	20%	26 %	да
4	Смыв, поверхность	проводимость					

4.3 Рекомендации по проведению следующей аттестации (если они есть)

5 Заключение о соответствии процесса очистки предъявляемым требованиям

Подписи

Лицо, утвердившее протокол аттестации:

Подпись	Фамилия и инициалы	Должность

Лица, выполнившие аттестацию:

№	Подпись	Фамилия и инициалы	Должность
1			
--	-----	-----	-----

Как правило, аттестацию должны проводить не менее двух специалистов.

Для данного оборудования, процесса или продукта следует установить максимально допустимое время между завершением выпуска серии продукции и началом проведения очистки.

Высыхание загрязненной поверхности оборудования после завершения технологического процесса может привести к трудностям при очистке и снижению эффективности очистки, например, после выпуска суспензий и других препаратов.

Часть II Правил GMP ЕС (ГОСТ Р 52249–2009), раздел 12.7, устанавливает требования к аттестации методов очистки оборудования при производстве субстанций.

Глава 11

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

11.1 Область применения

Контроль материалов и продукции относится к исключительно ответственным операциям. Методы контроля постоянно развиваются, появляется более совершенное оборудование с принципиально новыми возможностями.

В то же время контрольные лаборатории были и остаются узким местом в работе предприятий. В 2010 г. на них приходилось 26,1% всех писем-предупреждений FDA США и на аналитические методы отдельно – 5,2 % (глава 20).

Для определения состава материалов и продукции и наличия в них посторонних веществ (загрязнений) служат аналитические методы контроля. Эти методы используются также при аттестации процессов очистки оборудования (оценки остатков предыдущего продукта, моющих средств, продуктов распада) и в других случаях.

Таким образом, областью применения аналитических методов является контроль:

- исходных материалов;
- промежуточной продукции;
- готовой продукции;
- процессов очистки оборудования и пр.

Аналитический метод должен давать одинаковые результаты при работе на одинаковом оборудовании в различных лабораториях и разными операторами.

Для этого необходимо, чтобы:

- сам метод соответствовал заданным требованиям;
- метод был обоснован и утвержден;
- приборы и оборудование функционировали так, как предусмотрено;
- персонал работал грамотно и добросовестно.

Рассматривая аттестацию аналитических методов, следует выделить:

- аттестацию собственно *аналитических методов* (далее аналитические методы и аттестация аналитических методов);
- аттестацию *приборов и оборудования* (далее приборы) в целесообразном объеме;

- проверку работоспособности метода на месте пользования, которая включает в себя как проверку самого метода, так и приборов.

Порядок аттестации методов и приборов различается принципиально. Ключевыми вопросами являются разделение функций и ответственности между разработчиком метода (приборов) и пользователем этим методом (прибором).

Аттестация методов рассмотрена в п.п. 11.2-11.5, аттестация приборов – в п. 11.7.

11.2 Принципы аттестации и проверка работоспособности методов

Основными вопросами при работе с аналитическими методами являются:

- кто разрабатывает метод?
- кто утверждает метод?
- кто разрабатывает методику аттестации метода?
- кто выполняет аттестацию метода и когда?
- что должна сделать лаборатория для работы по данному методу?

Рассмотрим эти вопросы подробнее.

Аналитические методы разделяются на две группы:

- фармакопейные методы,
- нефармакопейные методы.

11.2.1 Фармакопейные методы

Фармакопейные методы устанавливаются фармакопеей. В мире действует множество фармакопей, и «гармонизация» в этом вопросе далека до завершения.

Но жизнь, т. е. реально действующий мировой рынок лекарств, требует единых подходов. Такие подходы заданы ведущими документами: Фармакопеей Соединенных Штатов (*USP*) и Европейской фармакопеей, а также материалами ИСН и ВОЗ [35; 56]. Дальнейший материал основан на этих документах. Российская фармакопея является искаженной компиляцией Европейской фармакопеи с внесением ненужных изменений и усложнений и не рассматривается.

В США одинаковую силу с фармакопейными методами имеют методы, содержащиеся в других документах. Кодекс федеральных правил США 21 CFR Part 211, § 211.194(a)(2) [16] признает удовлетворительными методы, приведенные в Фармакопее Соединенных Штатов, Национальном формуляре, Сборниках методов АОАС *INTERNATIONAL*, *Book of Methods* или других признанных стандартах или описанные в утвержденных заявках на новые лекарственные средства, если эталонный метод не изменен.

Для обозначения всех этих методов применяется термин «*compendial method*». Фармакопея Соединенных Штатов (*USP*) и Национальный формуляр (*NF*) рассмотрены в главе 21. В дальнейшем для краткости будем пользоваться термином «фармакопейный метод», имея в виду, что в него может вкладываться более широкий смысл.

Признано, что фармакопейные методы (Фармакопея Соединенных Штатов – *USP*, Европейская и другие фармакопеи) и методы, содержащиеся в других нормативных документах, а также признанные практикой, обоснованы и уже аттестованы. Никакой другой аттестации на месте применения не требуется по определению, иначе они не могли быть утверждены и включены в фармакопею или другой нормативный документ.

На это прямо указывает Европейская фармакопея [23], раздел 1 «*General notices*», 1.1 «*General statements*», п. 3:

Аттестация фармакопейных методов (*Validation of pharmacopoeial methods*). Приведенные в монографиях и общих главах методы аттестованы в соответствии с принятой научной практикой и действующими рекомендациями по аттестации аналитических методов. Аттестация методов контроля исполнителем не требуется, если в монографии или общей главе не указано иное.

Аналогичное указание дано в Фармакопее Соединенных Штатов – *USP* (1125):

Пользователи аналитическими методами, приведенными в *USP-NF*, не должны выполнять аттестацию точности и надежности этих методов, но должны проверять их работоспособность (*suitability*) в реальных условиях применения.

Европейская Фармакопея и Фармакопея Соединенных Штатов ясно указывают, кем проводится аттестация аналитических методов: она проводится *разработчиком* метода до его утверждения, *а не пользователем*.

Это указание дает конкретизацию общего положения правил GMP (ГОСТ Р 52249), Часть I, п. 6.15:

«Аналитические методики должны быть аттестованы».

Часть II правил GMP, относящаяся к активным фармацевтическим субстанциям, дает более конкретную формулировку (п. 12.80):

«Следует предусматривать аттестацию аналитических методов, за исключением фармакопейных или других утвержденных методов».

Таким образом, аттестацию аналитического метода на месте применения проводить не требуется, но следует проверить его работоспособность в конкретных условиях. Как это делается, показано ниже.

Порядок аттестации (проверки работоспособности) могут различаться для фармакопейных и нефармакопейных методов:

Аналитический метод	Разработчики	Пользователи
Фармакопейный:		
- аттестация	Включена в разработку	Нет
- проверка (демонстрация) работоспособности	Да*	Да
Нефармакопейный:		
- аттестация	Включена в разработку	
- проверка (демонстрация) работоспособности	Да* (разработчик является пользователем)	

* при аттестации проверяется методика проверки работоспособности

Метод, включенный в фармакопею, уже аттестован по определению, и его аттестация признана удовлетворительной при утверждении метода и в дальнейшем не рассматривается.

Задачи разработчика метода

Согласно USP <1225> разработчик нового метода должен представить необходимые данные, чтобы можно было оценить достоинства метода. К таким данным относятся:

- обоснование необходимости введения данного метода (*Rationale*), описание его возможностей (*Capability*) и объяснение преимуществ этого метода по сравнению с другими. При пересмотре метода следует дать сравнение с существующим методом, включая ограничения на его применение, и преимущества нового метода (*это очень умно — чтобы зря не засоряли мир ненужными новыми методами — прим. автора книги*);

- полное описание метода (*Proposed Analytical Procedure*) с детализацией до такой степени, чтобы подготовленный оператор мог его повторить. Оно должно включать все важные параметры и специальные указания, например, по приготовлению реагентов, проверке работоспособности (*System suitability tests*), меры предосторожности, ясные формулы для вычисления результатов теста и пр.;

- тщательно и в полном объеме составленная документация по аттестации метода (*Data Elements*), которая должна включать свод экспериментальных данных и расчеты, обосновывающие каждую из характеристик метода.

Эти характеристики рассмотрены в п. 11.5.

Из сказанного есть исключение. Статьи <1227> USP и п. 5.1.3 Европейской фармакопеи предусматривают аттестацию методов нейтрализации антимикробного действия препаратов с антимикробными свойствами при проведении тестов на микробиологическую чистоту и стерильность в лабораториях. Нейтрализация достигается разбавлением, промыванием и пр., эффективность которых должна быть доказана.

Задачи пользователя

Производство должно выпускать лекарственные средства, а не разрабатывать методы контроля. Фармакопея и другие нормативные документы для того и существуют, чтобы пользователи могли по ним работать, а не заниматься исследованиями.

Используя известный метод, предприятие должно показать, что оно работает по нему правильно, т. е. у него есть оборудование, помещения и рабочие места, что окружающая среда отвечает необходимым условиям, персонал обучен и документация ведется так, как положено.

Вся эта проверка должна быть оформлена документально. На английском языке она называется «*verification*». Переводить этот термин как «верификация» не нужно. Он и на английском языке не однозначен и часто смешивается с термином «*validation*», который вызвал путаницу в отечественной практике (глава 2).

На русском языке это действие лучше назвать «*проверка применения аналитического метода*» для определенных контрольных операций. Сам метод уже утвержден и его нельзя «валидировать» или «верифицировать». Можно только проверить правильность его применения в конкретном случае.

Предприятие не разрабатывает аналитический метод, оно следует тому, что написано в технологическом регламенте или регистрационной документации, *берет* нужный метод, готовится к нему и показывает, что работает по нему правильно, рис. 11.1.



Рис. 11.1. Аттестация и проверка работоспособности аналитического метода

Почему утвержденный фармакопеей метод может не работать? Потому что используется плохое оборудование, не обучен персонал, нет требуемых материалов. Если это так, то предприятие не готово к выпуску лекарственных средств и не соответствует требованиям GMP. Нужно выполнить всю подготовительную работу и затем показать, что лаборатория освоила этот метод.

11.2.2 Нефармакопейные методы

Нефармакопейные методы — это методы, не входящие в выше перечисленные документы.

В каких случаях они разрабатываются?

Прежде всего, нужно обосновать, почему существующие фармакопейные методы не достаточны и требуется разработка нового метода. Как правило, это делается при разработке нового лекарственного средства, причем аналитический метод должен быть разработан и аттестован на стадии клинических испытаний.

Если организуется выпуск новой продукции, для которой отсутствуют фармакопейные аналитические методы, то производитель лекарственных средств обязан провести исследование и доказать возможность применения этого метода.

Нефармакопейные методы могут разрабатываться самими производителями лекарственных средств или другими организациями. Нефармакопейный метод должен быть утвержден надзорным органом до его применения и должен войти в состав регистрационного досье.

Для некоторых нефармакопейных методов *порядок* аттестации устанавливается фармакопеей. Например, Фармакопея Соединенных Штатов (1223) и Европейская фармакопея (п. 5.1.6) устанавливают порядок аттестации микробиологических методов.

Европейская фармакопея (п. 5.1.10.13) предусматривает возможность аттестации методов проверки на наличие эндотоксинов и необходимые для этого условия. Есть упоминание о возможности применения нефармакопейных методов для контроля стерильности при условии доказательства их эквивалентности фармакопейным методам.

Альтернативные методы оценки микробиологической чистоты

USP допускает возможность применения альтернативных (нефармакопейных) методов для идентификации микроорганизмов и оценки их выживаемости. Такие методы используются микробиологическими лабораториями в силу стоимостных факторов, производительности (затрат времени) и удобства.

Они должны быть аттестованы для подтверждения их эквивалентности фармакопейным методам или их более высокого уровня. Порядок аттестации приведен в статье (1223) *USP*. В случае сомнений следует пользоваться фармакопейным методом. Нужно показать, почему фармакопейный метод не подходит и доказать, что другой метод пригоден и работает лучше.

11.3 Проверка работоспособности аналитических методов

Порядок проверки работоспособности фармакопейного метода (*verification procedure*) дан в USP (1226) [54]. Выполняя это проверку, следует подтвердить, что:

- лаборатория имеет нужное оборудование, которое установлено должным образом, прошло пуско-наладочные испытания (при необходимости), калибровано или поверено;
- помещения или зоны не приносят искажений в результаты контроля (имеют требуемую чистоту, в них нет плесени и пр.);
- используются указанные в фармакопее материалы;
- в лаборатории и на рабочих местах есть документация (методики) для работы по данному методу;
- персонал обучен и работает точно в соответствии с методикой;
- налажен контроль работы и удостоверение результатов анализа второй подписью (вторая подпись ставится только после того, как контролер лично убедился в правильности полученных результатов, именно лично, а не на основе доверия к словам);
- работоспособность метода проверяется по эталонным материалам;
- результаты контроля оформляются должным образом.

Это подтверждение оформляется протоколом проверки работоспособности аналитического метода.

Несмотря на то, что при проверке работоспособности не выполняется весь комплекс работ для аттестации, может предусматриваться проверка некоторых характеристик (таблицы 11.1 или 11.2), но только в оправданных случаях. Методика проверки работоспособности должна быть заложена в самом аналитическом методе. На практике могут выполняться дополнительные проверки, объем которых зависит от подготовленности и опыта персонала, сложности метода и приборов.

Например, реальная загрязненность субстанций, добавок, антиоксидантов и пр. может меняться от поставщика к поставщику в широких пределах. В этих случаях может оказаться полезной проверка специфичности метода, точности и пределов обнаружения и количественной оценки.

11.4 Аттестация аналитических методов

Как показано выше, аттестация аналитических методов проводится при их разработке. Материал данного раздела относится к этому случаю и не предназначен для контрольных лабораторий, применяющих аналитические методы. На месте использования проверяется работоспособность метода (п. 11.3 книги).

Аттестация – это подтверждение соответствия метода установленным требованиям. Общие требования установлены в руководствах ICH и ВОЗ [35; 56]. Специальные требования к какому-либо методу приведены в соответствующей фармстатье (монографии).

Повторная аттестация метода проводится при внесении изменений в:

- процесс синтеза лекарственного средства;
- состав готового лекарственного средства;
- сам аналитический метод.

Эти характеристики (но не все для всех случаев) должны проверяться при аттестации.

В таблице 11.1 указаны случаи, когда проводится аттестация метода по определенным характеристикам согласно руководствам ICH и ВОЗ. В таблице не приведен показатель «устойчивость», но он должен проверяться на этапе разработки метода.

Таблица 11.1

Характеристики, по которым проводится аттестация
согласно руководствам ICH и ВОЗ

Характеристика аналитического ме- тода	Проверка на иден- тичность	Проверка на посторонние включения		Анализ (<i>assay</i>): - растворимость (только измерения) - состав /эффективность
		Оценка количества	Контроль по пределу	
Точность	-	+	-	+
Сходимость:				
- повторяемость	-	+	-	+
- внутри лабора- торная сходимость		+(1)	-	+(1)
Специфичность (2)	+	+	+	+
Предел обнаружения	-	-(3)	+	-
Предел количест- венной оценки	-	+	-	-
Линейность	-	+	-	+
Диапазон	-	+	-	+

Условные обозначения:

- не подлежит оценке, как правило

+ подлежит оценке, как правило

(1) внутрилабораторная точность не проверяется, если проверяется воспроизводимость

(2) недостаточная специфичность одного аналитического метода должна компенсироваться другим вспомогательным методом

(3) может потребоваться в некоторых случаях

В USP таблица того же смысла представлена более подробно (таблица 11.2), причем все методы разделены на четыре категории.

Таблица 11.2

Характеристики, по которым проводится аттестация согласно USP

Характеристика	Категория I	Категория II		Категория III	Категория IV
		Оценка количества	Контроль по пределу		
Точность	Да	Да	*	*	Нет
Сходимость	Да	Да	Нет	Да	Нет
Специфичность	Да	Да	Да	*	Да
Предел обнаружения	Нет	Нет	Да	*	Нет
Предел количественной оценки	Нет	Да	Нет	*	Нет
Линейность	Да	Да	Нет	*	Нет
Диапазон	Да	Да	*	*	Нет

* Выполнение может потребоваться для конкретного теста.

Категория I — Аналитические методы для количественной оценки основных компонентов субстанций в балк-форме или активных ингредиентов (включая консерванты) в готовом лекарственном средстве.

Категория II — Аналитические методы для определения посторонних включений в субстанциях в балк-форме или продуктов распада в готовом лекарственном средстве.

Категория III — Аналитические методы для определения характеристик, связанных с назначением продукции (например, растворимость, высвобождение активного ингредиента и пр.).

Категория IV — Тесты на идентификацию.

В книге [53] и других публикациях даются подробные рекомендации по контролю АФС и готовых форм (таблицы 11.3 и 11.4).

11.5 Характеристики аналитических методов

Характеристики аналитических методов и порядок их определения даны в [23; 54] и других руководствах. К ним относятся:

- точность;
- сходимость, повторяемость (разделяется на повторяемость, внутрилабораторную повторяемость и воспроизводимость);
- устойчивость;
- линейность;
- диапазон;
- специфичность (избирательность);
- предел обнаружения;
- предел количественной оценки.

Таблица 11.3

Критерии аттестации аналитических методов для химических субстанций в балк-форме

Метод	Точность	Линейность	Повторяемость	Воспроизводимость	Специфичность	Предел обнаружения	Предел количественной оценки	Стабильность анализа и системы	Устойчивость
Идентификация	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Физико-химический анализ:									
- поглощение света	-	-	+	-	-	-	-	-	-
- размер частиц	-	-	+	-	-	-	-	-	-
- другие	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-
Наличие примесей:									
- сульфатная зола, тяжелые металлы	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Катионно-анионный состав:									
- тест на растворимость	+	-	+	-	+	+	+	-	-
- ионоселективный электрод	+	+	+	-	+	+	+	-	-
- атомная спектроскопия	+	+	+	-	+	+	+	-	-
Состав:									
- тонкослойная хроматография (ТСХ)	+	-	+	+	+	+	-	+	+
- высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- газовая хроматография (ГХ)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Содержание воды									
- потери в массе при высушивании	+	-	+	-	-	-	-	-	-
- титрование по Карлу Фишеру	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Химический анализ:									
- титрование	+	-	+	+	-	-	-	+	-
- светопоглощение	+	+	+	+	-	-	-	+	-
- хроматография	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Определение остатков растворителей:									
- газовая хроматография	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Критерии аттестации аналитических методов для химических субстанций в балк-форме

Метод	Точность	Линейность	Повторяемость	Воспроизводимость	Специфичность	Предел обнаружения	Предел количественной оценки	Стабильность анализа и системы	Устойчивость
Идентификация	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Физико-химический анализ:									
- поглощение света	-	-	+	-	-	-	-	-	-
- размер частиц	-	-	+	-	-	-	-	-	-
- другие	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-
Наличие примесей:									
- сульфатная зола, тяжелые металлы	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Катионно-анионный состав:									
- тест на растворимость	+	-	+	-	+	+	+	-	-
- ионоселективный электрод	+	+	+	-	+	+	+	-	-
- атомная спектроскопия	+	+	+	-	+	+	+	-	-
Состав:									
- тонкослойная хроматография (ТСХ)	+	-	+	+	+	+	-	+	+
- высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- газовая хроматография (ГХ)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Содержание воды									
- потери в массе при высушивании	+	-	+	-	-	-	-	-	-
- титрование по Карлу Фишеру	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Химический анализ:									
- титрование	+	-	+	+	-	-	-	+	-
- светопоглощение	+	+	+	+	-	-	-	+	-
- хроматография	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Определение остатков растворителей:									
- газовая хроматография	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Критерии аттестации аналитических методов для готовой продукции

Метод	Точность	Линейность	Повторяемость	Воспроизводимость	Специфичность	Предел обнаружения	Предел количественной оценки	Стабильность анализа и системы
Идентификация	-	-	-	-	+	-	-	-
Растворимость:								
- без изменения состава	+	+	+	+	+	-	-	+
- с изменением состава	+	+	+	+	+	-	-	+
Состав:								
- тонкослойная хроматография (ТСХ)	+	-	+	+	+	+	-	+
- высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	+	+	+	+	+	+	+	+
- газовая хроматография (ГХ)	+	+	+	+	+	+	+	+
Методы анализа консервантов:								
- поглощение света	+	+	+	+	-	-	-	+
- хроматография	+	+	+	+	+	-	-	+
Анализ активных ингредиентов:								
- светопоглощение	+	+	+	+	-	-	-	+
- хроматография	+	+	+	+	+	-	-	+

Критерии аттестации аналитических методов для готовой продукции

Метод	Точность	Линейность	Повторяемость	Воспроизводимость	Специфичность	Предел обнаружения	Предел количественной оценки	Стабильность анализа и системы
Идентификация	-	-	-	-	+	-	-	-
Растворимость:								
- без изменения состава	+	+	+	+	+	-	-	+
- с изменением состава	+	+	+	+	+	-	-	+
Состав:								
- тонкослойная хроматография (ТСХ)	+	-	+	+	+	+	-	+
- высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	+	+	+	+	+	+	+	+
- газовая хроматография (ГХ)	+	+	+	+	+	+	+	+
Методы анализа консервантов:								
- поглощение света	+	+	+	+	-	-	-	+
- хроматография	+	+	+	+	+	-	-	+
Анализ активных ингредиентов:								
- светопоглощение	+	+	+	+	-	-	-	+
- хроматография	+	+	+	+	+	-	-	+

11.5.1 Точность

Точность (*accuracy*) — степень соответствия результата испытаний истинному значению определяемой величины или разница между результатом испытаний и истинным значением величины.

Определяется сравнением с эталонным методом (фармакопейным).

А. Точность при количественном анализе (*Assay*)

Субстанции

Существует несколько вариантов оценки точности методов анализа субстанций:

а) оценка эталонного вещества с известной степенью чистоты и сравнение полученного результата с известным значением;

б) сравнение результатов анализа по рассматриваемому методу и по другому методу с известной точностью;

с) заключение о точности может быть выполнено, если известны повторяемость, линейность и специфичность метода.

Готовое лекарственное средство

Существует несколько вариантов оценки точности:

а) оценка лекарственного средства, содержащего известное количество субстанции (субстанций);

б) при невозможности получить образцы всех компонентов, входящих в состав лекарственного средства, может использоваться либо добавление известных количеств анализируемого вещества в лекарственное средство, либо сравнение с результатами, полученными для другого, хорошо охарактеризованного метода, точность которого указана и/или определена;

с) заключение о точности может быть выполнено, если известны повторяемость, линейность и специфичность метода.

В. Оценка точности по загрязнениям (*Impurities*)

Точность может быть оценена по образцам субстанции или лекарственного средства, в которое введено загрязнение в известном количестве, резко отличающемся от обычного.

Если это невозможно, то допускается провести сравнение с результатами другого известного метода.

С. Рекомендуемые критерии оценки точности

Точность может быть оценена как минимум по девяти пробам для не менее чем трех концентраций, покрывающих заданный диапазон, например, три пробы для трех концентраций.

Точность определяется как процентное соотношение количества вещества, обнаруженного по данному методу, к известному количеству

введенного вещества, либо как разность между средним значением и принятым истинным значением с учетом доверительных интервалов.

11.5.2 Сходимость (*Precision*)

Характеризует степень разброса результатов разных измерений одной и той же величины. Определяется по результатам отбора проб одного и того же однородного материала. Оценивается стандартным отклонением.

Разделяется на три уровня (таблица 11.5):

- повторяемость;
- внутрилабораторная повторяемость;
- воспроизводимость между лабораториями

Таблица 11.5

Характеристики сходимости

Характеристика	Учет влияния на результат	Условия
Повторяемость	Самого метода	Одинаковые: Одна лаборатория, один оператор, одно и то же время и оборудование
Внутрилабораторная повторяемость	Разных условий в одной лаборатории	Одна лаборатория, но разные операторы, разные дни, разное оборудование
Воспроизводимость (повторяемость для разных лабораторий)	Условий разных лабораторий	Разные лаборатории

Повторяемость (*repeatability*): степень разброса значений при одинаковых условиях. Оценивается одним из двух способов:

- как минимум по девяти пробам, например, для трех концентраций (например, 85%; 100%; 105% по три пробы для каждой) или
- как минимум по шести пробам 100%-й концентрации.

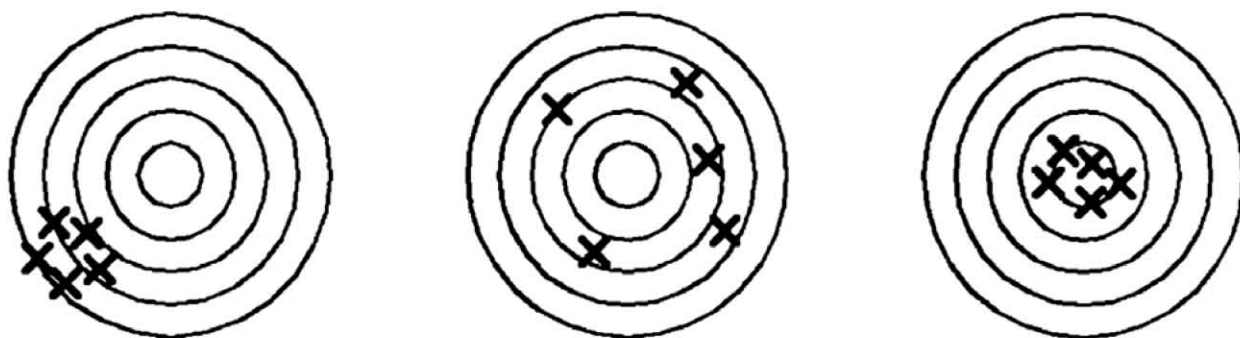
Пробы отбираются по возможности быстро одним человеком при одинаковых условиях.

Суть — оценить отклонения, заложенные в самом методе.

Различия между точностью и повторяемостью показаны на рис. 11.2.

Внутрилабораторная повторяемость (*intermediate precision*): степень разброса результатов контроля из-за влияющих факторов в одной лаборатории. Проверяется при выполнении анализа разными лицами, в разные дни, на разном оборудовании (из имеющегося и предназначенного для проведения данного анализа). При оценке воспроизводимости проводить не требуется.

Воспроизводимость (*reproducibility*): степень разброса результатов контроля. Точность метода при его применении в различных условиях (например, при работе в разных лабораториях, различными исполнителями, на разном оборудовании или в разное время).



а) высокая сходимость при низкой точности (бьем точно мимо цели)

б) в среднем попадания группируются вокруг цели, но сходимость (повторяемость) плохая

с) высокая точность и высокая повторяемость

Рис. 11.2. Различия между точностью и сходимостью на примере стрельбы по мишени

11.5.3 Устойчивость

Устойчивость (*robustness or ruggedness*) — это свойство метода давать результаты с приемлемой точностью и отклонениями при работе в различных условиях.

Проблема устойчивости — общая проблема для многих областей применения. Танки в годы войны могли прицельно стрелять только из неподвижного положения. При движении по неровностям ствол орудия реагировал на малейшие отклонения. Затем ствол снабдили гироскопом — устройством, обеспечивающим стабильность ориентации ствола независимо от движения танка. Аналогичный способ был применен для корабельных орудий и т.д.

Методы контроля тоже должны быть устойчивыми.

Оценка устойчивости проводится разработчиком метода на стадии его разработки. Особенности этой оценки зависят от конкретного метода. Например, могут сравниваться результаты анализа одинаковых проб при различных условиях. При оценке следует искусственно изменять параметры и показать надежность метода, т. е. устойчивость результатов к изменению этих параметров.

Если метод чувствителен к изменениям каких-либо параметров, то это должно быть указано в описании метода. В лаборатории, использующей этот метод, должны быть созданы необходимые условия и налажен их контроль.

На устойчивость могут влиять различия в:

- опыте исполнителей;
- температуре и влажности воздуха;
- стабильности контрольных и стандартных образцов;
- реагентах (например, получаемых от различных поставщиков);
- значениях pH ;
- сериях продукции и пр.

В [35] приводятся примеры типичных параметров, влияющих на устойчивость:

а) для жидкостной хроматографии:

- изменения pH в подвижной фазе;
- изменения в составе подвижной фазы;
- происхождение материалов (разные серии или поставщики);
- температура;
- скорость потока;

б) для газовой хроматографии:

- происхождение материалов (разные серии или поставщики);
- температура;
- скорость потока.

Конкретные требования указываются в фармакопее или описаниях метода (если метод нефармакопейный). Если таких указаний нет, то применяются общие требования. Например, если аналитический метод не содержит требований к температуре, то следует руководствоваться следующими значениями (Европейская фармакопея):

- в лиофильной сушилке: ниже -15°C ;
- в холодильнике: от 2 до 8°C ;
- в холодных или охлажденных условиях: от 8 до 15°C ;
- при комнатной температуре: от 15 до 25°C .

Проверка устойчивости требует большого объема работы, но эти затраты оправданы, поскольку определяются возможные трудности и влияющие факторы. Если метод неустойчив, то следует ожидать ложных результатов контроля, необъяснимых выходов за пределы спецификации и постоянных разбирательств.

11.5.4 Линейность (*linearity*)

Это свойство метода получать результаты, прямо пропорциональные концентрации исследуемого вещества в пробе.

Для проверки линейности берутся не менее пяти проб вещества с различными концентрациями в диапазоне изменений значений анализируемой величины. При линейности метода обеспечивается его одинаковая чувствительность к изменению параметра во всем диапазоне его значений. Линейность характеризуется коэффициентом линейности (углом наклона прямой) и демонстрируется графиком.

11.5.5 Диапазон (*range*)

Диапазон означает область между наименьшим и наибольшим значениями анализируемой величины, которые должны определяться для данного продукта.

Устанавливается при анализе линейности метода.

11.5.6 Специфичность, избирательность (*specificity, selectivity*)

Это свойство метода реагировать на характеристики только определенного вещества в присутствии других веществ, например, добавок или загрязнений. Определяется при аттестации методов на идентичность, определение примесей (загрязнений) и при химическом анализе.

11.5.7 Чувствительность (*sensitivity*)

Под чувствительностью понимается свойство метода обнаруживать малые изменения в концентрации вещества. Характеризуется пределом обнаружения и пределом количественной оценки [35].

А. Предел обнаружения (*Detection Limit – DL*): наименьшее количество вещества, которое может быть обнаружено (не обязательно с оценкой его количества).

Могут использоваться инструментальные и неинструментальные методы:

- визуальная оценка;
- отношение сигнал/шум;
- стандартное отклонение результата и угловой коэффициент;
- стандартное отклонение при пустой пробе;
- калибровочная кривая.

Визуальная оценка

Цель аттестации – определить минимальное количество вещества, которое может быть обнаружено невооруженным глазом. Например, при аттестации методов очистки поверхностей оборудования пределы обнаружения загрязнений составляют 4 мкг/см² и даже 1 мкг/см².

При аттестации метода визуальной оценки проверяются несколько проб с различной (известной) концентрацией вещества и устанавливается минимальная концентрация, при которой вещество может быть обнаружено визуально.

Сигнал/шум

Оценка этого соотношения требуется для приборов, имеющих собственный фон (например, электронные шумы), которые могут

внести искажения в результаты контроля. В этом случае в течение некоторого времени анализируются пробы с известными низкими концентрациями вещества и пустые пробы, и определяется значение шума. Обычно отношение сигнал/шум, равное = 3:1 или 2:1, считается приемлемым.

Стандартное отклонение результата и угол наклона

Предел обнаружения может быть определен как

$$DL = 3,3\sigma/S,$$

где σ - стандартное отклонение результатов,

S - угол наклона калибровочной кривой.

Угол наклона S может быть оценен по калибровочной кривой анализируемого вещества.

Оценка σ может быть выполнена различными методами, например:

- по стандартному отклонению, получаемому при анализе достаточного количества пустых проб;

- по калибровочной кривой; при этом анализируются пробы, содержащие вещество в пределах значений DL ; остаточное стандартное отклонение (*Residual standard deviation*) линии регрессии или стандартное отклонение значения на оси y в точке пересечения с ней линии регрессии, т.е. $x = 0$, (*y-intercepts*) могут использоваться в качестве стандартного отклонения.

Рекомендуемые значения

Следует указать предел обнаружения и метод, по которому он определен. Если предел обнаружения определяется визуальным методом или на основе отношения сигнал/шум, то достаточно приложить данные хроматографического анализа.

В случае, если предел обнаружения определен расчетом или экстраполяцией, то его значение может быть подтверждено независимым анализом определенного количества проб, для которых известно, что их параметр находится вблизи предела обнаружения или они приготовлены так, чтобы параметр был вблизи этого предела.

В. Предел количественной оценки (*Quantification Limit*): наименьшее количество вещества в пробе, которое может быть обнаружено с приемлемой точностью и сходимостью (повторяемостью, разбросом). Используются те же методы, что и для предела обнаружения. При оценке по критерию сигнал/шум предел обнаружения равен значению шума, умноженному на 10, т. е. отношение сигнал/шум = 10:1 [35].

Визуальная оценка

Проверяются несколько проб с различной (известной) концентрацией вещества и устанавливается минимальная концентрация, при которой может быть дана его количественная оценка с заданной точностью и сходимостью.

Стандартное отклонение результата и угол наклона

Предел количественной оценки может быть определен как

$$QL = 10\sigma/S,$$

где σ - стандартное отклонение результатов,

S - угол наклона калибровочной кривой.

Угол наклона S может быть оценен по калибровочной кривой анализируемого вещества по аналогии с пределом обнаружения (см. выше).

Требования

Предел количественной оценки должен быть обоснован (аттестован) путем анализа достаточного числа проб со значениями параметра вблизи него или должен быть приготовлен так, чтобы это условие выполнялось.

11.5.8 Проверка работоспособности

Проверка работоспособности (*System suitability testing*) входит в состав многих аналитических методов. Порядок проверки работоспособности зависит от особенностей метода и приведен в фармакопеях.

11.6 Требования к аналитическим методам

В описание метода должны входить:

- порядок отбора проб (объем и число проб, метод отбора проб, контейнеры, в которые отбираются пробы, указания по предварительной обработке пробы, при необходимости, и т. д.);
- особые условия хранения проб, при необходимости;
- требования к реагентам;
- описание оборудования;
- методика проверки работоспособности оборудования;
- методика проверки работоспособности аналитического метода (например, разделяющей способности хроматографических колонок);
- требования к условиям проведения контроля, включая условия проведения реакций и использование реагентов для приготовления производных;

- меры предосторожности;
- порядок обработки результатов с указанием метода статистического анализа, если это требуется.

Следует указать контрольные (эталонные) образцы или материалы.

11.7 Аттестация приборов

Лабораторное оборудование разнообразно: от простых весов и испарителей азота до сложного многофункционального оборудования с компьютерным управлением и контролем.

Требования к аттестации аналитических методов даны в руководствах ИСН и ВОЗ. Для аттестации контрольных приборов и оборудования международных руководств в настоящее время нет, но есть ясные указания по данному вопросу в Фармакопее Соединенных Штатов (*Analytical Instrument Qualification – AIQ*) (1058) [54].

Прибор должен работать правильно. Для простых приборов (термометр, гигрометр, манометр, весы и пр.) достаточно выполнить их калибровку (поверку), и на этом аттестация прибора заканчивается.

Для сложных приборов проверка работоспособности неочевидна и требует применения специальной методики. При этом возникают обычные в этой ситуации вопросы:

- кто разрабатывает методику и утверждает ее?
- кто выполняет аттестацию и отвечает за ее применение?

Аттестация прибора – это подтверждение того, что прибор соответствует своему назначению, оформленное документально. Этапы аттестации аналогичны рассмотренным в главе 9:

- аттестация проекта (конструкции) – *DQ*;
- аттестация установленного оборудования – *IQ*;
- аттестация в оснащем состоянии – *OQ*;
- аттестация в эксплуатации – *PQ*

Нужно иметь в виду, что весь набор этапов для всех видов приборов не нужен. Необходимость этапа определяется характеристиками прибора и реальной необходимостью выполнить какие-либо работы. Формализм и лишние операции должны быть исключены.

Рекомендации по этапам даны в таблице 11.5.

11.7.1 Проверка характеристик прибора

Design Qualification (DQ) – так названа в *USP* первая стадия работы с прибором. Дословно она переводится как «аттестация конструкции». Смысловой перевод в данном случае звучит как «проверка характеристик прибора заданным требованиям».

Это ответственный этап. Он включает в себя:

- выбор поставщика;

- выбор нужного прибора;
 - выбор дополнительных принадлежностей (опций).
- Все это делается до принятия решения о покупке.

Выбор поставщика

При выборе поставщика нужно исходить из следующих критериев:

- наличие в номенклатуре производства или поставки приборов нужного типа;
- технический уровень изделий и репутация поставщика на рынке;
- наличие представителя в России и порядок поддержки прибора в эксплуатации.

Рынок производителей приборов к настоящему времени сформировался. Новые, даже принципиально новые приборы обычно разрабатываются существующими фирмами. На пустом месте высокотехнологичное конструкторское бюро и производство быстро не построить.

Конечно, можно купить прибор у совсем новой фирмы. Все когда-то происходит в первый раз. Но это имеет смысл делать только в том случае, когда прибор по своим показателям действительно новый, а новая фирма действительно достойна того, чтобы с ней работать. В абсолютном большинстве случаев мы приобретаем серийно выпускаемые приборы и оборудование, информация о работе которого есть. Нужно только ее поискать, не надеясь «на авось», чтобы не стать подопытным кроликом.

Поставка и поддержка в эксплуатации

Производитель приборов и его представитель (поставщик) должны иметь хорошую репутацию. Мы живем в узком профессиональном мире, где все друг друга знают, и схема работы давно сложилась. Зарубежный завод-изготовитель открывает представительство в другой стране или заключает договор с действующей фирмой о сотрудничестве. Это сотрудничество имеет три стороны:

- продвижение товара, его продажа и поставка;
- пуско-наладочные работы, обучение персонала и аттестация оборудования, если требуется;
- техническое обслуживание, калибровка, ремонт и вообще поддержка в эксплуатации.

Для пользователя купить прибор — только начало пути. Нужно, чтобы это было началом пути и для фирмы, которая продала прибор и будет Вашим помощником в течение всего периода эксплуатации.

Есть поговорка: «*Все, что может ломаться, ломается, а что не может — засоряется*». Машины, как и люди, болеют. Но в отличие от людей парк машин исключительно разнообразен и болезни очень специфичны. С ними могут справиться только специально подготовленные люди, причем подготовленные заводом-изготовителем.

Состав работ по аттестации на различных этапах

Аттестация Конструкции	Аттестация установленного оборудования		Аттестация в оснащённом состоянии		Аттестация в эксплуатируемом состоянии
Время проведения аттестации и область применения					
До приобретения нового прибора	При установке прибора (нового или бывшего в экс- плуатации)		После установки или сложного ремонта		С установленной периодич- ностью для каждого прибора
Действия					
Проверка характери- стик по документации изготовителя	Проверка технической документации	↔	Фиксированные параметры		Техническое обслуживание и ремонт
Проверка наличия под- держки производителем	Проверка комплектности поставки				Наличие инструкций по экс- плуатации, техническому об- служиванию, порядка калиб- ровки и контроля изменений
Необходимость и воз- можность использова- ния в лаборатории	Проверка наличия энергоно- сителей и места для установки	↔	Проверка условий окру- жающей среды		
	Сборка и установка				
	Сети и хранение данных	↔	Проверка безопасности хранения данных, наличия резерва и возможности ар- хивирования		
	Проведение аттестации и оформление протокола	↔	Проверка работоспособно- сти	↔	Проверка в эксплуатации

Оснащение предприятий современным оборудованием идет полным ходом. И полным ходом растут обращения пользователей к официальным представителям заводов-изготовителей за помощью. В случае «серой» поставки представитель может отказать в помощи.

Что делать пользователю? Об этом нужно было думать раньше. Официальные представители в случае поставки в обход них ответственности не несут ни за что. Обращения к случайным продавцам отечественного или зарубежного происхождения, как правило, ничего не дают, если этих продавцов удастся отыскать вообще.

Мораль: выбирая поставщика, нужно думать о будущем, кто и как будет помогать в случае необходимости.

Все, что сказано здесь, настолько актуально, что нашло отражение в Фармакопее Соединенных Штатов — *USP*, где в статье (1058) указано, что при принятии решения о приобретении прибора нужно убедиться в том, что производитель обеспечит *адекватную поддержку в эксплуатации*.

Выбор нужного прибора

Мало выбрать хорошего поставщика. Следует выбрать прибор, который Вам нужен и не содержит лишнего.

Здесь есть две крайности:

- выбирается не то, что нужно;
- выбирается прибор со значительно более широкими возможностями, существенно влияющими на цену.

Примеры неправильного выбора приборов и оборудования приводятся в других разделах.

Бывает, приобретается более сложный прибор, чем нужно. В нашей практике есть случаи, когда заказчик запрашивает счетчик частиц в воздухе с нижним порогом чувствительности 0,1 мкм, в то время как правила GMP требуют считать частицы с размерами 0,5 мкм и 5,0 мкм.

Такой заказ — подарок для продавца. Счетчик с нижним порогом 0,1 мкм стоит вдвое больше, чем счетчик с порогом 0,5 мкм. Добросовестный поставщик объяснит ситуацию покупателю. Такие добросовестные отношения — приятный сюрприз. На практике мы видим, как известные компании буквально навязывают ненужные и дорогие решения.

Нужно внимательно смотреть, кто и что Вам предлагает. Нужно вникать в детали, тем более, когда речь идет о дорогом оборудовании.

Правильно составить спецификацию на поставку — обязательный и в высшей степени ответственный этап.

Состав работ по аттестации на различных этапах

Аттестация Конструкции	Аттестация установленного оборудования		Аттестация в оснащённом состоянии		Аттестация в эксплуатируемом состоянии
Время проведения аттестации и область применения					
До приобретения нового прибора	При установке прибора (нового или бывшего в эксплуатации)		После установки или сложного ремонта		С установленной периодичностью для каждого прибора
Действия					
Проверка характеристик по документации изготовителя	Проверка технической документации	↔	Фиксированные параметры		Техническое обслуживание и ремонт
Проверка наличия поддержки производителем	Проверка комплектности поставки				Наличие инструкций по эксплуатации, техническому обслуживанию, порядка калибровки и контроля изменений
Необходимость и возможность использования в лаборатории	Проверка наличия энергоносителей и места для установки	↔	Проверка условий окружающей среды		
	Сборка и установка				
	Сети и хранение данных	↔	Проверка безопасности хранения данных, наличия резерва и возможности архивирования		
	Проведение аттестации и оформление протокола	↔	Проверка работоспособности	↔	Проверка в эксплуатации

Выбор дополнительных принадлежностей (опций)

Приобретая прибор, нужно внимательно изучить, что входит в основной комплект поставки, а что относится к дополнительным принадлежностям (опциям). Бывают опции, без которых приобретение прибора не имеет смысла.

Многие поставщики относят к опциям «валидационный пакет», т. е. методики аттестации или испытаний на стадиях *IQ-OQ-PQ*. Это неправильно. Российский ГОСТ Р 52896–2007 [4] на оборудование для производства твердых лекарственных форм установил, что программы и методики аттестации должны входить в комплект поставки.

Те, кто хочет работать на российском рынке, должны уважать российские стандарты и следовать им, не прибегая к уловкам.

Вся документация, необходимая для эксплуатации оборудования, выполнения пуско-наладочных работ, аттестации и технического обслуживания, выполняемого пользователем, должна входить в основной комплект поставки.

Программы и методики испытаний (аттестации), входящие в комплект конструкторской документации на изделие и по испытаниям, проводимым на месте пользования, должны передаваться заказчику.

Бывают опции ненужные или непригодные для наших условий. Например, изготовители счетчиков частиц в воздухе включают в опции датчик температуры и влажности. Вроде бы все хорошо: одним счетчиком определяется концентрация частиц в воздухе и тут же на экране, распечатке и в данных, передаваемых в компьютер, есть все три показателя: концентрация частиц, температура и влажность воздуха.

Но счетчик частиц не является средством измерения. Он подлежит калибровке, лучше заводом-изготовителем или его представителем. А датчики температуры и влажности – это средства измерения, которые нужно передавать на поверку метрологам.

Если датчик работает только со счетчиком, то нужно передавать весь счетчик, с которым не все поверители умеют работать. Бывают случаи повреждения счетчика при «поверке». Поэтому лучше не смешивать принципиально разные функции в одном приборе.

11.7.2 Аттестация установленного оборудования

Аттестация установленного оборудования (*IQ*) проводится во всех случаях: при приобретении нового или бывшего в употреблении прибора, перемещении прибора с одного места на другое в пределах предприятия. Она выполняется, когда прибор доставлен к месту эксплуатации.

Аттестация установленного оборудования проводится по инструкции изготовителя или стандарту. При этом:

- проверяется соответствие поставленного оборудования заказу и комплектность поставки, включая документацию;
- готовится место для установки оборудования (то, что оборудование может быть размещено на выделенном для него месте, должно быть проверено при его заказе);
- проверяется подвод необходимых коммуникаций (электроэнергии, воды, сжатого воздуха и пр.);
- оборудование распаковывается, собирается и устанавливается на предназначенное для него место в соответствии с требованиями изготовителя; заводскую упаковку следует сохранять на случай возможного возврата. Сборка и установка выполняются представителями завода-изготовителя, специализированной организацией или пользователем при наличии необходимой подготовки;
- организуется компьютерная сеть или подключение к компьютеру. Бывают недоразумения. Один из заказчиков, взявшись сам установить счетчик частиц в парентеральных растворах, обратился с вопросом, поскольку персональный компьютер не воспринимал данные от счетчика. Оказалось, что на компьютере была нелегальная программа. Установка лицензионной программы сняла проблему;
- проверяется работоспособность оборудования на данной стадии по инструкции завода-изготовителя; дальнейшее движение возможно только в случае, когда проверка по всем пунктам прошла успешно.

Протокол аттестации включает в себя:

- наименование организации-пользователя, цеха, лаборатории;
- данные о приборе (наименование прибора, тип, наименования предприятия-изготовителя и поставщика, серийный номер, дату выпуска, версию программного обеспечения);
- акт или данные проверки комплектности прибора, включая документацию, опции, запасные части и пр. согласно спецификации на поставку и данным о комплектности по технической документации изготовителя;
- акт или данные о соответствии места установки требованиям, о наличии коммуникаций и пр.;
- данные о калибровке (поверке) прибора;
- дату проведения аттестации, подписи исполнителей и руководителя, проверившего работу.

11.7.3 Аттестация в оснащенном состоянии

Аттестация в оснащенном состоянии (*OQ*) проводится при условии успешного завершения аттестации установленного оборудования (*IQ*). Она может полностью или частично совмещаться с *IQ* исходя из конкретной обстановки. В перечень работ могут входить проверка

фиксированных (неизменяемых) параметров прибора, программного обеспечения и функциональные проверки. Проводится по инструкции изготовителя или стандарту.

11.7.4 Аттестация в эксплуатации

Аттестация в эксплуатации (*PQ*) проводится при условии успешного завершения *IQ* и *OQ*. Она предназначена для подтверждения правильной работы прибора в условиях эксплуатации. В состав работ могут входить тесты по проверке работоспособности с использованием контрольных образцов (*System suitability tests*), тесты по *OQ*, но в расширенном диапазоне и пр.

В дальнейшем, при эксплуатации, проверка работоспособности выполняется по инструкции изготовителя с определенной периодичностью. Возможны разные варианты, например, проверка перед каждым использованием, если это необходимо. Пользователь должен вести архив данных о проверках работоспособности прибора и его работе, которые могут служить основанием для подтверждения правильности определения периодичности проверок.

Результаты аттестации оформляются в виде протокола.

11.7.5 Аттестация программного обеспечения (*Software validation*)

Согласно *USP* (1058) средства управления аналитическим прибором разделяются на три группы:

- блок управления и контроля (микросхему) в составе прибора; ее отдельная аттестация не требуется; аттестация выполняется при проведении аттестации прибора;

- программное обеспечение по управлению работой прибора, сбору и обработке данных; разрабатывается специально для данного прибора и загружается в компьютер, подключаемый к прибору; основные функции по управлению и контролю сосредоточены в этом программном обеспечении, оставляя за прибором первичный сбор и обработку данных; таким образом, прибор и программное обеспечение, установленное в автономном компьютере, взаимосвязаны, и их совместная работа подлежит аттестации.

Прибор совместно с программным обеспечением должен быть испытан изготовителем (*DQ*). Подтверждение успешного прохождения этих испытаний должно входить в комплект поставки прибора. Далее после установки прибора на месте эксплуатации выполняется аттестация программного обеспечения в составе пуско-наладочных работ.

Необязательно формально проходить все этапы *IQ-OQ-PQ*. Аттестация может быть выполнена в один этап. Программа аттестации предоставляется изготовителем.

Отдельное программное обеспечение

Принципы аттестации программного обеспечения даны в руководстве FDA «*General Principles of Software Validation: Final Guidance for Industry and FDA Staff*» [29]. Оно распространяется на отдельно работающее программное обеспечение, например, *LIMS* (глава 14, п. 14.10).

Аттестация выполняется разработчиком программного обеспечения.

11.7.6 Контроль изменений

При эксплуатации приборов возможно внесение изменений или выполнение ремонта (корректировок), после чего проводится проверка работоспособности прибора с документальным оформлением. При необходимости может потребоваться выполнение всего комплекса работ по *IQ-OQ-PQ*.

11.7.7 Документация

Документация на приборы, включая протоколы аттестации и журналы технического обслуживания, должна храниться в одном месте с обеспечением сохранности и защиты от несанкционированного внесения изменений.

Документация должна быть упорядочена, исключено перепутывание и утеря документов.

В документации на приборы одного типа могут быть общие документы (инструкция по эксплуатации) и индивидуальные документы (протоколы аттестации, сертификаты калибровки). Общие и индивидуальные документы могут быть разделены. Во всех случаях должен быть обеспечен быстрый и безошибочный доступ к документам лиц, имеющих на то право.

11.7.8 Техническое обслуживание

Проводится по инструкции изготовителя и может включать в себя:

- периодическую проверку параметров и их регулировку, при необходимости;
- проверку работоспособности;
- очистку;
- калибровку;
- плановую замену съемных частей и пр.

Ответственность за правильность работы аналитических приборов несет пользователь.

На предприятии должны быть графики технического обслуживания и периодической замены съемных частей, договоры на техническое обслуживание и поставку необходимых материалов и комплектующих.

11.8 Категории приборов

Подход к аттестации приборов индивидуален и зависит от их сложности. Для простейших единиц оборудования может оказаться достаточным ограничиться визуальным осмотром и оформлением необходимых записей (наименование прибора, серийный номер, дата ввода в эксплуатацию и пр.) Для сложных приборов может потребоваться проведение всего комплекса работ по всем этапам аттестации.

USP выделяет следующие категории приборов по критерию необходимости аттестации:

Группа А

Включает стандартное оборудование без функций измерения или калибровки (испарители азота, магнитные мешалки, центрифуги). Проверка работы таких приборов выполняется визуально. Технические характеристики прибора жестко определены его конструкцией, аналогичны требованиям пользователя и не допускают двойного толкования.

Группа В

В нее входит стандартное контрольно-измерительное оборудование, которое требует периодической калибровки (поверки). Технические характеристики этих устройств определены конструкцией. К таким приборам относятся весы, оптические микроскопы, оборудование для определения точки плавления, рефрактометры, термометры, вискозиметры, а к оборудованию — муфельные печи, холодильники и морозильники, водяные бани, насосы, разбавители и пр.

Калибровка и аттестация (при необходимости) проводится по инструкции изготовителя.

Группа С

Включает в себя аналитические приборы и системы с компьютерным управлением, причем требования пользователя являются специфическими, нестандартными и выполнение их должно подтверждаться аттестацией для каждого случая применения. Методика аттестации этих приборов разрабатывается изготовителем и входит в комплект поставки прибора.

Примеры:

- атомные абсорбционные спектрометры;
- дифференциальные сканирующие калориметры;
- электронные микроскопы;
- масс-спектрометры;
- жидкостные хроматографы, работающие под высоким давлением;
- газовые хроматографы и пр.

Полый перечень примеров дан в *USP* (1058).

Глава 12

ПЕРСОНАЛ

12.1 Общие положения

Правила GMP содержат четкие требования к персоналу, занятому в производстве, контроле и обращении лекарственных средств.

Эти требования конкретны и ясны, но чтобы добиться их выполнения на практике, нужно провести большую работу по подготовке, воспитанию, подбору и расстановке кадров, их постоянному контролю и повышению квалификации.

На предприятии работают очень разные люди по своей культуре, отношению к делу, исполнительности, состоянию здоровья, квалификации, уровню чистоплотности и мотивации к труду. Сложившиеся привычки, образ мыслей и стереотип поведения могут противоречить требованиям GMP.

Эти люди, несмотря на все различия, должны на предприятии работать строго по инструкциям, точно и аккуратно, неукоснительно выполняя свои обязанности.

Добиться этого труднее, чем построить новый завод. А добиться нужно обязательно. Иначе любая новая техника, чистые помещения и лучшие материалы пропадут зря.

На любом предприятии ядром коллектива должен быть золотой фонд сотрудников. Это спокойные и уверенные профессионалы, понимающие свою личную ответственность за безопасность и качество продукции и высоко ценящие свою значимость в общем деле.

Вокруг этих людей формируется коллектив, и растут молодые кадры.

Профессиональная гордость и честь — это не выдумки с агитплакатов. Это потребность нормального человека быть востребованным в обществе, потребность в осознанном, полезном квалифицированном труде.

Но этот уровень достигается не сразу и не всеми. Формирование коллектива — сложная, кропотливая и непрерывная работа. Она имеет свои подводные камни и закономерности, которые нужно знать.

Как и на любом предприятии, персонал, занятый в производстве лекарственных средств, должен иметь необходимую профессиональную подготовку. Правила GMP предъявляют специальные требования, связанные с *особенностями производства лекарственных средств*, рассматривая его как *исключительно ответственный* вид деятельности.

Важной отправной точкой является понимание каждым работником того, что он *лично влияет на качество продукции*, и от него прямо зависят безопасность и здоровье человека, принимающего лекарство.

Это определяет особые требования к:

- исполнительной дисциплине и ответственности;
- подбору кадров;
- поведению;
- чистоте и гигиене;
- подготовке к работе;
- состоянию собственного здоровья.

Объяснить эти требования и научить их выполнять - задача системы подготовки (обучения) персонала, дополнительно к обучению технологии производства. Требования к персоналу регламентируются правилами GMP и детализируются в стандартах на чистые помещения, асептическое производство и т. д.

Нужно помнить, что человек — самый ненадежный элемент в производственной системе.

Производство является сложной системой, в которую входят процессы и оборудование, персонал, материальные ресурсы, потоки информации и пр.

Из теории надежности известно, что человек является самым слабым звеном в системах «человек-машина». Например, интенсивность отказов интегральных микросхем составляет в среднем 10^{-9} ч⁻¹, а человека всего 10^{-2} - 10^{-3} ч⁻¹, т. е. вероятность отказа (ошибочного действия) человека в миллион раз выше, чем микросхемы. Теория надежности и теория информации позволяют строить системы, надежность которых во много раз выше, чем надежность отдельных элементов.

С человеком все обстоит сложнее. В лучшем случае человек совершает одну ошибку на 100-1000 действий. Это ориентировочная цифра, но она дает представление о картине в целом.

В современном производстве без человека, как правило, обойтись нельзя. Можно с уверенностью сказать, что четкость и правильность работы производственной системы зависят от человека. Хорошее, правильно установленное и налаженное оборудование работает безотказно. Уменьшить ошибки человека и защититься от них значительно труднее.

Принципиальное отличие человека от технической системы состоит в том, что исправная техническая система работает так, как заложено ее конструкцией или программой. Человек - существо мыслящее. Он приобретает опыт в течение жизни, имеет свое мнение, сам принимает решения, не всегда работает так, как надо, а порой осознанно совершает неправильные действия. Человек приносит в производственную среду загрязнения, свойственные живому организму.

Повысить надежность персонала, снизить вероятность ошибки и предотвратить ущерб от нее — задача обучения персонала и работы с ним.

Общими требованиями к персоналу являются:

- дисциплина и обязательность;
- поддержание чистоты и порядка на рабочем месте;
- элементарная культура, включая культуру речи и соблюдение правил гигиены;
- нахождение на работе в соответствующей одежде;
- пригодность по состоянию здоровья (если требуется).

В производстве лекарственных средств в дополнение к этому требуется соблюдение правил GMP.

12.2 Немного психологии

Обязательность и исполнительность

Этими качествами должен обладать каждый, кто хочет заслужить доверие и работать в сфере производства и контроля.

Это главные качества для любого сотрудника. Если они есть, все остальное приложится. Если этих качеств нет и воспитать их не удастся, то человек не пригоден к мало-мальски ответственной работе.

Нарушения инструкции

Есть люди, которые не хотят выполнять требования инструкции. В быту многие игнорируют правила уличного движения, упорно переходят улицу на красный свет светофора и влекут за собой других. Это абсолютно неприемлемо. Правила нужно выполнять, а не решать, когда их выполнять надо, а когда — нет.

Опасность данной ситуации состоит в том, что человек рассуждает, когда нужно выполнять инструкцию, а когда нет. Проявлять инициативу можно и нужно. Но реализовывать инициативу, осуществлять ее в нарушение инструкции, не имея на то право, недопустимо.

Принимать решение о нарушении инструкции и реализовывать это решение — служебное преступление. Каждый должен знать пределы своих прав и понимать, что нарушив их, он понесет ответственность.

От людей, не способных выполнять правила, нужно избавляться, как бы это хлопотно не было.

Прошлый опыт работы

Плохую службу может служить прошлый опыт работы. Известно, что учить лучше, чем переучивать. Некоторые лица не могут отказать от прежних привычек. Многие считают, что прошлые годы — лучшие в их жизни, они всему уже научились и сами знают, как надо работать.

Хорошо, если прошлый опыт совместим с предъявляемыми к работнику требованиями. А если нет, то человек должен переучиваться. Это дано не всем.

Особо опасным является скрытое сопротивление правилам работы, когда человек внешне их принимает, а в действительности и не думает им следовать, подавая плохой пример другим.

Широко распространена ситуация, когда руководитель тратит свое время и нервы на попытки убедить работника работать так, как надо, а тот и не думает подчиниться. Держать такого работника — вред. Этот вред, как инфекция распространяется по всему коллективу. Лучше и легче взять работника совсем без опыта и научить его.

Это быстро увидели владельцы хороших магазинов, появившихся у нас в 90-е годы. Они поняли, что переучить советскую продавщицу, воспитанную в духе «я одна, а вас много», невозможно. И в магазины стали принимать только тех, кто не работал в советской торговле ни дня.

Лучше иметь дело с персоналом, который *не знает, что такое работать плохо*, чем пытаться переучить.

Иногда слышны возражения: это негуманно, нужно заботиться о людях. Да, о людях нужно заботиться, в первую очередь о людях, которые станут потребителями выпускаемой продукции. А эта продукция должна иметь безупречное качество.

Работник предприятия-изготовителя, который должен заложить это качество в продукцию, выбирает свою судьбу сам: он либо выполняет правила работы, либо должен искать для себя другое занятие. Думать, что с недобросовестным персоналом можно организовать нормальную работу — опасное заблуждение.

12.3 Стимулирование

Что делать с нарушителями?

Как быть, если работник не выполняет правил?

Нужно сделать три шага:

1. Объяснить, как надо работать, и почему работать нужно именно так, а не иначе. Одно дело, когда работник слепо следует инструкции, другое дело, когда он выполняет ее осознанно и понимает, почему в инструкцию включены именно эти требования. Во многих случаях этого бывает достаточно.

2. Если нарушения продолжаются, нужно выяснить причину. Возможно, что-то мешает работе или осталось не понятным. Полезно открыто, в товарищеской обстановке разобраться, почему требования не выполняются или выполняются не так. Возможны неясности в инструкции или другой документации.

3. Если это не дает результата, от нарушителя нужно избавляться.

Следует *найти причину*, почему люди не выполняют инструкцию и устранить ее.

Пример из практики

На одном из предприятий нами было замечено систематическое нарушение, связанное с ведением графика уборки туалетов. На стене туалета висел график уборки в виде таблицы, содержащей дату уборки, время уборки и подпись уборщицы о фактическом проведении уборки. Уборка должна проводиться два раза в день: с 09.30 до 10.00 и с 16.00 до 16.30.

Нарушение состояло в том, что уборщицы, проводя уборку утром, расписывались за весь день, то есть фиксировали проведение вечерней уборки еще утром, до ее выполнения. Это – фальсификация, которая в глазах инспектора может поставить под сомнение добросовестность работы по GMP в целом.

Казалось бы, решение простое – наказывать уборщиц. Но это лишь на первый, поверхностный взгляд. Разбор ситуации с самими уборщицами выявил причину нарушения: в графике для отметки о проведении утренней и вечерней уборки была выделена одна строка и предусмотрено место только для одной подписи в той же строке. Уборщица не могла поставить две подписи, которые бы ясно свидетельствовали о том, что утренняя и вечерняя уборки проводятся раздельно. Уборщица, зная, что подпись о выполнении работы нужно ставить сразу после ее завершения, так и поступала, проставляя подпись утром и невольно совершая нарушение в отношении оформления вечерней уборки.

Эта ситуация разрешалась действительно просто, но не наказанием уборщиц, а изменением формы графика, в котором для каждого дня нужно было предусмотреть две строки: для утренней и вечерней уборок.

В данном случае причиной нарушения была нечеткая форма графика и упущение со стороны отдела обеспечения качества, который не разобрался в обстановке. Разрешение вопроса произошло только при визите аудитора. Уборщиц наказывать нужно только в случае нарушений по ведению ясного и недвусмысленного графика.

Система стимулирования

На предприятии следует продумать и ввести *систему стимулирования*, систему мотивации персонала, в зависимости от фактического выполнения им своих обязанностей.

Эта система должна замкнуть *контур обратной связи* между результатом, качеством работы человека и его материальным положением.

Полезно ввести систему премирования или штрафных санкций.

Здесь возможны два подхода:

- *позитивное* стимулирование (премии и надбавки к зарплате, которые снимаются, когда работник совершил нарушение);
- *негативное* стимулирование, т. е. система штрафов в зависимости от тяжести нарушения.

Тот и другой подходы используются давно, какой выбрать — дело самого предприятия. Слепое копирование чужого опыта, исходя из сомнительной установки, что «на западе лучше знают, как надо работать», ошибочно.

Чужой опыт надо знать, чтобы расширить собственный кругозор и принять собственное решение для своей ситуации, которая может быть не похожа на другие.

Некоторые считают, что лучше применять *позитивное стимулирование*, оно гуманнее и лучше воспринимается человеком. Такая точка зрения распространена в Японии. Работнику, занятому в чистых помещениях, выплачивается надбавка в размере, например, 20% к заработной плате. Условием является безукоризненное выполнение работником своих обязанностей и правил поведения в чистых помещениях.

Наш отечественный опыт дает хорошие примеры использования *негативного стимулирования*. До Октябрьской революции на заводе Михельсона (впоследствии Московский электромеханический завод имени Владимира Ильича) существовала система штрафов. До сведения каждого доводился перечень нарушений (опоздание на работу, пререкание с мастером, нецензурная брань, курение в неподобающем месте и пр.) и размеры штрафов (20 коп., 50 коп. и пр.). Штраф мог наложить мастер или другой руководитель своим единоличным решением.

Никаких уговоров не было. Сумма штрафов просто вычиталась из зарплаты. Поскольку зарплата составляла несколько рублей, наказание было весомым. Воспитание происходило потом, когда виновный приносил домой не то, что ожидала хозяйка.

Аналогичная система была на Трехгорной мануфактуре в Москве и многих других предприятиях.

Правила поведения

на Трехгорной мануфактуре до Октябрьской революции

Строго воспрещается:

Исполнять какие-либо посторонние неуказанные работы.

Ходить без надобности в другие отделения завода, кроме того, где они работают.

Без разрешения управляющего или старшего мастера вводить в завод посторонних лиц.

Приносить в завод водку или другие хмельные напитки, а также являться в завод и контору в нетрезвом виде.

Спать во время работы, шалить, курить табак как в заводе, так и на дворе.

Заводить ссору между собой, драку, шуметь, употреблять неприличную брань.

Наносить оскорбления управляющему, старшим мастерам и вообще лицам, принадлежащим к составу Правления.

Каждый мастерской и рабочий беспрекословно обязан исполнять ту работу, которую укажет ему старший мастер.

Мастерской и рабочий по поступлении на работу, получивший из магазина разные инструменты, перед получением расчета обязан сдать таковые обратно в целости, в противном случае за потерю оных будет вычтено из заработка по табели взысканий утвержденной фабричным инспектором.

(Из газеты «На Пресне», №26, июнь 2000 г.)

Наверное, лучший вариант — это комбинация двух видов стимулирования. Человека нельзя бесконечно угнетать упреками, но и нельзя скатываться к сюжету «А Васька слушает, да ест» из басни А. И. Крылова.

Пример из практики

В ноябре 1991 года Государственную библиотеку им. В. И. Ленина закрыли из-за нарушений санитарных и противопожарных норм. Запыленность и наличие плесени требовали принятия неотложных мер. К тому времени финансирование научно-технического прогресса в стране прекратилось, и многие из нас стали искать себе другое применение.

Мы случайно узнали об этой проблеме и обратились с предложением о сотрудничестве к директору библиотеки проф. Волику — толковому и быстро схватывающему суть дела человеку.

В библиотеке борьба с пылью велась совершенно бесполезным методом — путем протирки книг тряпкой. Полы и стены тоже убирались не так, как надо.

Мы объяснили, что решить проблему с пылью можно только методом вакуумной уборки, обрабатывая книги пылесосом и удаляя ее. С нами согласились и поставили задачу привести библиотеку в порядок за месяц — к Новому году.

Расчет показал, что нужно купить 17 пылесосов и организовать двухсменную работу. К обработке книг был привлечен золотой кадровый фонд — библиотекари, проработавшие там всю жизнь и трепетно относящиеся к своему делу. Они быстро освоили нехитрую технологию, и работа пошла.

Сложнее оказалось с уборкой стен, полов и решеток, разделявших разные ярусы библиотеки.

К нам были прикомандированы 10-15 местных уборщиц, которые изначально встретили нас в штыки: «Вам что тут надо? Мы и без вас знаем, что нужно делать!»

Мы терпеливо объяснили, что библиотеку закрыли из-за чрезмерной запыленности, а значит с уборкой не все гладко. Поинтересовались, как они проводят уборку. Затем объяснили, что водить тряпкой из стороны в сторону — значит перемешать загрязнения с места на место. Толку от этого нет. Нужно следовать простой технологии:

- провести влажной шваброй по полу прямолинейным движением от дальней точки к себе;

- оторвать швабру от пола и поместить ее в дальнюю точку так, чтобы следующее движение было параллельным первому, перекрывая его процентов на 20;

- повторить движение;
- через некоторое время швабру прополоскать, отжать и продолжить работу.

Эта технология позволяет удалять загрязнения с поверхности, а не перемещать их с одного места на другое, создавая иллюзию уборки. Суть ее в том, чтобы постепенно смещать грязь к себе, после каждого движения отрывать швабру от пола и класть ее снова на пол, не возвращая грязь в исходное положение, и не оставлять пропусков.

«Все поняли?» — «Поняли».

Мы распределили работу и ушли.

Спустя некоторое время вернулись и увидели, что никто и не собирался следовать нашей инструкции.

Я спросил: почему?

В ответ получил реакцию в крикливой и весьма неуважительной форме. Суть сводилась к тому, что они так работали всегда, и иначе работать не собираются.

Я тут же резко поставил их на место и выгнал. Затем пошел к руководству библиотеки, объяснил ситуацию и предложил привлечь исполнителей со стороны. Меня поддержали. Средства для этого были выделены.

С исполнителями мы не ошиблись, пригласив безработных инженеров, которые в жизни не держали в руках швабру. Они были благодарны любой работе, ликвидация промышленности в стране уже набрала обороты.

Мы им выдали инвентарь, в считанные минуты показали, как нужно убирать помещения, дали фронт работы и периодически навешали. Проблем не было: *люди не знали, что такое работать неправильно*, не знали ничего, кроме того, чему мы их научили.

В результате библиотека была приведена в порядок в установленный срок и открыта к Новому, 1992 году. Микологический контроль (плесени и грибов) и наш контроль с помощью счетчика частиц в воздухе показали неожиданно хорошие результаты. Библиотеку открыли, о чем объявили всем по российскому телевидению.

12.4 Подбор персонала

Еще раз о психологии

Решая кадровые вопросы, в том числе и в отношении руководителя группы GMP, полезно иметь в виду, что есть устойчивые психологические типы людей в плане их склонности к той или иной деятельности.

Основными типами людей являются:

- человек-машина,
- человек-знаковая система,
- человек-человек,

есть и особые типы — человек-карьерист, есть разгильдяи и пр.

Суть отнесения к разным типам видна из названия и не требует особых комментариев.

Пытаться толкового механика (человек-машина), испытывающего неприязнь к бумагам, посадить за разработку документации (человек-знаковая система) — пустая затея.

Отдельного рассмотрения заслуживает последний тип (человек-карьерист), порой представляющий опасность и доставляющий массу хлопот.

Карьеристу все равно, чем заниматься, лишь бы выделиться из общей среды и командовать другими. У таких людей нет убеждений, нет своей точки зрения, они редко в чем-то разбираются как следует. Но они умеют всплывать наверх и закрепляться там. Многие наши беды в большом и малом — от них.

Такой психологический тип свойственен любым животным, не только человеку.

Исследователями было установлено, что в стаях обезьян обязательно выделяется лидер, умеющий подчинить себе других. Интеллектуальный уровень этого лидера низок, но он умеет подняться над другими.

Человек — не обезьяна. Выдвигая людей, нужно уметь прогнозировать их поведение в будущем, делать это целенаправленно, а не стихийно. Мало желания выдвинуться, нужно профессионально и морально соответствовать своей должности.

Руководитель группы GMP, отдела обеспечения качества по своей должности выделяется из всего коллектива. Он может вести себя по-разному: организовывать работу по обеспечению качества или только фиксировать недостатки, искать несущественные мелочи и докладывать о них руководству, проявляя свою бдительность и принципиальность. Этот тип людей для дела опасен.

Примеры из практики

1. На большом электротехническом заводе, известном своим высокопрофессиональным кадровым составом, сменился директор. Он привел с собой начальника отдела управления качеством, которая организовала систему тотального контроля буквально за всем. Она стала вторым директором, без ее визы не подписывались приказы на премирование.

Она внедрила формальную систему контроля исполнения без анализа, почему поручения не выполняются, может быть, эти поручения неправильно сформулированы, даны не тому лицу, не обеспечены или просто данный руководитель перегружен. Эта особа буквально терроризировала всех с нулевой пользой для дела. Но она создала иллюзию деятельности и была в почете у директора. Одни к этой системе быстро приспособились, выдавая видимость дела за само дело, другие вообще махнули рукой на премии. Общим следствием оказались апатия и равнодушие.

2. Давно работающее небольшое предприятие по производству специфических лекарственных средств приступило к реализации требований GMP. Была проведена реконструкция производства, а для подготовки документации и решения других вопросов на должность руководителя группы GMP был привлечен из научного института молодой самоуверенный человек с нулевым опытом работы, но с полным букетом качеств личности типа «человек-карьерист».

Он решил, что он выше руководителей других подразделений и свел работу к контролю, изысканию недостатков, придиркам, написанию претензий и пр. Он создал образ болеющего за производство человека и вошел в доверие к начальству, которое само в полном составе пришло «со стороны», не умело отличить принципиальную позицию от интриги и об управлении производством знало лишь по книгам о менеджменте. Он создал суетливую иллюзию деятельности, не умея и не желая работать.

Создалась классическая ситуация: содержание работы было подменено формой, видимостью работы.

В данном случае произошла кадровая ошибка. На должность руководителя группы GMP нужно ставить человека, имеющего личный опыт практической работы. Если его нет, а хочется заниматься GMP, то опыт следует приобрести, поработав несколько лет на производстве или в отделе контроля качества.

Выскочки и демагоги вообще не годятся для дела, тем более такого, как организация работы по GMP.

Да, на любом предприятии есть свои недочеты. Можно много говорить, писать горы бумаги, сталкивать людей лбами, строить ненужные и оторванные от жизни планы — и все это без пользы для дела.

Польза начинается тогда, когда человек способен понять производство, выделить главное, увидеть критические недостатки, которые влияют на качество продукции, предложить реальные меры по их устранению, организовать работу по устранению недостатков и оценить эффект от этой работы. Важно, чтобы он работал сам, а не только указывал на чьи-то упущения.

Иногда полезно получить совет со стороны, консультацию. Но нужно помнить, что это лишь рекомендация, а решение нужно принять самим и отвечать за него. Самый плохой сценарий — следование чужому совету не думая, полагаясь на авторитет. Иллюзия, что в проблеме больше разбираться не нужно, рано или поздно подведет.

Нельзя браться сразу за все. Нужно выделить главное, сконцентрировать внимание на одной или нескольких наиболее важных задачах, решить их, и только потом переходить к следующим.

Можно с уверенностью сказать: *тот, кто берется за все проблемы сразу, не решит ни одной.*

12.5 Отношение к работе

Характер мышления

Есть люди с критическим *позитивным* образом мышления, которые могут отделять плохое от хорошего и акцентировать внимание на узких местах. Если человек настроен конструктивно и решает проблемы — ему нет цены. Таких людей нужно искать, отбирать и поощрять.

Это могут быть ответственные и спокойные по натуре люди, способные видеть проблему с разных сторон и сверху, разрешать конфликты и не разминиваться на мелочные эмоции. Это — наилучший тип работника, будь то руководитель, специалист или рядовой исполнитель.

Встречаются неординарные люди, ершистые и неуживчивые по характеру. С этим нужно считаться и в разумной мере мириться. К ним нужен, как говорится, индивидуальный подход. Дело того стоит.

Есть другая категория — люди с *негативным* образом мышления. Они во всем видят плохое и ничего дельного не предлагают. Они постоянно чем-то недовольны, хотят что-то менять, но не в состоянии оценить реальность внесения изменений и понять, чего больше принесут эти изменения: плохого или хорошего.

Такие люди бесполезны. Если по роду деятельности они что-то решают и могут влиять на коллектив, то они вредны. Им место в какой-то ограниченной сфере, где они выполняли бы четко определенную работу, которую можно контролировать полностью. В макромасштабе эти люди опасны. Примером служат русские интеллигенты — герои произведений Чернышевского или Чехова. Именно они, эти ноющие мечтатели помогли раскатать историю и привести к колоссальной исторической трагедии России и значительной части остального мира в XX веке. Мало указывать на проблемы и недостатки. Нужно решать проблемы и устранять недостатки.

Есть люди, на первый взгляд, *равнодушные*. Казалось бы, равнодушие — свойство значительной части людей. Это не совсем так. Многие скромные и тихие люди не спешат выйти с инициативой и порой опасаются реакции руководства и товарищей по работе. Иногда они не верят, что к ним прислушаются. Последний случай характерен для коллективов, возглавляемых авторитарным руководителем.

Но именно эти люди несут основной груз работы, именно они досконально знают все детали. Мобилизовать их знания, заинтересовать и стимулировать активность — очень важная задача.

Стимулирование не сводится только к материальному поощрению. Поощрение необходимо, но не менее важно сознание, что предложение работника претворено в жизнь или, по крайней мере, выслушано и учтено. Это окрыляет человека, воспитывает в нем очень важное сознание собственной значимости.

Встречаются и действительно равнодушные ко всему люди, из породы «*у соседа горит дом, а он будет сидеть, сложив руки*». Таким людям ничего ответственного доверять нельзя.

Еще раз подчеркнем, что инициативу нужно поощрять, но реализовывать ее можно только в случае, если она будет оформлена в установленном порядке. Для того, чтобы оценить полезность какого-либо изменения, нужно:

- показать, что оно даст;
- оценить, во что оно обойдется и сравнить с положительным эффектом;
- представить, что будет, какие потери понесет производство, если это изменение не ввести.

Менять сложившийся порядок можно только при существенном положительном эффекте или необходимости внесения изменения.

«Не мой вопрос»

Четкое распределение обязанностей — основа управления. Но жизнь — не упрощенная теоретическая модель. В ней возникают непредвиденные и неожиданные ситуации. Всего предусмотреть нельзя, в том числе в должностной инструкции. К тому же люди, увы, могут ошибаться.

Все работники предприятия должны понимать, что они делают одно общее дело. Нужно замечать ошибки, упущения и недостатки, пусть они и не относятся непосредственно к выполняемым обязанностям.

Видеть беспорядок и молчать, прикрываясь фразой «*не мой вопрос*», значит осознанно вредить делу. Если один оператор, работая в чистой зоне, видит беспорядок в одежде другого и молчит, он наносит ущерб делу.

Такой работник не заслуживает доверия.

Исключительно вредной привычкой является «*кивание на других*». Она распространена очень широко. Конечно, нельзя брать на себя ответственность за упущения других. Но попытки прятаться за других, вводя в заблуждение всех, нужно искоренять.

Делается это не сложно.

Руководителю нужно самому время от времени разбираться досконально в корне негативных явлений, будь то невыполнение плана или выпуск продукции с дефектами. Автор в своей производственной работе это делал много раз.

Если начальник цеха говорит, что цех простоял из-за того, что на складе нет нужного материала, а в действительности этот материал в данный период не нужен, то об этом нужно сказать всем гласно, например, на планерке. Если мастер говорит, что отказало оборудование, кивая на техническую службу, а в действительности он не удосужился выполнить очистку как следует и своевременно, из-за чего цех простоял, то это нужно выяснить и принять

меры воздействия. В большинстве случаев человек, поняв, что его уловки не проходят и разоблачаются, перестает ими заниматься и улучшает собственно работу.

Каждый должен понимать, что реальную пользу приносит только успех всего предприятия в целом. Никакой пользы от того, что подразделения работают хорошо, а предприятие плохо, нет. Каждый должен быть ориентирован на работу коллектива в целом, а не только своего участка.

«Объективные причины»

Ко многим задачам можно подойти по-разному:

- можно попытаться задачу решить, проявив инициативу и найдя нужные для этого средства;
- а можно спрятаться за причину и обосновать, что задачу решить нельзя.

В сложной производственной системе невозможно дать исчерпывающее описание всех обязанностей руководителей и специалистов, предусмотреть все проблемы и пути их решения.

Эффективная кадровая политика в том и состоит, что нужно отделять работников, решающих возникающие проблемы, от тех, кто умеет обосновать невозможность их решения, ссылаясь на «*объективные причины*». Нужно гласно проводить оценку работников, поощрять первых и показывать несостоятельность вторых.

Если не делать этого, а что еще хуже выдвигать искателей «*объективных причин*», то равнодушие и безнадежность в коллективе не заставят себя ждать.

Есть два вида сопротивления правилам GMP: явное и скрытое. Скрытое сопротивление всегда опасней.

Пример из практики

Незнание человеком «объективных трудностей», которые для старых работников являются камнем преткновения и отправной точкой мышления, позволяет решить серьезные производственные задачи.

В середине 80-х годов меня после защиты докторской диссертации пригласили на должность заместителя директора Ленинградского электротехнического завода по новой технике и экспорту. Завод осваивал новую номенклатуру продукции и многое поставлял за рубеж. Работы хватало, причем ряд изделий нужно было ставить на производство быстро, буквально на ходу.

На одном из совещаний, которое проводил крупный руководитель из министерства, рассматривался вопрос постановки на производство сложной автоматической системы в течение нескольких месяцев. По единодушному мнению заводских специалистов эта задача была невыполнима.

Тогда руководитель указал на меня, сказав: поручите это ему, он не знает, что это невозможно.

Так и поступили. Задача была решена в срок. За счет чего?

- Это удалось, благодаря:
- четкому планированию работы и организации снабжения, исходя из того, что задача должна была быть выполнена в срок, а остальное — средства ее решения, которые мы и должны найти;
 - созданию группы «*мозгового штурма*» из главных специалистов основных служб, которые ежедневно в 18.00 собирались у меня для решения возникших за день вопросов и «сверки курса»;
 - исключению «*кивания друг на друга*» и созданию обстановки коллективизма в решении единой и общей для всех задачи;
 - корректировке своими силами сырой конструкторской документации, разработанной одним из НИИ, в плане упрощения и привязки ее к возможностям завода (без ухудшения показателей системы); одно это резко снизило объем переоснащения и технологической подготовки производства;
 - целевому премированию работников за решение поставленной задачи в срок.

Особо надо подчеркнуть *моральный фактор*. На многих предприятиях начальники и сотрудники отделов смотрят на мир узко, с позиций только своего отдела. На совещаниях все говорят, что их подразделения свое дело сделали, а это — «*не наш вопрос*».

Бывает, что все сделали свое дело, а результата нет. Такая работа никому не нужна. Надо добиться, чтобы службы работали совместно, по горизонтали, исходя из цели решить задачу, поставленную перед заводом в целом, а не перед службой в отдельности.

Технолог может биться месяцами, стараясь поставить на производство систему с правильной конструкторской документацией, но не учитывающей возможностей предприятия. Если конструктор на это смотрит равнодушно, заявляя, что документация хороша, а технология — «*не его вопрос*», то это плохой конструктор. Он не понимает задач завода.

Хороший конструктор сядет рядом с технологом, постарается понять его трудности и предложить решения, упрощающие подготовку производства. Только одно это в приведенном выше примере позволило резко снизить потребность в пресс-формах, штампах и другой оснастке, превратив неразрешимую для инструментального цеха проблему в реальную задачу.

Бывает, что руководители отделов не хотят конструктивно сотрудничать с соседями. В этом случае нужно искать инициативных и желающих работать людей внутри самих отделов, либо привлечь их со стороны. Нельзя допускать, чтобы чьи-то личные качества или просто лень вредили делу.

Нельзя, чтобы подчиненные диктовали свои правила игры, не совместимые с общими целями.

Этот пример относится к работе каждого предприятия, его смысл справедлив для любого производства, тем более вводящего систему GMP.

12.6 Поведение персонала

Дисциплина, аккуратность и чистоплотность обязательны для всех работников без исключения.

Требования к персоналу приведены в правилах GMP. Хорошей практикой многих предприятий является введение дополнительных требований. К таким требованиям, например, относится запрет курения и проноса на территорию предприятия табачных изделий, спичек и зажигалок.

Это правило действует на многих заводах за рубежом. Ранее было показано, что они действовали на Трехгорной мануфактуре в Москве до революции, задолго до появления правил GMP и технологии чистоты.

Этот запрет не только способствует выполнению правил поведения в чистых помещениях, но и создает атмосферу повышенной ответственности на предприятии в целом.

К работающим в чистых помещениях предъявляются дополнительные требования:

- передвигаться неторопливо, без резких движений и суеты;
- избегать ненужных хождений и разговоров;
- не допускать вульгарных и лишних движений и поз, не почесываться, не тереть глаза, не облакачиваться на мебель и оборудование и пр.;
- снимать часы перед входом в чистое помещение, чтобы не возникло желание на них посмотреть;
- не проносить в производственные помещения еду, питье, жевательную резинку;
- соблюдать правила гигиены и пр.

За этими требованиями стоит **физика выделения частиц** человеком.

От наружного кожного покрова человека постоянно отделяются мельчайшие частицы с размерами в несколько микрометров. Они не видны глазу, но на них могут находиться микроорганизмы. Эти частицы, отделившись от человека, распространяются с потоками воздуха, поднимаются вверх, оседают на поверхностях, постепенно образуют конгломераты и попадают на материалы, оборудование и в продукт.

Человек — основной источник загрязнений в чистых помещениях и вообще везде, где предъявляются специальные требования к чистоте.

Наружный кожный покров человека обновляется каждые несколько дней.

Человек выделяет сотни тысяч и миллионы частиц в минуту. Ежедневно каждый из нас выделяет в окружающую среду 10 г загрязнений или 3,5 кг в год.

На рис. 12.1 показана интенсивность выделений частиц человеком при различных движениях [12].

Эти цифры могут вызвать недоумение, но они являются установленным фактом.

Защитить продукт от этих загрязнений — задача специальной одежды, правил поведения и гигиены персонала.

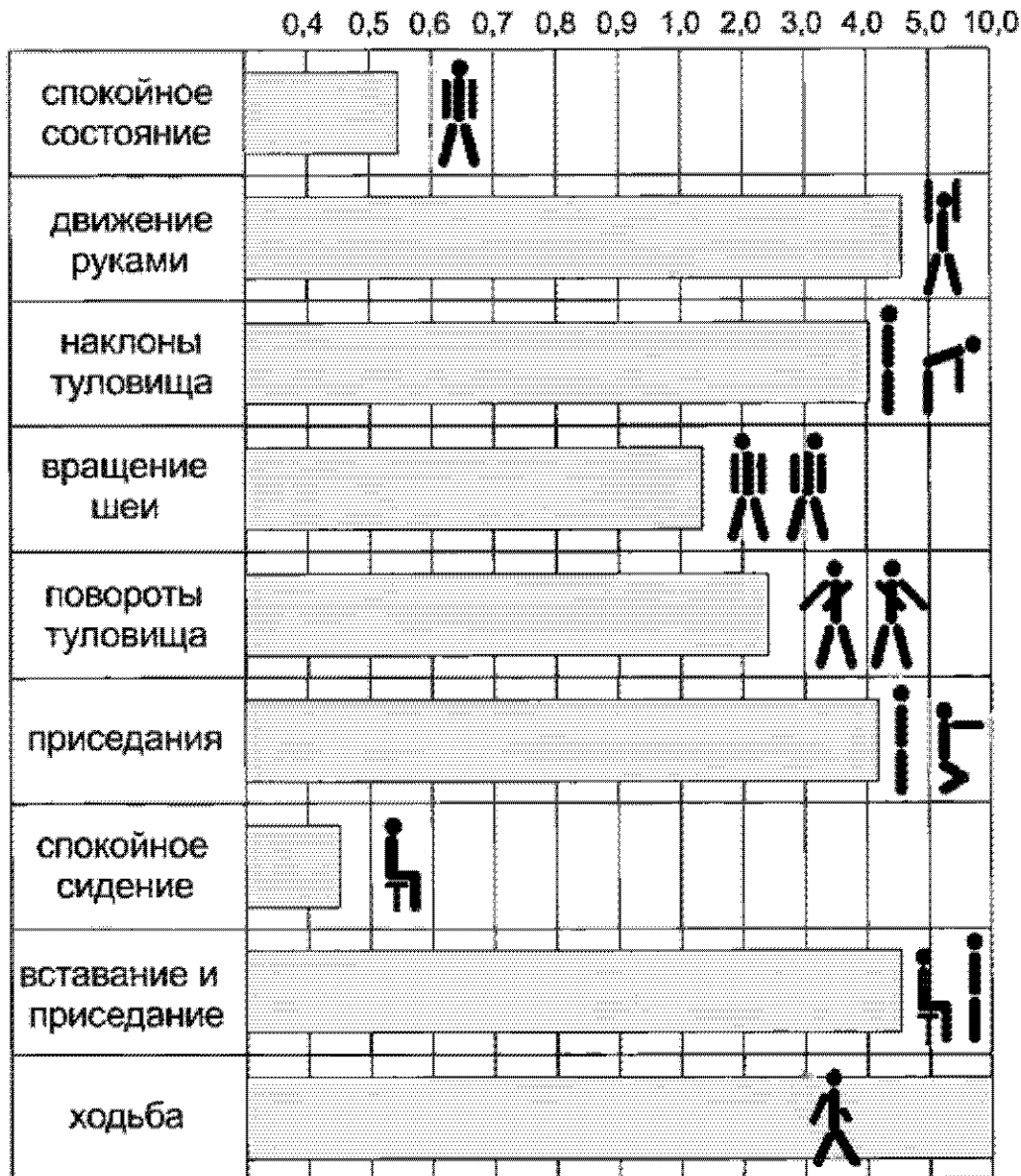


Рис. 12.1. Выделение частиц с размерами 0,3 мкм и более человеком при движении (в миллионах на человека в минуту)

Неслучайно в особо ответственных чистых зонах асептического производства устанавливаются датчики контроля концентрации частиц в воздухе. Они тут же реагируют на нарушение персоналом требований к поведению, гигиене и одежде.

12.7 Чистота и гигиена

Элементарная культура

Чистота и гигиена персонала — это залог успеха работы по GMP. И наоборот, там, где персонал неряшлив, не следит за собой, а администрация смотрит на это сквозь пальцы, ни о каких GMP не может быть и речи.

Правила гигиены элементарны и связаны с общей культурой человека. Персонал, прежде всего, должен:

- мыть руки после туалета;
- не вытирать пальцами нос;
- перед посещением туалета снимать халат;
- не чихать и не кашлять в сторону рабочей зоны, а если возникла потребность, чихнуть в перчатку, которую сразу же следует заменить в установленном для того месте.

Это предельно простые и начальные правила, но они порой становятся буквально камнем преткновения. Не добившись абсолютно-го выполнения правил всеми, двигаться дальше нет смысла.

Каждый, кто работает в чистых помещениях, должен ежедневно принимать дома душ, причем именно душ, а не ванну. Известный английский специалист по обучению технике чистых помещений Тони Уэринг образно говорит, что мыться в ванной — это мыться в супе из собственных загрязнений.

Мыться нужно в проточной воде. Голову и тело после мытья нужно насухо вытирать.

Всегда нужно носить чистое нижнее белье и чистую одежду.

Нужно следить за полостью рта и ежедневно чистить зубы.

В производстве лекарственных средств особую опасность представляют микроорганизмы.

Для их размножения необходимы три условия:

- тепло,
- влага,
- питательная среда.

Многие части тела дают идеальное сочетание этих условий. В первую очередь к ним относятся голова и другие волосяные покровы (борода, усы и пр.), нос, рот, уши, места за ушами, ногти и области вокруг них, скрытые места тела человека. При мытье им нужно уделять особое внимание.

Человек и микроорганизмы

Организм человека населен примерно 500 видами микроорганизмов, которые составляют его нормальную микрофлору. Большинство из них не причиняет вреда, если человек здоров и сами микроорганизмы не выходят за пределы среды обитания.

Микрофлора колонизирует поверхности тела и полости, сообщающиеся с окружающей средой. В норме микроорганизмы отсутствуют в легких, мочевом пузыре и во всех внутренних органах. Мочеполовой тракт колонизирован стафилококками, стрептококками, кандидами и пр.

У взрослого человека количество микроорганизмов составляет 10^{14} единиц. Концентрация микроорганизмов в разных частях тела и выделениях человека резко различается [6] (таблица 12.1).

Таблица 12.1

Выделение микроорганизмов человеком

Часть тела человека	Единица измерения	Количество микроорганизмов
Кожа: - сухая, - увлажненная (межпальцевые пространства, области под мышками, паховые складки)	1 см ²	$10^4 - 10^5$ 10^6
Рот: - слюна, - десневые карманы, (кокки, спирохеты, лактобактерии, простейшие и пр.)	1 мл	$10^8 - 10^9$ 10^{11}
Желудок	1 мл	10^3
Тонкая кишка	1 мл	$10^5 - 10^8$
Толстая кишка (бифидобактерии, кишечные палочки, кокки, спирохеты, клостридии и пр.)	1 г фекалий	10^{12}

В 1 мл слюны содержится 1 миллиард микроорганизмов.

В 1 г выделений из прямой кишки находится 1 триллион микроорганизмов.

Это то, что может попасть в препарат при невыполнении требований к чистоте и гигиене персонала.

Уровень загрязнений в человеке и окружающей среде находится в резком контрасте с требованиями к чистоте продукции:

- в стерильных лекарственных средствах микроорганизмы должны отсутствовать совсем;

- в нестерильной продукции их число жестко ограничено; например, общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов в 1 г препарата для наружного применения должно быть не более 100 [23].

Эти цифры должен знать каждый, кто входит на производство лекарственных средств. Они — лучшая иллюстрация того, как чистота и гигиена персонала (или отсутствие ее) влияют на качество продукции.

Каждый должен понимать, что, не вымыв руки после посещения туалета, на пальцах могут остаться миллиарды бактерий, а на продукт не должно попасть ни одной.

Задача правил гигиены и мер технологии чистоты состоит в создании надежного барьера между источниками загрязнений и продукцией.

Мытье рук

Руками человек работает и руками переносит загрязнения с одного предмета на другой (перекрестные загрязнения). Руки являются источниками загрязнений. В отдельных частях рук (ногти) загрязнения накапливаются.

Руки нужно мыть перед каждым входом в чистое помещение и в любую производственную зону, где могут находиться открытый продукт или элементы первичной упаковки, соприкасающиеся с продуктом.

Существуют различные схемы мытья рук: до переодевания и/или после него, непосредственно перед входом в чистое помещение. В большинстве случаев руки моются до переодевания. Для производства стерильных лекарственных средств это является правилом. Иначе на стерильную одежду могут попасть влага и загрязнения.

Схема мытья рук:

- 1) Снять кольца и другие украшения.
 - 2) Увлажнить поверхность рук перед нанесением мыла.
 - 3) Нанести мыло (бактерицидный раствор) на всю поверхность кожи рук. Рекомендуется использовать жидкое мыло с дозаторами, не образующими капель. Твердое мыло оставляет влажные следы и потеки на поверхности полки (сетки), предназначенной для мыла.
 - 4) Обработать поверхность рук массирующими движениями, уделяя особое внимание ногтям, прилегающим к ногтям зонам, местам между пальцами, а также участкам кожи, которые находились под кольцами. Могут использоваться щетки с пластмассовой основой без щетины. При пользовании щетками следует проявлять осторожность, не допуская повреждения кожи, особенно на кончиках пальцев.
 - 5) Прополоскать руки под проточной водой до полного удаления мыла и загрязнений.
 - 6) Высушить руки под феном (сушилкой для рук), либо воспользоваться одноразовым полотенцем с низким отделением ворса. В ответственных случаях могут использоваться фены с HEPA фильтрами.
- Нельзя вытирать руки обычными полотенцами общего пользования. Если применяются рулонные полотенца, то вытирать руки можно только их чистой частью, к которой никто не прикасался. Для этого полотенце должно быть продернуто вниз предыдущим пользователем.
- 7) Дальнейшие действия (переодевание, вход в чистые помещения) следует выполнять только с сухими руками.

Для производства стерильных лекарственных средств существуют дополнительные правила:

- руки моются до локтя,
- руки обрабатываются дезинфицирующим средством; после его нанесения следует выдержать паузу;
- во время этой паузы кисти рук должны находиться выше локтей так, чтобы на критические поверхности (пальцы, ладони) жидкость не стекала.

Порядок мытья рук должен быть регламентирован инструкцией.

Прием пищи

В производственных зонах и зонах контроля качества прием пищи не допускается.

Наилучшее решение проблемы питания — это организация столовой или пункта приема пищи в отдельном от производства здании или в пристройке.

В любом случае пункт приема пищи нужно держать в чистоте, своевременно и полностью убирать отходы, нигде не оставлять продукты в открытом виде или остатки пищи. Уборку и дезинфекцию в пунктах приема пищи следует проводить ежедневно.

Нарушение этих правил обходится дорого: заводятся насекомые, которые пробираются куда угодно. Тараканы в чистом помещении — плата за пренебрежение этими элементарными правилами.

Косметика

Косметические средства (губная помада, пудра, румяна, тушь, лак для ногтей, кремы и пр.) — источники загрязнений. Многие из них являются хорошей питательной средой для микроорганизмов.

Перед входом в чистые помещения косметика должна быть снята. Это досадно и непривычно, но это обязательно. Психологические проблемы, связанные с этим правилом, нужно преодолеть и не допускать послаблений.

Возможность снятия косметики должна быть предусмотрена организационно.

12.8 Технологическая одежда

Требования к одежде

Одежда любого сотрудника должна быть чистой и опрятной.

К одежде для чистых помещений, особенно для производств стерильных лекарственных средств, предъявляются специальные требования (ГОСТ Р 52249 - GMP EC, приложение I):

п. 43 К одежде, предназначенной для зон различных типов, предъявляются следующие требования:

- Зона D: головной убор должен закрывать волосы. Борода (при ее наличии) также должна быть закрыта специальной маской. Следует носить защитный костюм общего назначения, соответствующую обувь или бахилы, надеваемые поверх обуви. Должны быть приняты меры для предотвращения проникания любого загрязнения в чистую зону извне.

- Зона C: головной убор должен закрывать волосы. Борода и усы (при их наличии) также должны быть закрыты. Следует носить костюм (комбинезон или куртка-брюки), плотно облегающий запястья, с воротником-стойкой и соответствующую обувь или бахилы. Одежда и обувь не должны выделять волокон или частиц.

- Зоны A и B: головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии). Края головного убора должны быть убраны под воротник костюма. Следует носить маску, чтобы предотвратить распространение капель, стерильные, неопудренные резиновые или полимерные перчатки и стерильные (или дезинфицированные) бахилы. Нижняя часть штанин должна быть заправлена внутрь бахил, а рукава одежды — в перчатки. Защитная одежда не должна выделять волокон или частиц и должна удерживать частицы, отделяющиеся от тела.

п. 44 Наружная одежда не должна попадать в комнаты для переодевания, ведущие в зоны B и C. Каждый работник в зонах A и B должен быть обеспечен чистой стерильной одеждой (стерилизованной или прошедшей необходимую обработку) на каждую смену. Во время работы перчатки следует регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки следует менять, по крайней мере, каждую смену.

Подготовка одежды

Следует предусмотреть порядок обработки одежды (стирки, дезинфекции, стерилизации). Это может быть сделано двумя путями:

- организацией собственной прачечной (участка подготовки одежды) или

- заключением договора со сторонней организацией на предоставление этого вида услуг.

В обоих случаях прачечная должна соответствовать своему назначению. Если предусмотрена обработка одежды для чистых помещений, то в прачечной должны быть помещения и зоны требуемого класса чистоты, а технология работ, состав оборудования и планировочные решения должны обеспечивать выполнение всех условий.

Создание прачечной должно предусматриваться проектом развития предприятия, либо следует разрабатывать отдельный небольшой проект. Типичными недостатками таких проектов является ненужное усложнение и удорожание, либо отсутствие в них отдельных важных элементов.

Если обработка одежды организуется по договору, то нужно убедиться, что исполнитель обладает требуемой прачечной, как по ее уровню, так и мощности.

Это должен проверить инспектор (аудитор), оценивающий работу предприятия.

Бывает, что договор на стирку и дезинфекцию (стерилизацию) заключается фиктивно. Договор есть, но движения одежды для обработки нет, либо оно происходит в значительно меньшем объеме, чем нужно. Это легко увидеть, проверив фактическую оплату услуг сторонней организации и движение одежды в соответствии с необходимым объемом работ.

В настоящее время на предприятиях России, как правило, создаются свои прачечные или минипрачечные, занимающие для малых производств буквально десятков-другой квадратных метров площади.

На западе предприятия прибегают преимущественно к услугам отдельных специализированных прачечных для чистых помещений. Многие из них не только выполняют обработку одежды, но и предоставляют ее пользователю напрокат, беря на себя весь цикл обеспечения одеждой.

12.9 Состояние здоровья

Лица, работающие на производстве лекарственных средств, должны быть здоровы.

Согласно ГОСТ Р 52249—2009 (п. 2.14) все принимаемые на работу лица должны проходить медицинский осмотр. На предприятии должны быть инструкции с перечнем показателей состояния здоровья, которые могут оказать влияние на качество продукции. В случаях, связанных с производственной необходимостью или состоянием здоровья, сотрудники должны проходить повторный медицинский осмотр.

Лица с инфекционными заболеваниями и повреждениями на открытых участках тела не допускаются к производству лекарственных средств. Полость рта должна быть санирована.

Особые требования предъявляются к состоянию здоровья лиц, работающих в *чистых помещениях*. Кашель, чихание, выделения из носа и глаз резко влияют на уровень чистоты. Кожа должна быть здоровой. Лица с герпесом и фурункулами, страдающие себореей (перхотью) и аналогичными заболеваниями к работе в чистых помещениях не допускаются. Более подробные требования к здоровью даны в книге «Чистые помещения» [12].

Глава 13

ОБУЧЕНИЕ ПЕРСОНАЛА

Как и на любом предприятии, персонал, занятый в производстве лекарственных средств, должен иметь необходимую профессиональную подготовку. Но правила GMP предъявляют специальные требования, связанные с *особенностями производства лекарственных средств*, рассматривая его как *исключительно ответственный* род деятельности.

При организации обучения возникает несколько вопросов:

- кого учить,
- чему учить,
- где учить,
- кто может или должен учить,
- как учить,
- с помощью чего учить.

13.1 Кого и чему нужно учить?

Учить нужно всех: руководителей, специалистов и рабочих, причем не только теоретически, но и на практике, изучая опыт других предприятий.

Исходя из этого, нужно строить программу обучения.

Обучение руководителей предприятий

Многие директора думают, что они все знают. Кое-кто верит, что он — истина в последней инстанции. Это трудная категория. Директору редко кто может указать на пробелы в знаниях, а то и на безграмотность.

Но именно директор принимает решения и определяет судьбу предприятия. Каждый директор имеет собственное представление о том, как развивать производство и что такое GMP. Представление это у многих разное и зачастую искаженное.

Оно имеет под собой основу. В стране, где процветает фальсификация, где много разговоров и заявлений, но мало дела, где правила производства лекарственных средств носят необязательный характер (на начало 2012 г.), а имеющийся рекомендательный документ по GMP — ГОСТ Р 52249 был принят после многолетних боев, многие верят, что работы в условиях хаоса на их век хватит.

Если руководитель имеет такую точку зрения, дальнейший разговор можно не вести. Разговор имеет смысл там, где руководитель понимает, что хаос и фальсификация — дело ненормальное и их нужно преодолеть, что работать следует только цивилизованно, а значит по передовым нормам.

Опыт говорит, что мерилом перспективности предприятия является его *ориентация на расширение производства, на приоритет качества и выход на зарубежные рынки*. Это подтверждается мировой практикой.

Для повышения квалификации руководителей предприятий может быть предложена следующая программа:

ПРОГРАММА
повышения квалификации руководителей высшего звена
(пример)

№	Тема	Кол-во часов
1	Современный рынок лекарственных средств. Состояние и перспективы	1-2
2	Правила GMP Другие нормативные документы. Фармакопея	1-2
3	Системы обеспечения качества. Различие между правилами GMP и стандартами серии ИСО 9000. Организационно-технологическая документация.	1-2
4	Подготовка производства. Проектирование, новое строительство и реконструкция (перепланировка). Правильная технология — основа производства по GMP.	1-2
5	Чистые помещения: - область применения; - основные требования; - проектирование, монтаж и эксплуатация.	1-2
6	Аттестация (испытания) процессов и оборудования	1-2
7	Аудит и инспектирование производств за рубежом	1-2
8	Обмен мнениями	1-2
	Всего	8-16

Это полезно и необходимо не только руководителям. Это нужно собственникам и инвесторам. Им нужно знать основы современных требований и методы их реализации, иметь представление о возможных трудностях и неожиданностях.

Программа может быть разбита на несколько дней, поскольку информации в концентрированной форме много. Главное — слушатели не должны пропускать занятий, как бы это ни было трудно.

Бывают курьезы.

Пример

На одной из конференций директор новой небольшой фирмы (банковский работник в прошлом) бойко докладывал, что «железки — это ерунда, главное — уметь продвинуть продукцию на рынке, а все эти GMP — ненужная дань, которую предприятия должны платить».

Он показал фотографию своего производства: у оператора, работающего с ламинарным шкафом, сантиметров на двадцать выглядывали рукава шерстяного свитера. Комментарии, как говорится, излишни. Это производство может существовать только благодаря тому, что в стране отсутствует инспекция по GMP.

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

Большинство руководителей думают, что главное — продать продукцию на внутреннем рынке. В стране, где нет обязательных правил GMP, заниматься ими серьезно не стоит.

Но жизнь меняется. Сегодня в России можно продать что угодно. Завтра — будет нельзя. Спрос за рубежом на продукцию предприятия всегда был показателем его работы. Предприятие, не стремящееся выйти на зарубежный рынок, бесперспективно.

Пример

В прошлом для производств лекарственных средств в одной из азиатских стран были характерны:

- низкий уровень,
- полное пренебрежение международными правилами.

Страна, действительно, без зазрения совести копировала чужие разработки, никому не платила за патенты. За это ей грозили:

— Это нехорошо, мы Вас накажем — не пустим на свои, цивилизованные рынки.

Ответ звучал примерно так:

— И не надо. Мы проживем и без Ваших рынков.

Она вовсе, в массовом масштабе, производила незаконно скопированные лекарственные средства. И продавала у себя и в странах третьего мира, где никто не спрашивал о патентах и сертификатах. Запад с этим ничего поделать не мог. Не мог до той поры, пока предприниматели не перешли на следующую стадию развития, не поняли, что им выгодно продавать продукцию на запад, в том числе в Америку.

Подготовка руководителей среднего звена и специалистов

Эти работники должны иметь общие, но достаточно широкие знания по GMP, и детальные, глубокие знания по профилю своей деятельности.

Их подготовку целесообразно организовать по двухуровневой системе.

Первый уровень — общий курс

Единый общий курс нужно пройти всем, поскольку основные вопросы организации производства, работы контрольных лабораторий, особенности систем вентиляции и кондиционирования и т. д. интересны всем.

Мы в течение 20 лет проводим это обучение как в Москве, так и с выездом на предприятия. Двух-трехдневный семинар на предприятии с обязательным отрывом от производства руководителей и специалистов дает полноту охвата и на этой основе позволяет построить или развить собственную систему обучения.

ПРОГРАММА

общего курса подготовки по GMP для руководителей и специалистов (пример)

	Тема	Кол-во часов
Первый день	Современный рынок лекарственных средств. Новые технологии производства и упаковки. Тенденции развития. Правила GMP. История, состояние, перспективы.	2 ч
	Система нормативных документов по производству лекарственных средств. ГОСТ Р 52249 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (GMP EC). Организация производства лекарственных средств в соответствии с требованиями GMP. Структура правил GMP. Международные организации.	2 ч
	Система обеспечения качества. Различие между GMP и стандартами ИСО 9000. ГОСТ Р 52537 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования» Анализ рисков. Документация в соответствии с требованиями GMP. Информация о предприятии. Спецификации, регламенты, инструкции, протоколы серий. Типовые формы и примеры заполнения. ГОСТ Р 52550 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация».	2 ч
	Чистые помещения. Основные понятия Комплекс стандартов ГОСТ Р ИСО 14644. Классификация чистых помещений. Требования к чистым помещениям при производстве лекарственных средств.	2 ч

Второй день	Принципы построения чистых помещений. Системы вентиляции и кондиционирования. Фильтры очистки воздуха. Изолирующие системы. Поведение персонала в чистых помещениях.	2 ч
	Подготовка производства лекарственных средств. Проектирование производств. Новое строительство. Реконструкция. Перепланировка. Принципиальные решения (концепция) проекта. Состав и этапы разработки проекта. Технологический раздел – основа проекта. Потоки персонала, материалов, готовой продукции.	2 ч
	Особенности производств нестерильных форм. ГОСТ Р 52896 «Производство лекарственных средств. Технологическое оборудование для производства твердых лекарственных форм. Общие требования». Особенности производств стерильных форм.	2 ч
	Подготовка персонала. Одежда. Порядок переодевания. Прачечные.	2 ч
Третий день	Подготовка воды. Контрольные лаборатории.	2 ч
	Требования к персоналу. Обучение персонала. Эксплуатация чистых помещений. Уборка и дезинфекция чистых помещений.	2 ч
	Аттестация (испытания) процессов и оборудования. Инспектирование, аудит и сертификация производств лекарственных средств Типичные замечания. Аудит и инспектирование производств в России и за рубежом	2 ч
	Аттестация чистых помещений. Контроль параметров чистых помещений. Счетчики частиц в воздухе и жидкостях.	2 ч
	Обмен мнениями. Контрольные вопросы.	

Второй уровень – специализация

Помимо общего курса целесообразно повышать квалификацию в соответствии со своим профилем деятельности. За рубежом сложилась система проведения семинаров по темам:

- проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию производств;
- производство стерильных лекарственных средств;
- производство твердых форм;
- системы вентиляции и кондиционирования воздуха;
- подготовка воды,
- аттестация (испытания) процессов и оборудования,

- работа контрольных лабораторий;
- аттестация аналитических методов;
- ведение документации в электронной форме и многое другое.

Подготовка непосредственных исполнителей

Операторы, аппаратчики, работники контрольных лабораторий, персонал, занятый техническим обслуживанием и ремонтом, работники вспомогательных служб — все они должны знать свою профессию, уметь выполнять свою работу, знать и выполнять требования GMP.

В связи с этим подготовка непосредственных исполнителей должна проводиться в следующих направлениях:

- обучение работе на своем рабочем месте;
- подготовка по общим требованиям GMP и технологии чистоты;
- обучение и, если требуется, тренировка по выполнению конкретных действий, связанных с требованиями GMP (переодевание для работы в чистом помещении, мытье рук, уборка помещений и оборудования и пр.).

Лучший преподаватель для рабочего — его руководитель или другой специалист предприятия, знающий производство, умеющий объяснить и контролировать исполнение.

Необходим непосредственный и регулярный контакт обучающегося с руководителями и специалистами, на практике знающими предмет обучения. Лучший метод — небольшие группы внутри цеха по отдельным вопросам.

Молодые специалисты

Отечественная учебная база не может дать требуемого уровня подготовки.

Могут рассматриваться три пути подготовки отечественных специалистов:

- организация обучения здесь, в России с приглашением зарубежных преподавателей (консультантов) и ознакомительными поездками за рубеж;
- подготовка специалистов за рубежом с последующей стажировкой (работой) на ведущих зарубежных фирмах;
- подготовка на новых российских предприятиях, построенных в соответствии с GMP.

Первый путь — тупиковый.

Причины:

- толковых специалистов за рубежом не так много; они все имеют хорошую постоянную работу, за ними «охотятся» работодатели;

- в Россию и другие страны (не западные) едут разного рода консультанты, которые сами часто имеют слабую подготовку и недостаточный опыт работы;

- обучение специалистов на базе действующих предприятий не только бесполезно, но и вредно; на отсталом предприятии при любом количестве консультантов и любой их квалификации научить ничему хорошему нельзя.

Этот тупиковый путь уже прошли некоторые наши коллеги из ближнего зарубежья.

Второй путь состоит в следующем:

- отбор способных студентов фармацевтических и химико-технологических институтов;

- обучение их английскому языку до окончания института;

- сразу же после окончания института направление их на после-вузовское образование в Европу или США на один-два года;

- после окончания обучения в Европе или США – работа в течение одного-двух лет на зарубежной фирме, лицензированной ЕС или FDA США.

Третий путь означает работу сразу на отечественном предприятии, отвечающем требованиям GMP, под руководством специалистов, прошедших производственную школу за рубежом. Важно, чтобы это предприятие действительно работало по GMP, без упушений и послаблений.

Второй и третий пути – реальная возможность в исторически короткий срок укомплектовать наши предприятия (и надзорные органы) специалистами с современной подготовкой.

За время обучения специалист должен освоить весь комплекс документации, относящийся к организации и технологии производства, приобрести практический опыт и быть готовым к переносу этого опыта в Россию.

Молодой специалист ни одного дня не должен работать на старом предприятии!

Это – критическое условие!

Опыт показывает, что лучший персонал – это персонал без прошлого отрицательного опыта работы. Это персонал, который обучили, как надо работать, и дали схему, организацию работы, снабдив производство отработанной системой документов.

Не так важно учить работать «по GMP», как не иметь опыта работы «не по GMP».

Это – хорошее, но идеальное условие, далеко не всегда выполнимое. На практике мы имеем дело с теми людьми, которые есть реально. С учетом этого и нужно строить обучение и подбор кадров.

13.2 Где учить?

Обучение может быть организовано:

- централизованно в центре обучения в Москве или другом городе;
- на самом предприятии;
- за рубежом.

Централизованное обучение

В стране действует несколько организаций, предлагающих обучение по GMP. АСИНКОМ ведет эту работу примерно 20 лет. За это время накоплен определенный опыт. На семинарах в Москве прошли подготовку более 1200 специалистов.

Программы обучения приведены в разделе 13.1. Возможно специализированное обучение, например, по проектированию, строительству и вводу в эксплуатацию производств, работе контрольных лабораторий и пр.

На такие занятия целесообразно направлять руководителей и специалистов, которые занимают ключевые позиции и сами должны проводить обучение у себя на предприятиях.

Организация обучения на предприятии

Централизованное обучение является ограниченным по своей сути и не может охватить всех работников предприятия.

Но правилам работы по GMP следует учить всех, причем должно быть организовано как первоначальное, так и повторно-периодическое обучение.

С этой целью на предприятии следует организовать *систему обучения персонала*.

В зависимости от размеров предприятия и специфики его деятельности это может быть специальный отдел, выделенный сотрудник или специалист по GMP, выполняющий эту функцию в числе прочих обязанностей.

Прежде всего, нужно создать систему обучения организационно:

- определить, кто, когда и где проходит обучение в сторонних организациях, убедиться, что качество обучения и темы занятий в этих организациях соответствуют задачам работы по GMP;
- определить порядок обучения внутри предприятия как с привлечением сторонних специалистов, так и собственными силами;
- разработать программы обучения всех категорий сотрудников;
- определить состав преподавателей для проведения обучения на самом предприятии, включая приглашенных специалистов;
- подготовить технические средства обучения и помещение;
- подготовить методические пособия и материалы, выдаваемые слушателям;

- составить и утвердить график обучения всех категорий сотрудников;
- организовать систему учета прохождения обучения и проверки эффективности обучения.

Обучение за рубежом

Полезной формой обучения является организация целевых поездок за рубеж. Целевых, потому что бессмысленно ехать куда-то, чтобы услышать материал, который можно получить здесь, в России.

Недостатком многих поездок является то, что иностранные преподаватели почти все время затрачивают на изложение давно известных истин и перегружают материал второстепенной или вообще не относящейся к делу информацией. Трудно сказать, чем это вызвано: собственным ограниченным уровнем лектора или недооценкой слушателей. Во время таких поездок наши специалисты не раз ставили в тупик преподавателей и консультантов прямыми вопросами (по теме обсуждения).

Это нужно понимать и четко оговаривать программу обучения.

Прописные истины нужно исключить, а основное внимание уделить практическому ознакомлению с зарубежным опытом. Там есть, что посмотреть, и есть, что перенять. Можно сравнить собственный уровень с зарубежным и увидеть отличия.

Важно **практически** ознакомиться с предприятиями, более глубоко понять специальные вопросы, например, порядок проведения инспекций и аудитов, ведения документации, испытаний стерилизаторов, систем подготовки воды и др.

Полезно и необходимо посещать специализированные семинары, например, по аналитическим методам, работе контрольных лабораторий, испытаниям различного оборудования, методам очистки и т. д. Условием для этого является знание английского языка. Сейчас без этого не обойтись. Специалисты должны владеть английским.

13.3 Кто может и должен учить?

Есть шуточная поговорка: *«Тот, кто ничего не умеет, учит других; кто не умеет учить, учит, как надо учить».*

Увы, эта шутка порой отражает действительность. Прежде чем идти куда-то учиться или кого-то приглашать, надо поинтересоваться, а что это за учитель, и каков у него опыт работы.

Предприятия, которые работают над внедрением правил GMP, расширяют свою сферу деятельности и осваивают новые производства, нуждаются в консультациях. Консультирование распространено везде, развивается оно и у нас.

Хороший консультант — это, как правило, бывший инспектор GMP, руководитель службы качества известной фирмы, или другой специалист, имеющий личный многолетний практический опыт работы в области, в которой он взялся консультировать. Такие люди в зрелом возрасте организуют свои консультационные фирмы. Им можно верить.

К сожалению, у нас сплошь и рядом за дело консультирования и преподавания берется любой. Особенно активны оказавшиеся не у дел научные сотрудники — представители теоретических и абстрактных направлений. Их объединяет умение самоуверенно и безапелляционно рассуждать, порой красиво, о предметах, в которых они ничего не смыслят.

Нужно различать красноречие и краснобайство.

Кое-кто способен бесконечно говорить на любую тему и ни о чем. Есть хорошая поговорка: *«Когда нечего сказать, много говорят»*.

Такие занятия бесполезны. Кроме формального проведения занятий (чтобы показать документ инспектору) они не несут полезной нагрузки. Более того, они могут дезориентировать слушателей. Опасность состоит в том, что эти люди дают свое понимание проблемы. А это понимание ничего общего с реальностью не имеет.

Они уверены, что могут «с общих позиций», не зная частных, судить обо всем. Спорить с ними бесполезно. Они уже знают все. И уверены, что общество их должно содержать. На деле это шарлатаны, спекулирующие на неосведомленности людей, которые им верят.

Категорические и наукообразные рассуждения действуют порой гипнотически.

Есть производственники, которые еще верят во всемогущество «науки», верят, что есть «золотой ключик» к решению их задач.

Организация любого дела всегда на виду. Производство лекарственных средств — не исключение. Казалось бы, толковые руководства и книги по организации производства должны были появиться давно. Но их нет.

Почему так трудно написать об этом, почему стандарты типа ИСО 9000 на тему «управления» качеством унылы и безлики?

Потому, что толково изложить тему может только тот, кто владеет ею практически. Чтобы учить других выполнять какую-либо работу, нужно самому уметь ее делать, а не только пару раз посмотреть, как работает кто-то. Для того, чтобы судить об организации и управлении производством нужно иметь личный опыт работы на производстве и опыт руководства коллективами людей.

В том и состоит разница между техническими документами на изделие, скажем, гайку или таблетпресс, и документами на организацию производства, что о технических изделиях пишут только люди, знающие их. Идеолог, оперирующий общими философскими категориями или законами физики, будет тут же осмеян за некомпетентность.

тентность. Поэтому такой идеолог избегает конкретных вопросов, процессов и оборудования.

В организации и управлении дело сложнее. Тому, кто занят управлением, не до написания руководств и подготовки лекций. Он занят по горло своим делом. Ему не до обобщений. И этот разрыв очень часто заполняется некомпетентными людьми.

В науке есть две категории людей:

- те, кто прошли хорошую практическую школу и строят свою работу, зная практику и исходя из ее потребностей;

- те, чей жизненный путь прошел по схеме: *детский сад — аспирантура — докторантура — должность*, позволяющая издавать нормы и учить других; в производство эти люди ничего, кроме путаницы принести не могут.

Некоторое время у нас в массовом масштабе проводили обучение приезжие из Восточной Европы. Среди них были толковые люди, знающие свое дело. Но многие просто повторяли с чужих слов какой-то материал, не понимая его сути, и жонглировали ненужными формулами. Именно эти лица принесли ложное понимание GMP и путаницу, затруднили реальную работу.

В этой связи вспоминаются два персонажа из романа В. Пикуля «Слово и дело»: отец и сын — немцы из Кенигсберга. Эпизод относится к послепетровской эпохе, царствованию Анны Иоанновны. Эти два человека хорошо умели клеить конверты. И решили, что в Россию нужно нести культуру, цивилизацию: москвиты сами клеить конверты никак не умеют, а без этого никакой цивилизации быть не может.

Похоже, что эта болезнь с обучением GMP проходит, по крайней мере, есть признаки понимания реального положения дел.

Нам, наконец, нужно научиться уважать себя и помнить, что мы — страна, первой вышедшая в космос и страна высокой технической культуры в недалеком прошлом, страна-поставщик кадров высшей квалификации на весь мир. То, во что ее превратили сейчас, должно быть временным явлением, которое нам всем нужно преодолеть.

Подводя итоги, можно сказать, что в преподавании организации производства есть две крайности:

- за него берутся безграмотные и самоуверенные люди, готовые судить и говорить о чем угодно, не зная и малой толики дела;

- есть квалифицированные, но стеснительные люди, некоторых из них приводит в ужас сама мысль о публичном выступлении.

Первый тип абсолютно непригоден.

Во втором случае человеку нужно понять, что волнение перед выступлением — естественное и положительное явление, которое говорит о том, что он дорожит своей репутацией и опасается неудачи. Да, трудно преодолеть страх перед большой и незнакомой аудиторией.

Но в своем коллективе, у себя на предприятии можно и нужно выступать. Нужно помнить, что для подчиненного лучший преподаватель — это его руководитель или специалист, знающий данное производство. Общение с таким преподавателем — не только повышение квалификации работников. Это и обратная связь, которая позволяет руководителю или специалисту лучше понять производство, например, понять как воспринимается документация теми, для кого она написана и, возможно, принять меры по улучшению организации дела.

Волнение перед выступлением, в разумных пределах, — естественная и полезная реакция. Оно говорит о том, что человек неравнодушен к делу, концентрирует внимание на выступлении и создает оттенок эмоциональности.

Равнодушный лектор мало кому интересен.

Главным требованием к преподавателю является *компетентность*.

Почти каждый может изложить другим своим языком то, что он знает. Но преподавание, как и другие виды деятельности, имеет свою технологию.

Большинство практических работников никогда в жизни не занимались преподаванием. Им никто не объяснял, как нужно обучать других. А в этом деле есть свои правила.

Попробуем в них разобраться.

13.4 Техника выступления и культура речи

Есть несколько универсальных советов по поводу техники устной речи:

1. Избегать скороговорок

Человек — не компьютер, он не может воспринимать информацию мгновенно. Скорость восприятия информации зависит от ее насыщенности и подготовленности аудитории. В любом случае слушателям нужно время, чтобы усвоить то, что говорит преподаватель.

Для восприятия информации важен *темп изложения*.

Можно провести аналогию между восприятием материала во время лекции и обучением понимать иностранную речь, произносимую носителем этого иностранного языка. Если обучающийся даже выучил все слова и знает грамматику, то поначалу он не поймет быструю иностранную речь: требуется некоторое время, чтобы память сопоставила произнесенное другим лицом слово с образом этого слова, сложившимся в голове у обучающегося. Если речь медленная и делаются паузы, то обучающийся успеет «распознать» слово. Если речь быстрая, то на непонятое слово будет наслаиваться другое, на него третье и т. д. В результате будет знакомая каждому доса-

да, переходящая порой в уверенность, что освоить устную иностранную речь никогда не удастся.

То же происходит и с обучением. Переходить к дальнейшему материалу, если слушатели не поняли предыдущий, бессмысленно.

При использовании наглядного материала нужно дать слушателям время ознакомиться с ним, сделав паузу в выступлении.

2. Не бубнить и не мямлить

Такой лектор ничего, кроме скуки не вызывает. Полезно делать паузы и акценты, менять темп речи, использовать молчание для подчеркивания и осмысливания наиболее важных мест. Монотонное выступление действует как снотворное.

3. Говорить своими словами

Нужно говорить просто и своими словами, а не заучивать письменный текст. Одна и та же мысль, выражаемая устно и письменно, будет на бумаге выглядеть совсем иначе. Если читать аудитории даже хороший письменный текст, предназначенный для зрительного чтения, а не озвучивания, то он будет на слух скучен и непонятен. И, наоборот, яркая устная речь, тем более с элементами экспромта, может выглядеть странно при ее буквальном письменном изложении.

Один деятель из высшего российского руководства 90-х годов, славившийся своими перлами, как-то произнес: *«лучше водки хуже нет»*. Слушатели его прекрасно поняли и запомнили, а в письменном изложении, в отрыве от контекста эти слова — бессмыслица.

Конечно, советовать говорить своими словами легко. Чтобы следовать этому совету, нужно знать предмет. Мы опять приходим к тому, что без знания предмета или знания практических вещей только с чужих слов, к аудитории лучше не выходить.

В свое время нам пришлось отказаться от услуг одной сотрудницы научного института. При подготовке к лекции она заучивала по минутам разделы текста GMP и зачитывала их на лекции по памяти. Слушатели ради развлечения сверяли ее выступление с текстом GMP и даже спорили, сколько раз она от него отклонилась.

Такой стиль лекции бесполезен в принципе. Письменный текст можно прочесть и без преподавателя. Устная речь для того и нужна, чтобы лектор своими словами изложил предмет так, как он это понимает. Живая речь всегда понятнее и ближе речи формальной.

Это хорошо понимал Петр I, который сам простыми и доходчивыми словами умел объяснить любой предмет. Он требовал от своих подчиненных выступлений по памяти, в свободной форме. В 1720 г. он издал Указ № 740, который гласил: *«Господам сенаторам речь в присутствии схода держать не по писаному, а токмо словами, дабы дурь каждого всем видна была»*.

Умный был царь.

4. Выступать корректно

Говорить нужно простым языком, но не допускать жаргона, фамильярности и раздражения. Стилль речи должен помочь установить контакт с аудиторией на основе взаимного уважения и доверия.

Нужно следить за своими манерами и поведением, избегать чрезмерной жестикуляции. Помните, что Вы - на виду.

Некоторые лекторы слишком буквально понимают советы по использованию мимики и жестов, превращая свое выступление в театр. Это рискованное занятие, поскольку театральность отвлекает от спокойного восприятия материала и переключает внимание с сути дела на игру актера.

Излишняя образность и иллюстрация примерами, далекими от темы, скорее запутывают слушателя, чем разъясняют предмет. Лучше использовать примеры из близкой практики.

5. Преемственность занятий и повторы

Если преподаватель проводит цикл взаимосвязанных занятий и одна тема рассматривается в разные дни, то полезно следующее занятие начать с краткого обзора предыдущего материала, делая плавный переход к новой теме.

Следует возвращаться к трудным и важным вопросам, освещая их с разных точек зрения. Перед началом занятия рекомендуется выдавать конспект или основное содержание изучаемого материала.

После завершения занятий полезно выполнить проверку знаний с помощью контрольных вопросов, содержащих несколько вариантов ответов по каждой теме. Об этом следует слушателей предупредить заранее, подчеркнув, что ответы на вопросы будут храниться в отделе обучения как свидетельство прохождения обучения с оценкой качества усвоения материала слушателем. Это повысит ответственность обучающихся.

6. Дозирование информации

Распространенной ошибкой преподавания является стремление дать слушателям как можно больше информации. Объем и глубина информации зависят от подготовки слушателей. Бывает, что в одной аудитории собираются люди с совершенно разной подготовкой: от новичков до опытных работников, которых направили на обучение, потому что подошел срок переаттестации.

Если это известно заблаговременно, то ориентироваться нужно на новичков, отдельно подчеркивая, какие изменения произошли в нормативных документах за последнее время и что появилось нового. Полезно организовать обмен мнениями, предложив слушателю из числа опытных работников поделиться примерами из своей практики.

Важно соблюдать соотношение между главными вопросами и деталями.

Есть поговорка: «за деревьями не видно леса». Это очень меткая поговорка, имеющая прямое отношение к управлению и организации производства, созданию технических систем и т. д.

Очень многие преподаватели, авторы книг и научных работ уделяют все внимание деталям, средствам решения какой-либо задачи, не давая себе труда понять саму задачу, оценить эффективность и вообще полезность предлагаемого им материала.

7. Говорить убедительно

Прежде всего, нужно говорить о правильных и ненадуманых предметах. Выступающий сам должен верить в то, о чем он говорит, и сам должен понимать предмет. То, что не обосновано в своем корне и чего не понимает сам лектор, обречено на провал в среде практиков.

Решение не поставленной или неправильно поставленной задачи — предмет многих работ.

В свое время автор, будучи аспирантом по специальности «Автоматическое управление и регулирование», слушал лекции по алгебре логики, линейной алгебре, теории игр и пр. Каждый из лекторов говорил, что с помощью этих методов можно решить многие задачи. На вопрос: давайте рассмотрим конкретную практическую задачу, применим этот метод и оценим, что он дал полезного, ни один преподаватель ответить не мог. В лучшем случае предлагались модели производственных задач (затраты-выпуск, планирование запасов и пр.) на основании допущений, удобных для теории, но абсолютно не совместимых с практикой, а потому бесполезных.

Поставить правильно задачу и понять ее, оценив средства решения — начало любой работы.

Одного описания метода мало. Нужно дать конкретный пример, из которого суть метода была бы ясна, и который подтвердил бы его полезность для данного случая.

8. Зрительный контакт с аудиторией

Нужно смотреть на аудиторию и видеть, чем она занимается. Многие лекторы знают приятные минуты, когда аудитория замолкает и ловит каждое его слово. Повышенный интерес слушателей к какому либо предмету может подсказать, что его нужно изложить подробнее, может быть сделать паузу и организовать обмен мнениями.

Лектор не должен говорить сам для себя или углубляться в неинтересные детали.

9. Сила и тональность голоса

Нужно говорить достаточно громко, внятно и четко. Ни в коем случае нельзя пытаться перекричать аудиторию.

10. Мобильные телефоны

Перед началом занятий все мобильные телефоны должны быть выключены, независимо от ранга слушателей. В аудитории есть только две категории людей: слушатели, которые все равны на время занятий, и преподаватель.

Бывают лица низкой культуры, не уважающие окружающих и разговаривающие по телефону во время занятий. Преподавателю следует остановить свое выступление и не продолжать его, пока нарушитель не прекратит разговор и не объяснит, зачем он это делает и почему не уважает других.

Преподаватель должен обеспечить нормальные условия для проведения занятий.

Это — неукоснительное правило.

11. Шум в аудитории

Если в аудитории шум, не следует повышать голос. Это лишь приводит к усилению шума и цепной реакции: на повышение голоса лектора аудитория отвечает повышенным шумом и т.д.

Лучше остановиться, сделать паузу и понять причину разговоров. Их может быть несколько:

а) Аудитория устала

Даже лучшим лекторам трудно удерживать внимание аудитории на одном предмете в течение более 15-20 мин. Причиной усталости может быть передозировка информации. Лучше что-то опустить, чем пытаться силой преодолеть сопротивление аудитории; это ничего хорошего не даст. Распространены случаи, когда лектор во что бы то ни стало хочет заполнить своей речью все выделенное ему время, прочтя весь подготовленный им материал. Нужно помнить, что бороться с аудиторией и продолжать выступать в том же духе бесполезно — публика все равно ничего не воспримет. Лучше завершить этот фрагмент выступления или все выступление несколькими фразами, подчеркивающими основной смысл, а детали опустить.

б) Информация слушателям известна

Такое бывает с приглашенными на предприятие лекторами, когда отдел обучения не предупредил, что с этой темой выступал уже другой лектор. Бывают случаи, когда на ту же тему повторно (а то и в третий раз) собирают к одному и тому же лектору тот же персонал.

Это опасный для лектора риф. Лектору лучше самому поинтересоваться, кто выступал до него. Если же это произошло, то можно использовать следующий прием: предложить наиболее активным слушателям изложить свою точку зрения, поделиться опытом и указать на трудности. Таким образом, можно превратить повторение известного материала в дискуссию, нацелив аудиторию на конструктивную работу.

с) Информация слушателем неинтересна

Почему неинтересна? Бывают организационные сбои, когда на лекцию приходят люди, не имеющие к теме никакого отношения. Если их не удастся заинтересовать, то можно несколько изменить тему лекции, сделав ее полезной для слушателей.

Если лектор плохо подготовился, то ему следует пережить этот неприятный урок и запомнить его. Ему нужно извлечь из случившегося пользу и уделять должное внимание подготовке к занятиям.

д) Аудитория не дисциплинирована

Это бывает даже при изложении хорошо подготовленного и нужного материала.

Есть люди, которые не могут сидеть молча. Их что-то заставляет все время ерзать, что-то шептать соседу, т. е. мешать всем. Нужно записать фамилию этого лица и предупредить, что он будет удален с занятий, если не изменит поведение. Это относится ко всем рьяным и недисциплинированным слушателям.

Конечно, удаление слушателя с занятий — мера крайняя, но все же иногда к ней приходится прибегать.

Преподаватель должен уважать аудиторию, но он должен уважать и себя.

е) Материал задел слушателей

Аудитория может активно реагировать, если материал лекции интересен, задел слушателей и касается их непосредственной работы. Это хорошо. Нужно сделать паузу, выяснить, что именно послужило причиной дискуссии и ответить на возникшие вопросы.

13.5 Структура занятий

Занятие должно быть посвящено, по возможности, одной теме.

По возможности, потому что некоторые вопросы не требуют длительного времени, а искусственно затягивать лекцию не нужно. В этом случае нет универсальных советов.

Можно в одной лекции объединить два или несколько родственных вопросов. Можно, раскрыв одну тему, сделать паузу и отвлечь внимание слушателей на две-три минуты чем-нибудь другим, а затем перейти к следующей теме.

Перед началом занятия нужно сказать (показать на слайде) содержание занятия, перечень вопросов, которые будут раскрыты.

Нельзя сводить занятие к подробному разбору множества деталей. Нужно обозначить основную мысль, изложить ее и детализировать на одном-двух примерах, иначе аудитория быстро потеряет интерес к теме.

Иногда лектор, желая затянуть время, искусственно прибегает к длительному разбору частных вопросов, с которыми можно ознакомиться по литературе. Всем с институтской скамьи известна ситуация, когда лектор целый час выводит длинную формулу, а аудитория с первых минут потеряла нить рассуждений. Такой лектор не умеет толково донести суть вопроса и искусственно занимает отведенное ему время ненужным материалом.

Преподаватель говорит то, что знает. Если он не знает предмета темы, его к занятиям допускать нельзя.

Встречаются лекторы, которые, рассказывая о каком-либо стандарте или методике, долго и нудно зачитывают по пунктам его содержание. Это абсолютно неприемлемо. Содержание методики нужно изложить своими словами, прибегая к тексту документа для иллюстрации и лучшего усвоения материала.

Конфликтные ситуации

Бывает, что ранее до слушателей была доведена неверная или спорная информация. Нужно попытаться в этом разобраться, ни в коем случае не делая выпадов против предыдущего преподавателя, и попробовать свести дело к недоразумению и неточности.

Пример из практики

Один из лекторов в области GMP из года в год внушает слушателям, что чистые помещения должны быть везде герметичны. Требования стандартов, мировой и отечественный опыт говорят обратное: в большинстве случаев в дверных проемах могут быть щели, они не только безвредны, но могут быть и полезными. В этом случае нужно объяснить принцип работы чистого помещения, понятия инфильтрации и эксфильтрации воздуха, показать, за счет чего обеспечиваются перепады давления и когда герметичность действительно нужна.

Встречаются слушатели, которые заранее настроены негативно к теме лекции. В моей практике был случай, когда один слушатель был идейно против европейских правил GMP и заявлял, что они — ерунда, а наша система производства и контроля качества лекарственных средств безупречна. В качестве подтверждения он сослался на собственный опыт работы в надзорных органах.

Нового и неожиданного в этом нет ничего. Лет пятнадцать назад одна чиновница Минздрава выступала против GMP ЕС. На вопрос, почему она так делает, она ответила в безапелляционной форме: «А я их не читала!».

Таких лиц переубедить бесполезно. Нужно их вежливо призвать к порядку, а если обструкция не прекратится, приостановить занятие и предупредить, что оно будет продолжено только после восстановления порядка.

Бывают курьезные ситуации: слушатели указывают на ошибки и неточности в нормативных документах, на случаи некомпетентности работников инспекций, противоречия в требованиях надзорных органов и т. д.

В этом нет ничего страшного. Это хорошо. Значит, слушатели неравнодушны и занимают активную позицию. Конечно, преподаватель не всемогущ и во многих случаях не может влиять на разработку нормативных документов или поведение должностных лиц. Это нужно понимать.

Но нужно понимать, что документы пишут люди. Многие документы содержат неясные и спорные места. Это относится и к основному документу по производству лекарственных средств — правилам GMP. Джон Шарп, один из первых инспекторов GMP Великобритании, дает критику этому документу и обращает внимание на его противоречия (глава 5 книги и журнал «Технология чистоты» № 4/2008 и № 1/2009).

Это не значит, что документ плох, и им нельзя пользоваться. Это означает, что разработка и дальнейшая жизнь нормативного документа — динамичный процесс. В первом издании, сразу, редко получается хороший документ. Каким он станет в будущем — зависит от практиков, работающих по этому документу и того, насколько действенна обратная связь между разработчиками документа и пользователями.

Занятия с производственниками — звено этой обратной связи.

Хорошо, когда преподаватель собирает мнения слушателей и направляет их в соответствующий орган, в частности в технический комитет по стандартизации ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств», председателем которого является автор книги. Мы остро нуждаемся в мнении производственников.

Нужно опровергать расхожее мнение о том, что ни нормативные документы, ни ситуацию вообще поправить нельзя. Недостатки и дефекты потому и существуют, что люди смирились с ними.

13.6 Средства обучения

Наглядные материалы

Усвоение слушателями материала зависит не только от квалификации преподавателя и его умения читать лекции.

Встречаются ораторы, владеющие вниманием публики, но после выступления которых слушатели не выносят ничего. Полезным результатом любого занятия является не только то, чему учили, а то, что и как усвоил слушатель.

Устная информация запоминается слушателями на 10%. Зрительная память намного эффективнее слуховой. При использовании наглядных средств слушатели усваивают до 50% информации.

«Одна картинка лучше 1000 слов» — эта мысль отражает опыт многих преподавателей. Материал запоминается лучше, если слова иллюстрируются изображением и обучающийся сам конспектирует наиболее важные мысли, т. е. активно участвует в процессе обучения. При этом к слуховой и зрительной памяти добавляется механическая, моторная память. Использование фильмов еще больше повышает эффективность обучения.

Наглядные средства формируют в сознании **зрительный образ**, который может долго удерживаться в памяти.

Важным фактором является качество наглядных материалов. Наиболее распространена демонстрация материала на экран с помощью мультимедийного проектора или оверхэд-проектора. При этом весь текст разделяется на отдельные изображения (слайды).

Наглядный материал преследует три цели:

- пробуждение интереса слушателя,
- иллюстрация главной мысли,
- детализация материала.

Подготовка к занятиям

При подготовке к выступлению полезно учесть следующее:

- изображение должно быть простым для восприятия;
- не должно быть слишком много информации (текста, цифр, мелких деталей);
- информация должна восприниматься при беглом взгляде на экран;
- если текст мелок и изображение перегружено информацией, то внимание слушателей будет рассеиваться, и ускользнет мысль, ради которой автор готовил выступление;
- наиболее важные слова и цифры полезно выделять жирным шрифтом, курсивом или цветом, чтобы акцентировать на них внимание слушателей;
- полезны картинки, в том числе выполненные самим преподавателем, могут использоваться карикатуры (конечно, в меру).

Организация обучения — очень деликатная и индивидуальная проблема. Можно давать советы и рекомендации, но формы и методы обучения должны выбрать само предприятие и сам преподаватель.

Глава 14

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

14.1 Стандарты в области качества

Обеспечение качества — непростая задача. Вокруг нее создан ряд нормативных документов, написано множество книг, постоянно проводятся конференции и семинары.

Качество — это общая характеристика любой продукции. Она является предметом внимания всех, в том числе и разработчиков стандартов. Но не все стандарты по качеству пригодны для практического применения. Некоторые из них окружены туманом и вызывают недоумение.

Нормативные документы в области качества можно разделить на несколько групп:

1) Стандарты *ИСО 9000*, которые носят *общий характер для всех видов* продукции и услуг; это слишком общие документы, они запутывают практиков и служат скорее интересам сертифицированных и браковладельцев, чем качеству продукции;

2) *Специализированные стандарты* в области качества для отдельных видов продукции, написанные на *основе стандартов ИСО 9000*. Примеры:

- стандарт ИСО 15378 и его модификация на русском языке ГОСТ Р 53699—2009 «Первичные упаковочные материалы для лекарственных средств. Частные требования по применению ИСО 9000—2008 с учетом правил GMP»;

- ГОСТ Р 13485—2004 «Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования».

Они ближе к практике, но все-таки очень засорены надуманными фразами из ИСО 9000 (приложение 4);

3) *Правила GMP* — Правила производства лекарственных средств, являющиеся *специализированным руководством* (в России: ГОСТ Р 52249—2009 — GMP EC); в 2007 г. появились правила GMPc — Правила производства косметической продукции, в США действуют правила GMP для производства продуктов питания (глава 18).

Правила GMP были созданы до стандартов ИСО 9000, их источником были нужды производства и конкретные задачи обеспечения безопасности продукции. Они являются руководством к действию и критерием оценки производств;

4) *Руководство ICH Q10 «Pharmaceutical Quality System»* — «Система качества на фармацевтических предприятиях». Это общий документ, в котором сделана попытка описать требования к качеству на всех этапах «жизненного цикла» лекарственного средства. Он носит описательный характер и не является руководством к действию;

5) Специализированный российский стандарт *ГОСТ Р 52537—2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования»* был разработан автором книги при поддержке членов АСИНКОМ. Его цель — дать практическое руководство в развитие общих требований GMP.

Стандарты ИСО 9000 получили широкое распространение, однако их смысл и практика применения далеко не бесспорны. Они, скорее, уводят в сторону, чем помогают строить систему обеспечения качества. В английском оригинале эти стандарты изложены путано и плохо, искусственным языком, далеким от практики. Неудачный перевод еще более усугубил дело. Увы, *качество самих стандартов по качеству* оставляет желать лучшего.

Автор подробно пишет об ИСО 9000, чтобы было ясно: этот стандарт — инфекция, от которой нужна вакцина. Эта вакцина — понимание предмета и собственная точка зрения.

14.2 Что такое качество?

Термин «качество»

Качество — один из ключевых терминов правил GMP и организации любого производства. Он имеет сложную природу. Его смысл меняется, уточняется, в зависимости от области применения. Эти уточнения и оттенки могут иметь принципиальное значение для понимания термина и его использования.

Важной отправной точкой является то, что термин *«качество»* имеет разный смысл для *рынка* и для *производства*.

Рассмотрим определения к термину «качество».

а) Словарь русского языка С. И. Ожегова

Качество: то или иное свойство, достоинство, степень пригодности кого-чего-нибудь.

б) Англоязычная литература

Широкое распространение имеет следующее определение:

«Quality: degree of excellence», т. е. качество — это степень превосходства.

В применении к лекарственным средствам и правилам GMP широко используется следующая формулировка: *«product must fit for intended use»* — продукция должна соответствовать своему назначению.

с) ГОСТ Р ИСО 9000–2008

Качество: Степень соответствия совокупности присущих характеристик требованиям.

Комментарий

При разработке ГОСТ Р 52537–2006 мы провели анализ этих определений и сопоставили их с практикой.

Литературные и бытовые определения на русском и английском языках (п.п. а и б) технически не ясны. Они носят интуитивный характер, имеют обобщенный или лирический оттенок. По ним ничего нельзя проверить.

Они годятся для рекламы, рынка, создания *образа* у потребителя.

Сама формулировка «соответствовать своему назначению» для производства и контроля качества ничего не говорит. Нужна исчерпывающая характеристика с перечнем показателей и их значениями. Только в этом случае качество можно «задать» и проверить.

В этом состоит ключевое различие понимания термина «качество» потребителем (продавцом, рекламным агентом) и производителем или разработчиком.

Для *рынка и потребителей* качество может пониматься как «*степень удовлетворенности ожиданий потребителей*» или «*соответствие продукции своему назначению*». Эти определения имеют скорее философский характер, чем технический. В сфере рекламы и работы с покупателями широко используются психологические приемы, нацеленные на образное мышление человека.

Но выпускать продукцию, пользуясь таким девизом, и контролировать ее качество, невозможно. Чтобы производить продукцию и делать ее лучше и лучше, нужно четко определить ее фактическое состояние и задать, что такое «лучше».

Разработчикам продукции, производителям и надзорным органам нужны критерии качества, оформленные документально.

Для целей *производства* «соответствие продукции своему назначению» должно быть определено *техническими показателями* в количественной или словесной форме, на основе которых можно разработать *технологии* производства и которые можно *проверить*.

ГОСТ Р ИСО 9000–2008 определяет качество как «степень соответствия совокупности присущих характеристик требованиям». В нем есть размытые и нечеткие слова:

- *степень* соответствия;
- *присущие* характеристики.

Что это за степень и как ее оценить? Если ее оценивать, то нужна некая шкала степени соответствия. Для практики это ненужная затея. Нужно знать, соответствует изделие заданным требованиям или нет, а если не соответствует, то в чем именно.

В «присущих характеристиках» опять виден философский почерк, не имеющий отношения к делу.

Если убрать лиризм и уточнить, каким требованиям должны удовлетворять характеристики, то получится ясное определение термина «качество», к которому мы пришли при разработке специализированного стандарта по качеству для производств лекарственных средств – ГОСТ Р 52537–2006:

Качество лекарственного средства: соответствие лекарственного средства требованиям спецификации, фармакопейной статьи или другого документа.

14.3 Обеспечение, управление, менеджмент

«Управление качеством» или «обеспечение качества»?

В нормативной литературе и в обиходе часто используется термин «управление качеством». Он вошел и в закон Российской Федерации «О техническом регулировании».

Термин «управление качеством» следует исключить из употребления и заменить на «обеспечение качества».

Качеством управлять нельзя. Нельзя по своему усмотрению делать его ниже или выше. Можно и должно решать только одну задачу – обеспечивать качество продукции, т. е. обеспечивать ее соответствие заданным требованиям.

Толковый словарь русского языка С. И. Ожегова дает следующие определения термину «управлять»:

- Направлять ход, движение чего-либо, руководить действиями кого-чего-либо;
- Руководить, направлять действия кого-чего-либо.

Существуют различные определения термина «управление» в технических, социальных, экономических и других системах. Их объединяет один существенный признак: при управлении происходит изменение объекта или его характеристик с заданной целью. Управление предполагает динамику поведения объекта в зависимости от различных факторов.

Что можно «направлять» в плане качества в процессе производства?

- Только работу предприятия по обеспечению качества.

Сами же требования к продукции закладываются при ее разработке и создании технологического процесса. Вот там есть предмет управления. На тех этапах можно качество (в потребительском плане) делать лучше или хуже, например, планировать выпуск автомобилей на уровне «Мерседеса» или «Москвича».

К производству эти рассуждения отношения не имеют, у него есть только одна задача: обеспечивать соответствие продукции заданным требованиям.

Менеджмент качества

Зачем вместо перевода на русский язык английского слова «*management*» в нем заменили латинские буквы кириллицей и получившееся включили в ГОСТ Р ИСО 9000?

Разве в русском языке нет аналогичного термина?

Такого не может быть. Россия — технически развитая страна (а была и в лидерах!). Ее промышленность обязательно использовала бы термин, необходимый для современного производства.

А может быть те, кто навязал этот термин, не знают русского языка и практики, либо намеренно напускают туман, выдавая общеизвестные вещи за нечто новое? Или этот термин вовсе не является необходимым? Тогда на что мы тратим время?

Попробуем разобраться.

Английское слово «*management*» может переводиться на русский язык по-разному в зависимости от контекста. Оно может означать «управление», «организация», «обеспечение» и пр.

В Лондоне на вокзале *Kings Cross* был плакат, касавшийся безопасности. Он заканчивался словами: «*for management of safety and security*», т. е. «для обеспечения сохранности (от воров) и безопасности». Это — ясный перевод на русский язык. А перевод типа «для менеджмента безопасности» лишен смысла, запутывает читателя и лишь отражает непрофессионализм переводчика.

ГОСТ Р ИСО 9000—2008 дает следующее определение:

Менеджмент: скоординированная деятельность по руководству и управлению организацией.

В чем разница между «руководством» и «управлением» организацией?

Разве бывает «деятельность по руководству» не скоординированной? — Если да, то ни о каком руководстве речи быть не может, а имеет место хаос. Смысл руководства как раз и заключается в координации действий. Это предельно ясно и не нуждается в наукообразном мушкетировании. Какая разница между «деятельностью по руководству» и «руководством»?

Если попытаться ответить на эти вопросы, то вывод будет один: термин «менеджмент качества» является искусственным. Он — еще один пример некритичного перевода английского текста, который сам неидеален. Проблема переводов английских текстов обсуждалась в главах 2 и 5. Правильный перевод — одна из нерешенных проблем современного этапа.

В российском стандарте ГОСТ Р 52537–2006 введен ключевой термин «система обеспечения качества».

Система обеспечения качества: комплекс организационных и технических мер, обеспечивающих выпуск лекарственных средств в соответствии с заданными требованиями.

Этот термин отражает суть дела.

Можно организовывать работу по обеспечению качества и управлять этой работой, но никак не управлять качеством.

Иным службам качества гораздо легче заниматься «управлением» качеством, создавая видимость работы, чем решать одну и только одну задачу — организовывать, т. е. координировать и контролировать обеспечение качества.

14.4 GMP, системы качества и стандарты ИСО 9000

Правила GMP и стандарты ИСО 9000 призваны решать одну и ту же задачу — обеспечение качества продукции. Это их общая черта, но на этом сходство заканчивается. Принципиальное отличие правил GMP от стандартов ИСО 9000 имеет исторические корни.

Правила GMP

История становления и содержание правил GMP подробно рассмотрены в главах 1 и 2. Правила GMP были буквально выстраданы. Они появились в результате критического осмысливания опыта производства лекарственных средств, наполнены конкретным содержанием, учитывают специфику производства и имеют практический смысл. Они постоянно развиваются и уточняются.

Эти правила написаны специалистами — работниками предприятий и надзорных органов — на основе личного опыта работы. Промышленность, понимая, что правила GMP станут обязательными, активно участвовала в их подготовке и обсуждении.

Правила GMP — это свод специальных требований к организации и технологии производства конкретного вида продукции — лекарственных средств.

В других отраслях качество также было предметом внимания.

Первые системы качества

В 50–60-е годы в оборонных отраслях были разработаны рекомендации по обеспечению качества в производстве новых сложных образцов техники.

Целью этих рекомендаций было наведение порядка в организации работы и ее унификация для исключения ошибок из-за упущений персонала и элементарного беспорядка.

Была создана система против перепутывания, забывания чего-нибудь, ошибок и пр. Необходимость разработки этой системы была продиктована потребностями динамично развивавшихся оборонных отраслей, быстрой постановкой на производство сложных технических средств, множеством взаимосвязей в производстве и высокой ответственностью продукции.

Те *первые системы качества* носили *конкретный* характер, были *понятным и эффективным инструментом* в работе. Их разработчиками были люди, владевшие технической стороной дела, знавшие само производство и порядок постановки на производство новой техники. Подчеркнем, это были *компетентные* люди, знающие производство из собственной деятельности и имеющие *личный опыт* практической работы.

Одним из ярких примеров является система выпуска *бездефектной продукции* Саратовского авиационного завода, внедренная в начале 50-х годов (приложение 4). Такие рекомендации появились у нас и за рубежом примерно одновременно.

Что произошло дальше?

Далее системы обеспечения качества стали интересны всем, и появилась идея разработать общие рекомендации по обеспечению качества (у кое-кого — с коммерческой целью).

В обществе сформировалась потребность иметь свидетельство того, что оказавшееся на рынке изделие — хорошее. Потребителю нужно, чтобы такое свидетельство дал кто-то знающий и независимый от производителя. Это — объективный фактор.

А что такое хорошее изделие? Рассмотрим этот вопрос подробнее.

Изделие на пути к потребителю проходит две стадии:

- стадию разработки;
- стадию производства.

Хороша ли конструкция изделия, соответствует ли его технический уровень ожиданиям потребителя, не устарело ли оно морально — это все относится к стадии *разработки*, включая исследование рынка и пр. Результатом этой стадии является конструкторская документация, промышленный регламент, опытные образцы и пр.

Серийная продукция является результатом выполнения требований документации в процессе *производства*. Насколько они будут выполнены, зависит от организации и технологии производства, материалов и пр. Если дать четко работающему производству негодное по своим характеристикам изделие, то производство, имеющее лучшую «систему качества», будет *четко выпускать негодную* продукцию.

Это важно понимать производителям лекарственных средств, осваивающим правила GMP. Нельзя доверять этикеткам и сертификатам. Нужно вникать в суть проблемы и детально разбираться с приобретаемым оборудованием.

Таким образом, в деле обеспечения качества нужно четко выделять две стороны:

- соответствие конструкции изделия, состава и характеристик продукции современному уровню;
- соответствие готового изделия требованиям документации.

Мир быстро меняется. То, что считалось хорошим вчера, сегодня может оказаться устаревшим. При оценке соответствия мировому уровню нужно учитывать фактор *морального старения* (см. приложение 3).

Старение может быть двух видов: физическое и моральное. Физическое старение происходит под влиянием износа, изменений физико-химических характеристик, истечения срока годности.

Признаком морального старения является появление нового изделия того же назначения, но с лучшими для потребителя характеристиками. Когда такое изделие становится приемлемым по цене, происходит замена старого изделия на новое.

Правила GMP распространяются только на сферу производства. Соответствие лекарственного средства своему назначению подтверждается в ходе разработки и клинических испытаний, которые регламентируются другими документами, например, *Good Clinical Practice* – Правилами проведения клинических испытаний.

Таким образом, в сфере лекарственных средств четко разделены стадии *разработки* и *производства*.

В стандартах ИСО 9000 этого нет. Более того, декларации о «процессном подходе» создают впечатление того, что охватывается проблема в целом, хотя это не так. Область действия ИСО 9000 гораздо уже, не охватывает основных проблем производства и сводится лишь к «системе менеджмента качества».

Налицо имеем подмену понятий.

Это важно понимать. На предприятии «система менеджмента качества» может быть, а самого качества – нет.

Пример

Сертифицирована «система менеджмента качества» при производстве фильтров очистки воздуха. В ней учтены управление, документация, обучение, процессный подход и т. д. Но нет главного – указания на стандарты, устанавливающие *показатели назначения* фильтров (эффективность и пр.) и методы испытаний.

В лучшем случае может быть дана ссылка на стандарты по электробезопасности и санитарно-гигиенические требования. Эти требования надо выполнять, но они не имеют отношения к тому, для чего нужен фильтр, т. е. к показателям назначения. Обычный гвоздь и высокоэффективный фильтр должны быть безопасными. Это их общее. А различие определяется показателями назначения, которые при сертификации по ИСО 9000 не рассматриваются.

Кому нужна «система менеджмента качества»?

Потребителю?

— Нет. Потребителю нужен готовый продукт, соответствующий заданным требованиям. Человек покупает в аптеке лекарство, а не «систему менеджмента качества». Если на этикетке написано «сертифицировано по ИСО 9000», то потребитель не вдумывается, что речь идет только о сертификации «системы менеджмента качества», которая ему не нужна. Потребитель воспринимает такую запись как свидетельство о качестве готового лекарственного средства, т. е. **вводится в заблуждение**.

«Система менеджмента качества» не нужна и добросовестному производителю, который хочет занимать устойчивое и достойное место на рынке, выпуская продукцию, соответствующую заданным требованиям.

Сертификация «системы менеджмента качества» нужна недобросовестным производителям, стремящимся подменить дело фикцией и создать иллюзию качества за небольшие деньги вместо обеспечения качества в полном объеме.

Эта сертификация нужна и тем, кто построил свой мелкий бизнес на сертификации «систем менеджмента качества» и проведении сопутствующих семинаров и прочих услуг.

Главным дефектом системы ИСО 9000 является то, что в ней упущен основной элемент — **показатели назначения продукции**. Если выпускается отсталая продукция, то сертификат вводит потребителя в заблуждение. Второй элемент — организация и технология — также рассмотрен не полностью и неудовлетворительно.

Что случилось?

Почему произошло такое смешение? Почему практика обеспечения качества, сложившаяся в современных ответственных отраслях и давшая зримый результат, выродилась в суррогат при переходе к широкому рынку?

Прежде всего, нужно иметь в виду, что переход от частного к общему — сложная задача. Она под силу специалистам, знающим дело и обладающим достаточным кругозором.

Насколько успешно она решена?

Кто взялся за разработку общих стандартов по качеству?

Как отмечалось выше, разработкой первых систем качества занимались первоклассные специалисты, **знавшие предмет** и понимавшие свою **ответственность** за обеспечение **безопасности и надежности** продукции. Работы в этой области финансировались хорошо.

Затем появилась инициатива разработать на их основе стандарт ИСО по управлению качеством. При этом люди, взявшиеся за разработку стандарта, поставили задачу создать общий документ.

Широкие сферы, находящиеся далеко за пределами оборонных отраслей, укомплектованы высококвалифицированными специалистами значительно хуже. Зато этот рынок открыт для всех желающих, в том числе и проходимцев, слетающихся со всех сторон на запах денег.

Финансовое обеспечение оказалось во много раз беднее и свелось к работе на средства консультационных и сертификационных фирм, заинтересованных в расширении поля деятельности, желательно без особых требований к знаниям.

Это заложило основу принципиально иного уровня работы, чем при создании правил GMP и систем качества в оборонных отраслях.

В разработке нормативных документов ИСО 9000 доминирующей линией стал уход от конкретных формулировок, стремление к обобщениям. Это привело к утрате смысла.

Стандарты ИСО 9000 не содержат рекомендаций, понятных и пригодных к использованию. Их нужно угадывать и домысливать. Создавшаяся ситуация порождает неопределенность, так как разные люди «домысливают» по-разному. А если эти лица — производственник и инспектор (аудитор), то почва для недоразумений налицо.

На запад правила GMP пришли раньше, чем стандарты ИСО 9000.

Остальной мир, в том числе и Россия, значительно отстает в освоении правил GMP. В этих странах активно работают пропагандисты ИСО 9000 и успешно их насаждают.

Известный английский эксперт, побывав на предприятии-производителе лекарственных средств в одной из стран с «развивающейся» экономикой, увидел у входа на предприятие красочный плакат: «Мы работаем по ИСО 9000». Ознакомление с предприятием показало, что там нет ни одного элемента GMP. Комментарии, как говорится, излишни.

Гораздо легче, ни за что не отвечая, пропагандировать и внедрять ИСО 9000, чем грамотно и целенаправленно осваивать работу по GMP.

Во всех этих разговорах вокруг качества забывается ключевая проблема — **ответственность** за качество, т. е. за соответствие продукции документации. За невыполнение правил GMP в странах, где они обязательны, предусматривается ответственность, вплоть до уголовной.

Сертификация по ИСО 9000 никакой ответственности не предусматривает. В результате мы на каждом шагу видим, что сертификат ИСО 9000 на систему качества есть, а самого качества нет.

Практике нужны ясные документы, являющиеся руководством к действию и написанные специалистами, знающими производство из личного опыта.

14.5 Принципы обеспечения качества

Обеспечение качества лекарственных средств и любой другой продукции основано на следующих принципах (ГОСТ Р 52537–2006):

1) Четкое определение **обязанностей и ответственности** руководителей и всех работников предприятия. Понимание всем коллективом первостепенной роли обеспечения качества.

2) **Документальное оформление** всех процессов производства и контроля качества в конкретной, исчерпывающей и понятной для каждого работника форме с детализацией каждой операции или каждого требования так, чтобы любое действие выполнялось в соответствии с документом и действия по устным распоряжениям или по личной трактовке исключались.

3) **Организация производства** в соответствии с документацией предприятия и действующими нормативными документами.

4) **Прослеживаемость** всего процесса производства и контроля качества за счет **полного документирования** выполнения всех операций и полученных результатов от приема материалов до выпуска продукции.

5) **Контроль** исходных и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции в полном соответствии с установленными требованиями. Исключение использования иных материалов.

6) Выполнение требований GMP к **помещениям, оборудованию и процессам** достигается наличием **проекта** производства, соответствующего нормативным документам, и его должной реализацией.

7) **Укомплектованность** производства **персоналом**, имеющим необходимую подготовку и дисциплину.

8) **Исполнительская дисциплина** – обязательное и точное выполнение персоналом своих обязанностей, приказов и распоряжений и других документов, а также информирование руководства о ситуациях, связанных с невыполнением порученного дела.

Необходимым условием является **контроль** исполнения.

9) **Постоянный анализ качества продукции**, случаев **отклонения от спецификаций (ООС)** и причин рекламаций, организация отзывов продукции, не соответствующей требованиям; анализ рисков и определение критических точек, проведение самоинспекций, т. е. наличие постоянной обратной связи между результатами работы, с одной стороны, и технологическим процессом, персоналом, материалами и другими ресурсами, с другой.

10) **Культура производства:**

- чистота на предприятии (территории, в производстве, вспомогательных, складских и бытовых помещениях и пр.);

- личная гигиена, аккуратность и пр.;

- культура взаимоотношений (корректная работа руководителей, создание благоприятного психологического микроклимата на всех уровнях).

14.6 Причины низкого качества

Личный производственный и научный опыт автора, чтение лекций руководителям предприятий, анализ работы многих отечественных и зарубежных производств позволили сформулировать основные причины низкого качества продукции (в потребительском смысле) или несоответствия продукции заданным требованиям (в техническом и производственном смысле).

Они заключаются в следующем:

1 Производство

1.1 Неритмичность производства

1.2 Небаланс мощностей (несоответствие мощностей предприятия производственной программе)

1.3 Несоответствие покупных изделий (сырья и материалов) требованиям

1.4 Плохое диспетчерское управление

1.5 Плохой учет (например, этикеток).

2 Управление и документация

2.1 Отсутствие системы документации.

2.2 Неидентифицирование причины и лица, допустившего брак — должна быть система, обеспечивающая обнаружение причины, виновного и порядок привлечения к ответственности

2.3 Ссылки (кивание) на других

2.4 Фальсификация, сокрытие дефектов

2.5 Отсутствие контроля исполнения.

3 Персонал

3.1 Ошибки и низкая квалификация персонала

3.2 Невыполнение руководством обязательных требований (например, курение, если курение запрещено, или нарушение порядка входа в чистое помещение)

3.3 Низкая культура персонала.

4 Оборудование

4.1 Плохое оборудование (отсутствие контрольных функций, нестабильность параметров)

4.2 Отказы оборудования из-за его низкой конструктивной надежности и плохого технического обслуживания.

5 Общие вопросы

5.1 Низкая культура на предприятии (должен быть, например, культ чистоты и порядка, озеленение и благоустройство территории)

5.2 Низкая дисциплина.

14.7 Этапы создания системы обеспечения качества

ГОСТ Р 52537–2006, приложение G, рекомендует предусматривать следующие этапы создания системы обеспечения качества при производстве лекарственных средств:

1 Организационные меры

- 1.1 Принятие решения. Издание приказа;
- 1.2 Формирование Совета GMP;
- 1.3 Разработка и утверждение плана-графика;
- 1.4 Формирование политики;
- 1.5 Разработка (оформление) оргструктуры;
- 1.6 Разработка (сверка) технологических регламентов и всей технологической документации;
- 1.7 Разработка (сверка) всего комплекса инструкций и методик;
- 1.8 Отработка порядка ведения протоколов серий;
- 1.9 Подготовка Информации о предприятии;
- 1.10 Введение системы контроля исполнения;
- 1.11 Оформление системы самоинспекций;
- 1.12 Создание системы обучения персонала.

2 Подготовка производства (комплексное техническое перевооружение)

- 2.1 Задание на развитие производства (проектирование);
- 2.2 Разработка проекта;
- 2.3 Аттестация и корректировка проекта;
- 2.4 Реализация проекта;
- 2.5 Аттестация процессов и оборудования.

3 Аудит и подготовка к инспекции

- 3.1 Внешний аудит
- 3.2 Корректировка по результатам аудита
- 3.3 Подтверждение соответствия (аттестация, сертификация) производства на соответствие требованиям GMP
- 3.4 Проведение инспекции.

Ежегодный анализ качества

В начале каждого года следует проводить анализ работы предприятия в плане обеспечения качества. Нужно рассмотреть все аспекты, включая качество исходных и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции, отклонения от спецификаций, рекламации и пр. Не реже одного раза в год следует выполнять контроль стабильности препаратов, проводить плановые испытания и аттестацию процессов и оборудования.

Следует анализировать тенденции в изменении показателей качества, добиваясь положительных сдвигов в работе.

Анализ должен завершаться отчетом с подведением итогов работы и планом на будущий период.

14.8 Отклонения от спецификаций

ГОСТ Р 52249—2009, Часть I, п. 1.4, предусматривает проведение анализа всех существенных отклонений или несоответствий, результатов их расследования и оценку эффективности предпринимаемых мер по предупреждению и устранению отклонений.

Это исключительно важное требование. Постоянный контроль отклонений позволяет исключить выпуск недоброкачественной продукции, выяснять и устранять проблемные места.

Зарубежные инспекции уделяют проведению анализа *отклонений от спецификаций* (*Out-of-Specification — OOS*) первостепенное внимание. В главах 19 и 20 показаны примеры замечаний FDA по этому вопросу.

В США действует Руководство FDA по анализу отклонений от спецификаций [31]. Оно включает в себя следующие разделы:

- I Введение
- II Основные положения
- III Получение результатов контроля и анализ отклонений от спецификаций
 - Стадия I: Исследование в лаборатории;
 - A. Ответственность оператора;
 - B. Ответственность руководителя.
- IV Анализ отклонений от спецификаций
 - Стадия II: Полное расследование
 - A. Анализ продукции;
 - B. Дополнительные испытания в лаборатории;
 - C. Оформление результатов анализа.
- V Заключение
 - A. Оценка результатов расследования;
 - B. На что следует обратить внимание;
 - C. Предоставление отчета.

Термин «отклонение от спецификаций» распространяется на все результаты контроля, которые выходят за пределы спецификаций или за пределы, установленные другими документами. Термин относится также к результатам внутрипроизводственного контроля, выходящим за допустимые пределы.

Руководство распространяется на химические анализы лекарственных средств, АФС, добавок, промежуточной продукции и пр.

Контроль в лаборатории должен подтвердить, что все исходные и упаковочные материалы, промежуточная и готовая продукция соответствуют требованиям спецификаций, включая требования к стабильности. Это относится также к производствам по контракту.

Рассмотрим подробнее разделы III, IV и V Руководства FDA.

III Получение результатов и анализ отклонений от спецификаций.

Стадия I: Исследование в лаборатории

При любых отклонениях от требований спецификаций следует провести расследование причин отклонения. При этом нужно установить причину отклонения, вызвана ли она:

- лабораторной ошибкой или
- дефектом в технологическом процессе.

Встречаются предприятия, которые пытаются скрыть производственные дефекты и выдать их за лабораторные ошибки. FDA накопила большой опыт выявления таких подтасовок (глава 20).

Если серия отклонена из-за несоответствия спецификации, следует провести анализ, нет ли сходных дефектов в других сериях для того же или другого продукта. Если серия отклонена, то работа отдела качества на этом не заканчивается. Нужно выяснить причины отклонения и разработать меры по ее устранению.

Все это должно быть оформлено документально, включая выводы и предпринимаемые действия.

Проводя анализ, нужно в первую очередь проверить точность приборов и установить, была ли лабораторная ошибка или дефект кроется в самой серии продукции. Если лабораторной ошибки нет, то следует провести полномасштабное расследование.

A. Ответственность оператора

Ответственность за правильность результатов контроля лежит в первую очередь на операторе (лаборанте). Он выдает первичные данные. Если они неверны, то дальнейшая работа не имеет смысла. Оператор должен знать возможные трудности, хорошо знать аналитический метод и оценивать, не повлияют ли эти трудности на результат контроля. Метод, приборы и оборудование должны соответствовать требованиям к ним (глава II «Аналитические методы»).

При обнаружении отклонений оператор должен сохранить контрольную пробу (если ее стабильность позволяет это) и стандартную пробу (образец) и поставить в известность руководителя. Проверка точности метода выполняется немедленно.

Если ошибка очевидна, например, произошел пролив пробы или проба проверена не полностью, то это следует сразу же оформить документально.

B. Ответственность руководителя

После получения данных о выходе результатов контроля за пределы спецификации руководитель должен быстро и объективно оценить их. Основываться нужно только на фактах, а не на догадках, и оценить, являются ли отклонения результатом лабораторной ошибки или причина кроется в производстве. При этой оценке могут быть проверены используемые растворы, состояние приборов и стеклопосуда.

Руководитель:

I. Рассматривает применяемый метод совместно с оператором и убеждается в том, что оператор владеет методом;

2. Проверяет первичные данные анализа, в том числе хроматографического и спектрального анализа, констатирует отклонения или вызывающие сомнения данные;
3. Проверяет правильность обработки первичных данных и получения результатов испытаний;
4. Убеждается в правильности работы приборов;
5. Устанавливает соответствие используемых стандартов, растворителей, реагентов и других растворов спецификациям на них;
6. Оценивает работу метода контроля и убеждается в его работе согласно данным аттестации метода и предшествующим данным.
7. Оформляет результаты проведенного анализа.

Анализ отклонений нужно проводить, по возможности, быстро. Следует проверить предположения относительно причин отклонений и провести анализ сохранившегося раствора

Примеры:

- Если предполагается ошибка в контрольном оборудовании, то нужно выполнить контроль еще раз. Перебегающие отказы (кратковременные самоустраняющиеся отказы) установить очень трудно, но если отказ выявлен, то отклонение вызвано скорее им, чем дефектом пробы;
- Причиной отклонения может быть неполное экстрагирование (извлечение) анализируемого вещества. Последующее экстрагирование может это выявить. В таком случае результаты анализа недействительны и в правильности самого метода возникает сомнение.

Руководство предприятия должно периодически проверять работу лаборатории и оценивать анализ отклонений от спецификаций, обращая внимание на лабораторные ошибки.

Лабораторные ошибки должны быть редким явлением. Если они повторяются, то следует искать причину в недостаточной подготовке персонала, его небрежной работе, плохом техническом обслуживании приборов или проблемах с калибровкой.

IV Анализ отклонений от спецификаций

Стадия II: Полное расследование

Если при первичном анализе не установлена лабораторная ошибка, то проводится полное расследование. Может потребоваться полный анализ производства, методов отбора проб и дополнительное лабораторное исследование. Следует оценить влияние отклонений на уже выпущенные серии.

A. Анализ продукции

Полное расследование должно проводиться отделом контроля качества с привлечением производственных, технических и других подразделений и должно быть проведено тщательно, оперативно, и по его результатам должен быть составлен отчет.

Отчет должен включать в себя:

1. Четкое указание на причину отклонений.
2. Перечень производственных факторов, которые могут быть причиной отклонения.
3. Результаты рассмотрения документации с указанием на обнаруженные недостатки или возможные причины проблемы.
4. Результаты предшествующих расследований, если такое отклонение имело место ранее.
5. Описание принятых мер по недопущению отклонений.

Если причина отклонения установлена, то расследование завершается и продукт отклоняется. Однако, если причина может быть связана с другими сериями или продукцией, то нужно провести дополнительный анализ (§211.192 CFR 210-211) [16]. Если материал после дополнительного анализа был переработан, то это должно быть указано в отчете за подписями работников производства и контроля качества.

При расследовании может быть обнаружена ошибка в проекте, процессе или документации на продукт. Например, причинами отклонений показателей качества могут быть недостаточное постоянство состава продукта, неточное описание исходных материалов, существенные отклонения на одной или нескольких стадиях процесса или сочетание этих факторов. В этих случаях следует пересмотреть процесс или продукт.

В. Дополнительные испытания в лаборатории

При необходимости, в рамках полного расследования могут быть проведены дополнительные испытания в лаборатории, включая повторный анализ части первичной пробы и повторный отбор пробы.

Повторный анализ

Проба берется из того же однородного материала, который был взят первоначально из серии, проверен и показал отклонение от спецификации.

Следует проверить правильность работы приборов, проверить правильность обращения с пробой, например, на предмет ошибки при разбавлении. Важно, чтобы повторный анализ проводился оператором, не менее опытным, чем первый.

По данным FDA некоторые фирмы повторяют анализ до тех пор, пока не будет получен приемлемый результат, а затем аннулируют результаты, выходящие за пределы спецификации. Это абсолютно неприемлемо. Максимальное число повторных анализов данной пробы должно быть задано заранее методикой контроля. Это число может быть разным для разных методов, но оно должно быть обосновано и не меняться по воле исполнителя в зависимости от полученных результатов.

В методике испытаний должна быть точка, после которой дополнительные анализы не проводятся, и выполняется оценка качества серии. Если результаты в этой точке неудовлетворительны, то серия должна быть отклонена или задержана до проведения расследования.

Если установлена лабораторная ошибка, то первичные результаты следует заменить результатами, полученными после устранения ошибки. Все первичные данные нужно сохранять совместно с документами о расследовании ошибки.

Повторный отбор проб

Первоначальная проба из серии должна быть достаточно большой, чтобы можно было провести дополнительные анализы в случае отклонения от спецификации. В некоторых случаях может потребоваться повторный отбор проб.

После анализа всех данных может быть сделан вывод, что первоначальная проба отобрана неправильно и не является представительной для оценки качества серии. Такое может быть, например, когда результаты нескольких анализов одной пробы резко различаются, причем показано, что лабораторной ошибки нет. В этом случае пробу следует отобрать повторно тем же методом, что и ранее. Если будет установлено, что метод отбора проб неадекватен, то следует разработать новый метод, проверить его и утвердить отделом контроля качества.

ВОЗ рекомендует, чтобы количество пробы было достаточным для полного проведения двух анализов.

С. Оформление результатов анализа

При подготовке отчета может проводиться **усреднение** результатов и могут быть обнаружены резко выделяющиеся результаты.

Усреднение

При анализе проб широко используется усреднение результатов, но оно не всегда допустимо. Усреднение применяется, если различия обусловлены случайными факторами. Для оценки используются только средние величины или средние величины совместно со средним отклонением, характеризующим разброс параметров. Усреднение при расследовании отклонений может проводиться только в случаях, когда оно предусмотрено методикой анализа, при пользовании которой было обнаружено отклонение. В некоторых случаях усреднение недопустимо, поскольку может маскировать различия, ради выявления которых проводится анализ.

Примеры:

1. В таблеточном производстве для оценки однородности массы ведется отбор проб из разных точек массы после смешивания. Никакое усреднение здесь не допустимо, так как целью отбора проб является сравнение результатов анализа для разных точек.

2. Спецификацией заданы пределы разброса от 90 до 100%. Для одного процесса результаты анализа проб показали 89; 90 и 91%, а для второго 80; 85 и 105%. В обоих случаях среднее значение равно 90%, но повторяемость для этих процессов очень разная.

Для обоих примеров усреднение означает потерю существенной информации и недопустимо.

Если, например, содержание АФС устойчиво находится вблизи нижнего допустимого предела, то нужно оценить снижение эффективности лекарственного средства к концу срока его годности.

Резко выделяющиеся результаты

Иногда результаты испытаний могут резко отличаться от обычных данных. Эти отличия могут быть вызваны отклонением от методики

анализа или быть следствием отклонений в характеристиках пробы. Никогда нельзя без анализа относить эти отличия на лабораторные ошибки. Отличия могут быть следствием отклонений в составе продукта или материала.

Лаборатория должна иметь методику анализа на случай резко отличающихся результатов. Методика должна быть определена нормативным документом, либо разрабатывается самим предприятием. Примером может служить методика контроля биологических препаратов, которая дана в статье (111) Фармакопеи Соединенных Штатов – *USP* [54].

V Заключение

По окончании исследования отклонений от спецификаций должно быть сделано заключение, в котором были бы указаны:

- результаты исследования с указанием причины отклонения;
- оценка качества серии;
- решение о выпуске или отклонении серии.

14.9 Технология анализа процесса (PAT)

В 2004 г. FDA США издала руководство по *технологии анализа процесса* – *Process Analytical Technology* – PAT [32]. Руководство является добровольным для применения, но, в то же время, отражает точку зрения FDA на данный предмет. Несмотря на громкое название и множество общих слов в руководстве, суть PAT проста:

- качество закладывается при разработке продукта и технологического процесса;
- процесс должен быть устойчивым к незначительным изменениям параметров;
- необходим непрерывный контроль параметров в ходе процесса;
- средства автоматизации должны защищать процесс и продукт от ошибок человека.

Нужно знать:

- сам процесс;
- механизм или тенденции изменения параметров в худшую сторону, т. е. за пределы допустимых значений;
- влияние качества материалов на качество продукции;
- основные (критические) причины изменения параметров;
- как реагирует процесс на изменения параметров.

PAT состоит в контроле критических параметров *процесса* в ходе его выполнения, а не в контроле продукции. Такой контроль может быть непрерывным или периодическим. Его отличие от обычного подхода состоит в том, что контролируются параметры процесса в *реальном масштабе времени*, влияющие на качество продукции, а *не результат процесса* – промежуточный или готовый продукт.

Контроль процесса может быть организован тремя способами:

- *вне линии (at line)*, когда отбираемая проба выносится за пределы оборудования для анализа; в этом случае есть риск загрязнения пробы окружающей средой, если не принять специальных мер;

- *на линии (on-line)*, когда аналитический прибор подключен к линии и проба отбирается им непосредственно из оборудования и может возвращаться снова в процесс (при использовании байпасных, т. е. соединений);

- *в линии (in-line)*, когда сенсор встроен в само оборудование.

Примеры

1. При производстве твердых форм следует проводить внутрипроизводственный контроль остаточной влаги в грануляте, который может выполняться как «на линии», так и «в линии».

2. Стерилизатор должен иметь встроенные термопары для непрерывного контроля температуры в процессе стерилизации, т. е. иметь функцию контроля «в линии».

3. Может быть организован текущий контроль содержания растворов, смесей и пр.

Основные принципы PAT состоят в следующем:

- знать процесс и выбрать критические параметры, которые влияют на качество и указывают на нестабильность процесса;

- организовать контроль этих параметров и запись результатов;

- организовать систему реагирования на выход параметров за допустимые пределы, поиск и устранение причин, вызывающих эти отклонения.

Наряду с непрерывным автоматическим контролем нужен периодический контроль показателей, которые не подлежат автоматическому контролю.

Все это позволяет определять изменения параметров:

- при получении материалов от разных поставщиков;

- в ходе производства одной серии;

- при переходе от серии к серии.

Благодаря этому можно проводить анализ тенденций, предвидеть и предупреждать выход параметров за допустимые пределы. Для того, чтобы правильно построить PAT, нужно знать процесс. В свою очередь, PAT позволяет глубже понять процесс.

Выпуск по параметрам

Правила GMP допускают возможность выпуска продукции по параметрам (приложение 17 к ГОСТ Р 52249-2009 [1]). В первую очередь это относится к производству инфузионных растворов, подлежащих финишной стерилизации. Выпуск серии может быть разрешен до получения результатов контроля стерильности по значениям параметров — температуры внутри камеры стерилизатора в течение всего цикла стерилизации.

В США выпуск по параметрам применяется для продукции, подлежащей финишной стерилизации, с 1985 г. В Руководстве FDA наряду с термином «выпуск по параметрам» используется термин «выпуск в режиме реального времени» — «*real time release*».

14.10 Контрольные лаборатории

Правила GMP (ГОСТ Р 52249, Часть I, раздел 6) устанавливают основные требования к контрольным лабораториям, в том числе к организации работы, документации, отбору проб, проведению испытаний, программе последующих испытаний стабильности.

Работа лабораторий служит предметом особого внимания надзорных органов (глава 20). Важными требованиями являются:

- применение аттестованных методов и оборудования (глава 11);
- исключение лабораторных ошибок, умение их найти и отделить от ошибок в производстве;
- квалификация персонала и др.

Особое внимание уделяется испытаниям на стабильность, требования к которым подробно изложены в ГОСТ Р 52249. В 2011 г. FDA издало специальный технический отчет №53 «*Guidance for Industry: Stability Testing to Support Distribution of New Drug Products*» («Руководство для промышленности: Испытания на стабильность для поддержки распространения лекарственных средств»).

Анализ тенденций — одна из важных задач отдела контроля качества. Анализ тенденций проводится на основе анализа первичных данных о параметрах и показателях. На основе этого выявляются узкие места, разрабатываются предупредительные и корректирующие действия и составляется план организационно-технических мероприятий.

Под тенденцией понимается устойчивое изменение параметра, которое нужно отличать от случайных колебаний в пределах допустимых значений. Анализ тенденций следует рассматривать при **ежегодном анализе качества**.

Информационная система лаборатории

При создании и функционировании системы PAT полезным средством анализа является Информационная система лаборатории — **Laboratory Information Management System — LIMS**. Она предназначена для анализа данных о параметрах окружающей среды, результатах контроля качества, испытаний на стабильность и пр.

Система LIMS позволяет:

- повысить качество анализа данных;
- определять тенденции изменения параметров и регистрировать их;

- прослеживать работу лаборатории;
- использовать штрих-коды для быстрого и безошибочного обозначения проб и учета их движения в лаборатории.

Проверка лабораторий

Ниже приводятся примеры вопросов, задаваемых FDA, по докладу инспектора FDA Томаса Ариста (Thomas J. Arista) на конференции PIC/S в Братиславе, 2003 г. «GMP в фармацевтических лабораториях контроля качества — взгляд инспекторов FDA» («*GMP in the Pharmaceutical Laboratories for Quality Control — FDA Inspectors View*»).

При инспектировании лабораторий FDA проверяет:

- порядок отбора проб;
- документы, содержащие первичные данные, и порядок их рассмотрения;
- полноту данных;
- порядок обработки и хранения данных;
- аттестацию/калибровку оборудования;
- используемые стандарты и источники их получения;
- работу персонала.

Персоналу задаются простые вопросы:

- что Вы делаете?
- как Вы это делаете, по каким инструкциям?
- можете ли Вы показать оборудование, на котором Вы работаете, помещение и пр.?

Уделяется внимание тому, как проверяется работа операторов и ведение документации. Как правило, инспектор FDA задает несколько вопросов:

- кто выполнял проверку?
- что проверялось?
- была ли проверка своевременной?
- обучен ли персонал, проводящий проверку?
- насколько тщательно проведена проверка?
- что хотел обнаружить проверяющий?

Проверяется соответствие данных, представленных в FDA, и первичных данных по документации предприятия.

Глава 15

АНАЛИЗ РИСКОВ

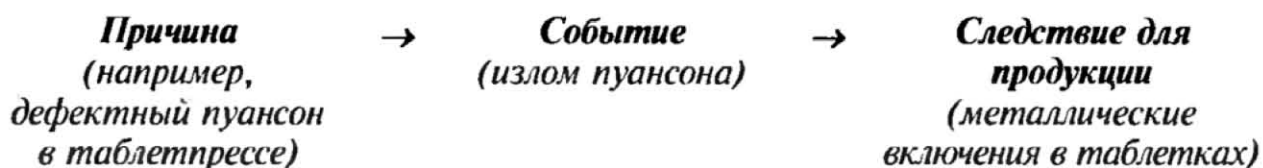
15.1 Что такое анализ рисков?

В последние десять лет в мире активно пропагандируются и насаждаются предприятиям методы анализа рисков.

В чем их суть, область применения и рациональное зерно?

Риск — это возможность опасного или нежелательного события, которое может привести к ущербу. Риски могут быть финансовыми, страховыми, связанными с отказами оборудования, безопасностью атомных электростанций, транспортных средств и т. д. Люди занимаются оценкой или анализом рисков испокон веков, защищая себя от опасных ситуаций.

Суть анализа рисков состоит в установлении *причинно-следственной связи* по схеме:



Мир технических средств очень разнообразен. Любая система на пути создания и эксплуатации проходит разные, очень непохожие этапы, к каждому из которых нужен индивидуальный подход. Поэтому схемы установления причинно-следственных связей для разных ситуаций будут разными.

Существует множество методов анализа рисков, претендующих на универсальность, т. е. применение в различных областях. Сама задача разработки общего метода не проста, поскольку нужно решить, до какой степени он должен быть детализирован: слишком общий метод бесполезен, а подробно детализированный метод превращается в прямое решение конкретной задачи. Общие, тем более искусственно созданные методы могут оказаться непригодными для конкретной области применения.

Если предлагается какой-либо метод, то нужно показать его работоспособность и полезность, т. е. получение при его помощи новых результатов или более быстрое получение результата по сравнению с имеющейся схемой работы.

Этого не сделал никто! Абстрактные методы анализа рисков включены в руководства без доказательства того, что они нужны для производства лекарственных средств и не уведут в сторону.

Цель главы — рассмотреть проблему в целом, показать на примерах, к чему приводят рекомендуемые методы анализа рисков, предложить реальную и полезную схему работы. Главное, нужно помнить, что задача производства — выпуск лекарственных средств. Остальные должны ему помогать. Беспольных, а тем более отвлекающих от дела попутчиков, допускать в производство нельзя.

Занимаясь анализом рисков, нужно учитывать:

- характер опасного события, является ли оно очевидным или скрытым;
- на какой стадии находится анализируемая система (создается новое производство или рассматривается действующее);
- касается ли анализ обязательных требований или рекомендаций, добровольных для применения.

Очевидные и скрытые причины

Причина может лежать на поверхности и ***быть очевидной***. Для ее поиска не нужно никакого анализа, нужен здравый смысл.

Примеры:

1. В начале 2011 г. в Японии произошла трагедия с атомной электростанцией Фукусима. Причина ее очевидна: атомную электростанцию нельзя располагать в зоне поражающего действия цунами. То, что ее поставили в недопустимом месте — грубая ошибка.

2. В главе I говорится о предприятии, в котором во время паводка вода поднималась выше уровня пола (здание находилось в зоне разлива реки). Это очевидный риск и устранение его также очевидно: размещать производство в зоне заливных лугов нельзя.

Есть другие ситуации — ***неочевидные***, когда причина является ***скрытой*** и требуются глубокие знания и специальные меры защиты.

Примеры:

1. Опасным событием является наличие остатков детергентов (моющих средств) в продукции из-за плохой промывки оборудования. Процесс промывки прост только на первый взгляд. В оборудовании могут быть скрытые и труднодоступные места, в которых могут скапливаться загрязнения и детергенты. Чтобы исключить их попадание в продукт, нужно разработать процесс очистки, который обеспечивал бы надежное удаление детергентов, и экспериментально доказать, что он гарантирует нужную чистоту, т. е. аттестовать процесс (глава 10).

2. Обязательным требованием к стерильным лекарственным средствам является их стерильность, т. е. отсутствие живых или жизнеспособных организмов. Для надежной стерилизации паром требуется выдержка продукта при температуре 121°C в течение 15 мин. [10]. Но продукт помещен в упаковку, которая препятствует прогреву, и упаковок может быть много. Как обеспечить равномерный прогрев и выполнение условий стерилизации в самой холодной точке камеры и внутри упаковки? Как найти эту точку? Эти и другие вопросы решаются при разработке процесса стерилизации, его испытаниях и далеко не очевидно.

Во всех подобных случаях требуется детальный анализ возможных причин опасных ситуаций и разработка специальных мер предупреждения и защиты.

Обеспечение безопасности в неочевидных случаях требует знаний, заниматься этим могут только специалисты. Поверхностный подход, без досконального понимания процесса возникновения опасной ситуации сам по себе опасен. Далекий от конкретной специальности человек не знает и малой толики проблем, сложные вещи ему кажутся простыми по причине некомпетентности и ограниченности кругозора. Он становится опасен, когда его рекомендации воспринимаются всерьез, а тем более насаждаются для применения.

Разработка или серийное производство

Анализ риска может проводиться в *перспективном плане*, когда человек (или любой другой живой организм) оценивает ситуацию *прежде*, чем совершить действие. Водитель автомобиля постоянно принимает решения, оценивая быстро меняющуюся обстановку, кошка не станет есть корм, пока не убедится в его безопасности, и т. д.

В последнее время термин «анализ рисков» стали применять к диагностике отказов технических систем, поиску причин ошибок и вообще к *уже свершившимся* опасным ситуациям. Это искусственный прием. Когда событие свершилось, анализировать риски нечего. Нужно установить и устранить причину отклонения от нормы и не допускать его повторения. Вещи надо называть своими именами: поиск и устранение отказов, обнаружение скрытых дефектов и т. д.

Для предотвращения отказов и опасных ситуаций проводится анализ прошлого опыта, расследование свершившихся событий.

Опасные ситуации должны исключаться как для новых технических средств на стадии их *разработки*, так и для известных производственных систем, комплектуемых *стандартным оборудованием*.

В первом случае, до постановки изделия на производство, выполняются научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки, изготавливаются макетные и опытные образцы, затем установочные серии. На каждом этапе проводятся испытания, которые должны выявить несоответствия заданным требованиям.

Во втором случае разрабатывается проект в соответствии с действующими нормами с применением, как правило, *стандартного* оборудования. Риски уже учтены в нормативных документах. Задача проектной организации, а затем строителей и производителей – выполнять нормы. За этим следят надзорные органы. Что остается на долю анализа рисков? Неучтенные нормативными документами ситуации? Может быть. Тогда об этом нужно четко и ясно сказать и предложить решение задачи.

Обязательность и добровольность

В производстве лекарственных средств примерами рисков могут служить перепутывание продукции, использование негодных материалов, загрязнение продукции и многое другое, что может нанести ущерб потребителю.

Причинами рисков могут быть недостатки в конструкции оборудования и его отказы, ошибки человека, неправильная планировка помещений и пр.

Работа всех служб предприятия, разработчиков проекта и производителей оборудования направлена на то, чтобы *исключить риск* или свести его к минимуму так, чтобы значения критических параметров не выходили за пределы допустимых значений.

На этом сделаем паузу и подумаем: *а что здесь нового?*

На исключение риска для человека направлены правила GMP, нормы и стандарты, в том числе существовавшие задолго до GMP. В чем же тогда новизна и актуальность анализа рисков и есть ли она вообще?

Может быть анализ рисков — только вывеска, искусственно созданная лицами, зарабатывающими на ней, а все остальные его бездумно применяют, не вдаваясь в суть и выполняя требования «надзорных» органов, которым легче воспринимать отчеты по анализу рисков, чем проводить инспекции по существу?

Попробуем разобраться, стараясь найти истину, а не исходя из установки, что методы анализа рисков нужно внедрять во что бы то ни стало. Пора работать осмысленно, иначе мы опять скатимся к догмам и пустому формализму типа соцсоревнований или встречных планов из не очень далекого прошлого и будем заниматься иллюзией дела вместо самого дела.

В сферу действия GMP входят, как правило:

- неочевидные события и сложные процессы;
- серийное производство, а не новые разработки;
- обязательные требования, направленные на обеспечение безопасности.

Реальный риск исходит от плохого оборудования, плохого проекта, негодных материалов и пр. Но это — область действия правил GMP и загромождать ее бесполезными понятиями нельзя.

Отправной точкой является установка:

Для лекарственных средств никакой риск не допустим!

Готовя рекомендации по анализу рисков, нужно исходить из этой установки и учитывать специфику производства лекарственных средств.

Посмотрим, что сделано в действительности.

15.2 Анализ рисков по ГОСТ Р 52249–2009

ГОСТ Р 52249–2009 является идентичным переводом правил GMP ЕС с одним исключением. В GMP ЕС говорится об анализе рисков в двух местах:

- Части I основного текста (п.п. 1.5 и 1.6);
- приложении 20 «Анализ рисков для качества» (теперь Часть III).

В ГОСТ включены только пункты из основной части, а приложение 20 опущено ввиду его неконкретности, непригодности к практическому применению, резкой критики со стороны специалистов, в том числе зарубежных, и отсутствия примеров применения.

ГОСТ Р 52249–2009, Часть I говорит:

п. 1.5. Анализ рисков является систематизированным процессом оценки, принятия решений и мер, связанных с рисками, влияющими на качество лекарственного средства. Он может проводиться как в перспективном, так и в ретроспективном (на основе предшествующих данных) плане.

1.6. Система анализа рисков должна обеспечивать:

- оценку риска для качества, основываясь на научном подходе, опыте работы и, в конечном счете, исходя из защиты потребителя;
- соответствие принимаемых мер и степень документального оформления процесса анализа характера риска.

Смысл п. 1.5. ясен, этот пункт повторяет другими словами суть GMP. Целью правил GMP является обеспечение безопасности лекарственных средств, включая оценку, принятие мер и документальное оформление. Витиеватое заявление о систематизированном процессе ничего не добавляет: разве правила GMP – не системный документ, а их создание и выполнение не является систематизированным процессом? «Научность» предлагаемых подходов – тема для особого разговора.

Пункты об анализе рисков ГОСТа носят *общий характер* и не *указывают* на применение *конкретных методов* анализа рисков. Предприятие само выбирает, что и когда анализировать и как это делать.

15.3 Правила GMP ЕС и руководство ICH Q9

До недавнего времени в составе правил GMP ЕС было приложение 20 «Анализ рисков для качества». Оно представляло собой текст Руководства ICH Q9 с аналогичным названием [38]. В 2010 г. это приложение перенесли в состав вновь образованной Части III GMP ЕС «Документы, относящиеся к GMP», что не меняет сути.

Как следует из названия, Часть III не входит в состав правил GMP, а лишь относится к ним. Во введении к правилам GMP ЕС сказано, что этот раздел включает «лучший опыт» и отражает «ожи-

дание инспекций», а применимость методов указана в самих руководствах.

Выборочный анализ этого «лучшего опыта» показал либо его *абсурдность* (полную нелепость выводов), либо *тривиальность*, когда к полученному с помощью «научного метода» выводу можно прийти очевидным путем, без жонглирования формулами и символами (см. п. 15.6).

Подчеркнем, что в Европе методы анализа рисков *не являются обязательными* для применения. Это сказано в правилах GMP, это четко разъяснено в письме Европейского агентства по лекарственным средствам (*European Medical Agency*) от 31 января 2011 г. *EMA/INS/GMP/79766/2011*. Руководство ICH Q9 также не является обязательным.

Руководство ICH Q9 говорит, что анализ рисков:

- помогает разобраться в процессе;
- позволяет найти причину отказа;
- позволяет отделить главное от второстепенного и принять правильное решение.

Это — многообещающее заявление.

Далее оно дает неполный перечень методов анализа рисков:

- Основные методы анализа рисков (диаграммы потоков, контрольные листы и пр.);
- Анализ вида и последствий отказов (*Failure Mode and Effects Analysis — FMEA*);
- Анализ вида, последствий и критичности отказов (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis — FMECA*);
- Анализ дерева отказов (*Fault Tree Analysis — FTA*);
- Анализ риска в критических контрольных точках (*Hazard Analysis and Critical Control Points — HACCP*);
- Анализ опасности и работоспособности (*Hazard Operability Analysis — HAZOP*);
- Предварительный анализ опасности (*Preliminary Hazard Analysis — PHA*);
- Ранжирование и отсеивание рисков (*Risk ranking and filtering*);
- Вспомогательные статистические методы (*Supporting statistical tools*).

Все это подается как научный и системный подход.

Рассмотрим его подробнее, по схеме:

- смысл предложений;
- практические примеры;
- оценка методов.

«Основные» методы рассмотрены в п. 15.4, «другие» — в п. 15.5.

15.4 «Основные» методы анализа рисков

Помещенные в этот раздел методы являются основными согласно ИСН Q9. Остальные, наверное, являются второстепенными.

К основным относятся «простые методы, обычно используемые для систематизации данных, структурирования работы и облегчения принятия решений»:

- схемы потоков;
- контрольные листы;
- карты процесса;
- диаграммы причин и следствий, называемых также диаграммами Исикавы или «рыбья кость».

Схемы потоков

Схемы потоков (*flow charts*) персонала, материалов, промежуточной и готовой продукции входят в технологический раздел проекта производства. Схема технологических потоков представляет собой план помещений с нанесением потоков. Там, где производство построено по хорошему проекту, а не по отдельным листкам, дальше делать ничего не нужно — предмета для анализа нет. Если проекта нет, а производство как-то работает, это действительно рискованная ситуация. Нужно разработать документацию, включив в нее все необходимые разделы и проверить производство на соответствие GMP.

Контрольные листы

Эти листы содержат перечень вопросов (пунктов), которые нужно пройти при подготовке к работе, контроле исполнения, проверке соответствия какому-либо требованию или при поиске причин отказов. Контрольные листы используются давно и широко, в них опять нет ничего нового. Но пользуясь ими полезно задать себе несколько вопросов.

Какова детализация контрольного листа?

Кто их составляет, и насколько они отражают действительность?

Можно превратить работу в профанацию и довести ее до абсурда, переписав все 200 стр. GMP в виде таблицы контрольного листа и отмечая выполнение каждого пункта.

А можно (и нужно) GMP знать.

Контрольный лист, возможно, полезен. Но анализ рисков здесь ни при чем. Например, в контрольном листе слева могут указываться требования, далее — значения параметров, а в правом столбце ставится отметка о выполнении. Это делать можно, но когда и до какой степени нужно — решать самому предприятию.

Может составляться таблица причин отзыва продукции (отклонений от спецификации) по произвольной форме. Пример показан ниже (таблица 15.1).

Таблица 15.1

Пример формы таблицы учета отклонений от спецификаций

№	Материалы, процессы и оборудование	Причина	Если проявлялась, то когда и как часто	Номера отозванных серий, принятые меры
1	Материалы			
	- субстанции	Наличие загрязнений	В июле 20__ г.	№__ Смена поставщика, проблем нет
	- вспомогательные вещества	-	-	-
	- флаконы	Повреждение при транспортировании	В марте 20__ г.	Дана инструкция транспортной фирме
	- пробки	-	-	-
	- колпачки	-	-	-
2	Персонал			
	- загрязнения	Неправильное поведение	В мае 20__ г.	Переработана инструкция, обучен персонал, налажен контроль
	- ошибки	-	-	-
	- перепутывание	-	-	-
3	Оборудование			

Карты процесса

Любой технологический процесс должен быть документально оформлен в виде промышленного регламента и технологических инструкций, включая блок-схему процесса. Все это — обязательные требования к документации на производство, которые детально прорабатываются в технологическом разделе проекта. Дополнительного проведения анализа рисков не требуется.

Диаграмма Исикавы

Смысл диаграммы Исикавы тот же, что и дерева отказов (см. ниже), только представлен он в виде рыбьей кости (рис. 15.1). Почему рыбьей кости? Вероятно потому, что в рационе японцев преобладают морепродукты. Камуро Исикава, занимавшийся проблемой надежности, предложил в 1952 г. наглядное представление схемы поиска причин отказа в такой форме. У нас принято произносить эту фамилию как «Исикава», на самом деле правильно говорить «Ишикава» (*Ishikawa*), в японском языке есть мягкое «ши». Вероятно, включение этого метода во многие публикации объясняется его необычностью, запоминающейся фамилией автора и высоким престижем Японии.

Никакой науки в этом нет. Это одна из возможных схем, наряду с таблицами, блок-схемами и графами (рис. 15.2). Что выбирать — дело специалиста, занимающегося анализом качества или надежности. Никаких методов не нужно, это элементарный логический анализ, который может выполнить любой.

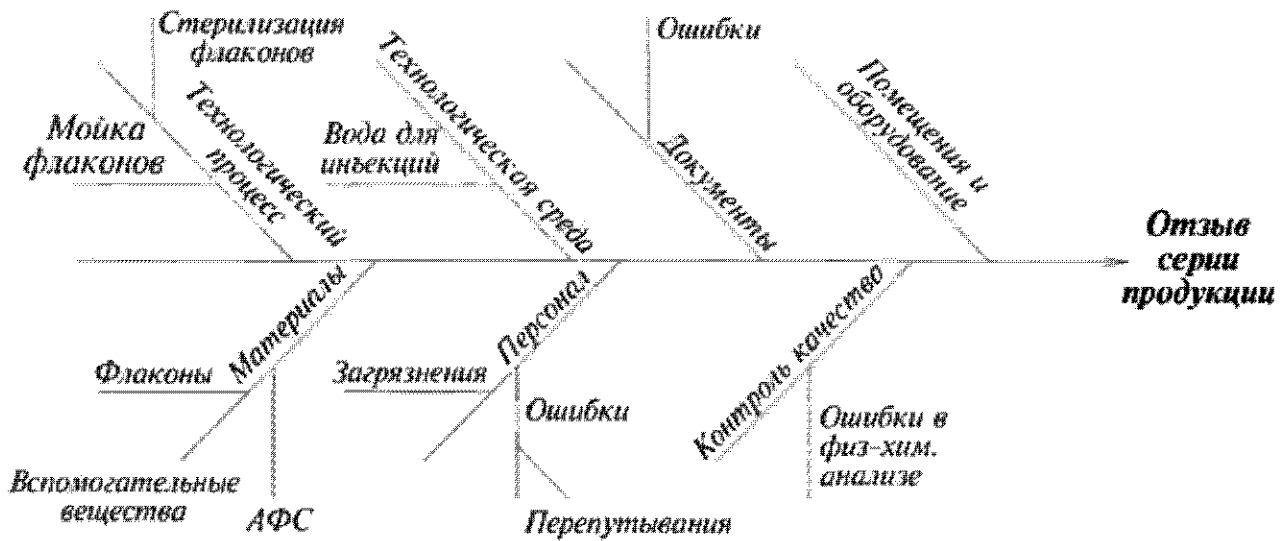


Рис. 15.1. Пример диаграммы Исикавы

Жить на свете легко, если уметь. Можно стараться и в поте лица работать над совершенствованием производства, а можно построить диаграмму Исикавы и показывать ее всем как свидетельство своего «передового» уровня, и даже облегчить прохождение инспекции (если инспектор не слишком компетентен и щепетилен).



Рис. 15.2 Блок-схема анализа причин отзыва продукции

Дерево отказов и таблица причин отказов

Дерево отказов предназначено для графического представления возможных причин данного вида отказа. С таким же успехом можно представлять причинно-следственную связь появления отказов в виде таблицы. Если в таблицу добавить еще столбцы, то она даст описание надежности оборудования в целом, по нескольким или по всем возможным отказам. Этот вид представления информации используется очень давно, его можно найти в руководстве по эксплуатации любого оборудования.

Чем более надежно оборудование, тем меньше дерево отказов или таблица. В пределе, по мере повышения надежности, таблица может превратиться в одну строку. Вот пример из практики обслуживания автомобиля Вольво (быль, не шутка): если не заводится двигатель, то причина одна — в баке нет бензина; «корректирующее» действие — заправить бак.

15.5 «Другие» методы анализа рисков

Рассмотрим методы, обозначенные в GMP ЕС как «другие» (таблица 15.2). Кроме них есть дерево анализа событий (*Event tree analysis — ETA*), матричные методы анализа отказов (*Fault matrix methods*), карты рисков (*Risk maps*) и пр., наверно, их столько, сколько защищено диссертаций в этой области.

Как видим, смысл и содержание разных методов анализа рисков по руководству ICH Q9 одинаковы, но изложены разными словами. Отличие есть только в применении весовых коэффициентов. Описание этих методов (*FMEA, HAZOP* и пр.) вынесено в приложение 5.

Отдельно стоит «Метод анализа риска в критических контрольных точках» — «*Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)*». Наши умельцы от стандартизации «перевели» это буквально — как ХАССП. Мы в свое время перевели это название как САРК — Система анализа рисков в контрольных точках.

Суть метода:

- выполнить анализ опасностей;
- определить меры по предотвращению опасности на каждом этапе технологического процесса;
- определить критические контрольные точки;
- установить для этих точек предельно допустимые значения параметров;
- установить методы контроля параметров в критических контрольных точках;
- определить корректирующие действия;
- ввести систему подтверждения эффективности *НАССР*;
- создать систему ведения документации.

Таблица 15.2

Сравнение методов анализа рисков

Этап анализа	PRA	FMEA	FMECA	FTA	НАССР	HAZOP*	Комментарий
1. Описание того, что может случиться (определить проблему)	+	+	+	+	+	+	Делается давно и везде, без привлечения термина «анализ рисков»
2. Поиск причины опасности	+	+	+	+(дерево отказов)	+	+	
3. Последствия отказов	+	+	+	-	+	+	
4. Оценка вероятности	+	-		+	-		Для условий безопасности неприменимо: риск должен быть исключен без весовых коэффициентов и приоритетов. Подход опасен в принципе!
5. Задание весовых коэффициентов	+	-	+	-	-		
6. Оценка результатов и выбор приоритетов: какие риски нужно устранять, а какие нет.	+	+	+	+	-	+	
7. Определенные мер	+	+	+	-	+	+	Общепринятые меры
8. Подготовка отчета			+	+	+	+	

* HAZOP оперирует логическими символами, по аналогии с алгеброй логики. Польза от этого для производства не просматривается.

Что здесь нового?

Это обычная инженерная практика, без которой ни одна серьезная техническая проблема не может быть решена. Конструкторы паровоза и не знали, что они пользуются методом НАССР. Инженеры просто делали свое дело: поняли без лишних слов, что опасным событием является взрыв котла, установили значение предельного давления пара, поставили манометр и предохранительный клапан. Не было одного — анализа эффективности защиты от взрыва котла ввиду абсурдности самой постановки вопроса. Инженеры были здоровыми людьми, понимали свою ответственность, уважали себя и свою профессию.

То же самое присутствует и в фармацевтике. Выполнение всех требований предусматривается нормами, регистрационными документами, проектом и конструкцией оборудования, о чем, видимо, сторонники методов анализа рисков и не подозревают.

В руководстве ICH Q9 говорится, что оно нужно при проектировании, конструировании и разработке процессов, что это нужно для выделения зданий и помещений, борьбы с насекомыми, процессов очистки, защиты продукта и пр.

Все это делается издавна, без методов анализа рисков, и методы эти ничего не добавляют, кроме пустого звона. Заявляю это как специалист и руководитель с сорокалетним опытом работы в науке, производстве и проектировании сложных объектов.

Господа инициаторы не потрудились показать, что их методы дадут и что произойдет, если их методы не применять. Они упорно уходят от ответа. Это понятно. Ответить им нечего.

Количественная оценка риска

Все методы говорят об одном и том же, только разными словами, за небольшими исключениями. Все перечисляют возможные причины, но некоторые предусматривают количественную оценку риска и устанавливают критерий принятия решения: предпринимать дальнейшие действия или нет.

Это делается следующим образом (метод *FMECA*):

1. Все риски группируются по критериям оценки:

- тяжести последствий — *Severity/Impact (I)*;
- вероятности наступления опасного события — *Occurrence (O)*;
- возможности обнаружения — *Detectability (D)*.

2. Каждому из этих критериев присваивается весовой коэффициент в зависимости от тяжести (значимости) критерия, например, 1; 2; 3; 4 или 5, в качестве низшей оценки берется 1.

3. Эти три цифры перемножаются. Полученное произведение называется «Показателем приоритета риска» — *Risk Priority Number — RPN*, которое для данного примера может изменяться от 1 до 125 (1 — когда все критерии имеют весовой коэффициент 1, 125 — когда для всех принято значение 5). С увеличением риска *RPN* возрастает.

4. Заранее устанавливается «критерий приемлемости», если значение *RPN* больше него, то нужно предпринимать «корректирующие» меры, если меньше, то риск мал и можно ничего не делать.

Это очень опасный подход! То, что он пропагандируется и буквально насаждается в фармацевцию, абсолютно неприемлемо.

В нем есть три фундаментальные ошибки:

1. Весовой коэффициент назначается человеком *субъективно*, по своему усмотрению. Эта произвольная оценка служит затем для принятия *ответственного решения*. Возникает вопрос: зачем нужна эта маскировка, если можно принять решение непосредственно, видя плохой шов в трубопроводе воды для инъекций?

2. Перемножаются *разные по смыслу* величины, и по их произведению делается вывод. Это очевидная методическая ошибка.

3. Произвольная оценка связана с обязательностью и ответственностью, *где никакие риски не допустимы!*

Что важнее: не допустить перепутывания продукции, ошибки в маркировке, применения плохого материала или микробного загрязнения? Это все — риски.

Методы анализа рисков учат, какими рисками можно пренебречь, а какими — нет, жонглируя весовыми коэффициентами, ранжированием и вероятностями.

В этом состоит *фундаментальная*, грубая и очевидная ошибка: в производстве лекарственных средств *никакой риск не допустим!*

Требования к производству изложены в нормативных документах, и эти требования нужно выполнять.

Сама постановка двойственной задачи, какие требования выполнять нужно, а какие можно опустить, порочна и исключительно вредна.

Если это так, то что остается на долю анализа рисков?

Тогда методам место в архиве недоразумений.

Делать нужно только одно — исключать риски, которые обозначены в нормативных документах.

Почему это сходит с рук? Потому что все это якобы необязательно. На самом деле необязательность только декларируется, а потом всеми способами оказывается давление на предприятие, которому проще откупиться, чем добиваться истины.

Это, собственно, и нужно анализаторам-консультантам. Полученный винегрет не подлежит государственной экспертизе. Иначе от всех этих анализов давно не осталось бы и следа.

Грамотное решение принято в системе пожарного надзора. Федеральным законом Российской Федерации от 22 июня 2008 г. №123-ФЗ «Технический регламент о требованиях пожарной безопасности» предусмотрено (статья 6):

«3. При выполнении обязательных требований пожарной безопасности, установленных федеральными законами о технических регламентах, и требований нормативных документов по пожарной безопасности расчет пожарного риска не требуется».

Допустимость отклонения от обязательных требований нужно доказать. Процесс доказательства называется анализом рисков. Если все требования выполнены, то ничего доказывать не нужно, и предмета для анализа нет.

15.6 Примеры применения анализа рисков

Автор не намерен никого задевать, но дискуссия необходима, поскольку примеры отражают общую картину.

15.6.1 Таблеточное производство

В публикации [51] на стр. 148, рассматривается таблеточный пресс. Анализ рисков проводится по методу FMECA.

Сначала строится блок-схема его работы (она должна быть в проекте). Затем обозначаются критические точки и возможные риски.

Далее эти риски группируются по критериям оценки:

- *тяжести* последствий;
- *вероятности* наступления опасного события;
- *возможности* обнаружения.

Каждому из критериев присваивается весовой коэффициент 1; 2; 3; 4 или 5 в зависимости от значимости критерия. Далее определяется показатель приоритета риска *RPN* перемножением этих трех значений. В качестве «критерия приемлемости» взято число 27. Объяснения, почему именно 27, а не круглое число 20 или 30, нет. От круглых чисел в анализах обычно уходят, видимо для придания обоснованности. С таким же успехом можно взять любое другое число.

В таблице 15.3 показаны результаты этого анализа. Таблица сделана всерьез, для реального применения, это не шутка.

Ни в одной из строк таблицы нет превышения критерия приемлемости, принятого равным 27. В строке 5 путем вычислений получено значение $RPN = 10$. Оно ниже критерия приемлемости. На основании «анализа риска» принято решение, что никаких действий предпринимать не нужно. Риск меньше назначенного критерия приемлемости, несмотря на то, что следствием этой причины может быть *гибель больного*, как показано в строке 5 таблицы.

Но это же полная чушь!

Ситуация, когда возможна угроза жизни человеку, должна быть исключена без всяких коэффициентов и манипуляций с цифрами.

Ранее мы указывали на фундаментальные ошибки этого метода. Ввиду их особой общественной опасности, повторим:

1. *Нельзя сравнивать несравнимое* — тяжесть события и вероятность его наступления. Опасное событие надо исключать, а не усреднять!

Для иллюстрации рассмотрим два события:

- одно — неопасное, например, опоздание самолета (тяжесть равна 1), но часто повторяемое (вероятность оценивается как 5);
- другое событие — опасное, например, авиакатастрофа (тяжесть по шкале весовых коэффициентов равна 5), но редкое (вероятность по шкале оценивается как 1).

Таблица 15.3

Пример применения анализа рисков [51]

№	Стадия процесса или оборудование	Возможный риск/отказ	Последствия	Причина	Меры по устранению	Вероятность	Тяжесть	Возможность обнаружения	RPN	Действия
						1-5	1-5	1-5		Да/нет
1	Подготовка оборудования	Очистка проведена плохо	Перекрестные загрязнения	Человек	Визуальный контроль перед сборкой	1	5	2	10	Нет
2	Подготовка оборудования	Калибровка не проведена вовремя	Несоответствие GMP	Организация	Инструкция	1	4	2	8	Нет
3	Подготовка оборудования	Пуансоны установлены неправильно	Металлические включения в таблетках, потери	Человек	Контроль сборки	1	3	1	3	Нет
4	Загрузка	Загрузка неполная	Гранулы не подаются в пресс	Отказ сенсора	Замена сенсора	2	2	1	4	Нет
5	Автоматическая загрузка	Не те гранулы	Гибель больного	Перепутывание продуктов	Правильная маркировка, электронный контроль идентичности этикеток	1	5	2	10	Нет
6	Регулировка	Плохая регулировка	Концентрация АФС слишком высока, вред больному	Оператор	Двойной контроль Контроль общей массы	1	5	1	5	Нет
7	Внутрипроизводственный контроль	Весы не отрегулированы	Неправильный вес, вред больному	Неисправность	Ежедневная калибровка весов	1	5	3	15	Нет
8	Прочее									

Таблица 15.3

Пример применения анализа рисков [51]

№	Стадия процесса или оборудование	Возможный риск/отказ	Последствия	Причина	Меры по устранению	Вероятность	Тяжесть	Возможность обнаружения	RPN	Действия
						1-5	1-5	1-5		Да/нет
1	Подготовка оборудования	Очистка проведена плохо	Перекрестные загрязнения	Человек	Визуальный контроль перед сборкой	1	5	2	10	Нет
2	Подготовка оборудования	Калибровка не проведена вовремя	Несоответствие GMP	Организация	Инструкция	1	4	2	8	Нет
3	Подготовка оборудования	Пуансоны установлены неправильно	Металлические включения в таблетках, потери	Человек	Контроль сборки	1	3	1	3	Нет
4	Загрузка	Загрузка неполная	Гранулы не подаются в пресс	Отказ сенсора	Замена сенсора	2	2	1	4	Нет
5	Автоматическая загрузка	Не те гранулы	Таблетка большого	Перепутывание продуктов	Правильная маркировка, электронный контроль идентичности этикеток	1	5	2	10	Нет
6	Регулировка	Плохая регулировка	Концентрация АФС слишком высока, вред больному	Оператор	Двойной контроль Контроль общей массы	1	5	1	5	Нет
7	Внутрипроизводственный контроль	Весы не отрегулированы	Неправильный вес, вред больному	Неисправность	Ежедневная калибровка весов	1	5	3	15	Нет
8	Прочее									

Возможность обнаружения того и другого наивысшая и оценивается как 5. Перемножим весовые коэффициенты и получим, что показатели приоритета рисков в обоих случаях одинаковы и равны 25.

Все это ничем не лучше, чем гадание на кофейной гуще или «ученые» споры средневековых монахов времен Фомы Аквинского: *сколько чертей может уместиться на кончике иголки?*

Это не просто чушь, это неуважение к тем, кто слепо пользуется абсурдными методами, глумление над ними. Возможно, эти лица заслуживают такого отношения. Но потом идем мы, здоровые люди, потребители конечного продукта. Мы не хотим этого!

Автор намеренно взял пример из авиации, поскольку он нагляден. В производстве многое скрыто и неочевидно. От этого ложные методы и приемы становятся еще опаснее.

2. *Нельзя* в качестве критерия для принятия решения использовать отвлеченное, *произвольно назначенное число*: почему оно 30, а не 7 и не 80? Лучше честно принять окончательное решение произвольно, а не прикрываться фиговым листком псевдонаучных методов.

Если бы тот, кто это написал, представил сам себя жертвой опасного события, то каким бы он назвал это число? Автор не раз задавал такой вопрос. Ответ всегда был один: после недоуменной паузы отвечали, что мой вопрос ненаучен и некорректен.

А почему, собственно, некорректен? Разве гадание на кофейной гуще в математическом маскараде корректно?

Намеренное затуманивание и наукообразные приемы есть введение людей в заблуждение, говоря проще — шулерство.

Это то же самое, что поместить в одну комнату больных насморком, дизентерией и чумой, всем присвоить весовые коэффициенты, определить *RPN*, задать «критерий приемлемости» и после этих выкладок прийти к заключению, нужна вентиляция в помещении или нет.

Это то же самое, что умножить рост на вес и судить о температуре тела.

Все это полная чушь. Именно чушь, причем крайне опасная. Об этом нужно говорить громко и ясно. Кормушку от господ анализаторов риска нужно отнять. Пусть упражняются где-нибудь подальше от нашей безопасности.

Производство лекарственных средств — слишком ответственное дело, и доверять его можно только профессионалам, отвечающим за свою работу.

15.6.2 Проектирование фармацевтических производств

Этот пример относится к стадии проектирования. Снова строится таблица, все технические системы разбиваются по элементам, указываются риски и пр. (таблица 15.4).

Критерий приемлемости принят равным 18.

Таблица может расширяться вправо и вниз.

Таблица 15.4

Пример анализа рисков при проектировании

№	Система, Процесс	Риск	Оценка риска				Действия	Меры по снижению риска
			A	B	C	AxBxC		
1	Подготовка воздуха	Нет увлажнения воздуха: - отказ парогенератора; - низкая влажность в помещении	1	3	1	3	Нет	Испытания IQ/OQ Текущий контроль
2	Подготовка воздуха	Нет подогрева или охлаждения воздуха: - механический отказ; - температура слишком высокая или низкая	1	5	4	20	Да	Контроль тепло/хладоносителя Испытания IQ/OQ Текущий контроль
47	Стены	Повреждение тележкой при ее движении	2	2	1	4	Нет	Установить защитные брусья

Из таблицы следует, что при отказе парогенератора никаких действий можно не предпринимать. Если так, зачем тратить деньги на парогенератор? Но, согласно таблице, меры по снижению риска принять можно: следует испытать оборудование и наладить контроль работоспособности. Эти меры элементарны и понятны без всякого анализа.

Охлаждению и подогреву уделяется больше внимания. Иначе можно замерзнуть или попасть в тропики. Показатель $RPN = 20$ подтверждает очевидное — то, что записано в нормах и известно всем, т. е. дает *тривиальный*, очевидный вывод.

Стены коридоров, где движутся тележки, нужно защищать полосами (брусьями). Это есть в стандартах и ясно любому.

Интересно следующее: несмотря на то, что по анализу рисков ($RPN = 4$, что меньше критерия приемлемости, равного 18), защитные полосы все равно предусматриваются.

Для чего тогда проводится анализ рисков?

15.6.3 Пример применения метода *НАССР*

Если отбросить весовые коэффициенты, то от анализа рисков остается поиск причин опасного события и принятие решения о корректирующих действиях.

Это нормально.

Вопрос в том, как искать причины.

В отчете ВОЗ [57], стр. 84-130, приводится иллюстрация применения метода *НАССР*. Составляется очень длинная таблица, в которой указываются технические системы, опасные события и возможные решения со ссылкой на нормативные документы. Эта таблица составляется для всего: помещений, оборудования, энергоснабжения и пр. — и занимают десятки страниц (пример приведен в таблице 15.5).

Главный вопрос: что включать в таблицу?

С этим вопросом связано следующее: нужно ли выполнять все пункты GMP?

Если да, то их все нужно внести в таблицу, и ее объем будет равен правилам GMP. Зачем это делать, непонятно, но предприятие вправе составлять такую таблицу, если ему это удобнее и нагляднее.

Если рассуждать, что какие-то пункты выполнять нужно, а какие-то нет, то это опасный путь. Конечно, в GMP есть гибкие формулировки, применение которых может варьироваться в зависимости от конкретной задачи, но в этом случае еще труднее — нужно обосновать, почему принято именно такое решение.

Рассмотренные примеры отражают общую картину.

Выводы в них либо абсурдны, либо тривиальны, т. е. очевидны без всякого анализа.

Автор принадлежит к ленинградской научной и инженерной школе. У нас давать *тривиальные* решения под маской науки считалось постыдным, а лица, занимавшиеся этим, из дальнейшего общения исключались.

15.7 Мина замедленного действия

Вернемся к руководству ICH Q9 по анализу рисков. Поскольку оно недавно включено в состав Части III правил GMP ЕС, оно может представить реальную опасность для качества лекарственных средств, реализуемых у нас.

Это руководство говорит, что оно *помогает самому предприятию* и облегчает работу *инспектора*.

Таблица 15.5

Пример применения анализа рисков (взят из зарубежного источника – Европа)

№	Функция оборудования	П.п. №	Оборудование, материал, свойство	Причина или фактор риска	Критичность		Меры по снижению риска	Уменьшение риска благодаря данной мере		Нормативный документ
					Да	Нет		Да	Нет	
1. Исходные материалы										
1.1	АФС и добавки	1.1.1	Идентичность	- производство АФС не соответствует GMP	X		- аудит производителя - оценка поставщика	X		Отчет
		1.1.2	Материал	- недостаточная защита по взрывопожаро-безопасности	X		- работа с малыми количествами; - применение взрывозащищенного оборудования; - обеспечение безопасности персонала; - обучение персонала; - система вентиляции	X X X X		Инструкции и пр.
				- остатки растворителя (изопропанола)	X		- тест по Европейской Фармакопее	X		Фармакопея
		1.1.3	Маркировка	- ошибка маркировки	X		- разработать инструкцию	X		Инструкция
3. Гранулирование										
3.1	Смешивание, гранулирование и сушка	3.1.1	Гранулирование	- Сушилка кипящего слоя не очищена	X		- маркировка об очистке - аттестация очистки	X		Инструкция
				- неверное количество жидкости	X		- подробная инструкция; - внутрипроизводственный контроль; - документирование	X		Инструкция
		3.1.2	Сушка	- температура	X		- контроль; - подробная инструкция	X		Инструкция
				- дефект приточного фильтра	X		- контроль, обслуживание	X		Инструкция
				- микробное загрязнение воздуха	X		- контроль загрязнения	X		Инструкция

Пример применения анализа рисков (взято из зарубежного источника – Европа)

№	Функция оборудования	П.п. №	Оборудование, материал, свойство	Причина или фактор риска	Критичность		Меры по снижению риска	Уменьшение риска благодаря данной мере		Нормативный документ
					Да	Нет		Да	Нет	
1. Исходные материалы										
1.1	АФС и добавки	1.1.1	Идентичность	- производство АФС не соответствует GMP	X		- аудит производителя - оценка поставщика	X		Отчет
		1.1.2	Материал	- недостаточная защита по взрывопожаробезопасности	X		- работа с малыми количествами; - применение взрывозащищенного оборудования; - обеспечение безопасности персонала; - обучение персонала; - система вентиляции	X X X X		Инструкции и пр.
				- остатки растворителя (изопропанола)	X		- тест по Европейской Фармакопее	X		Фармакопее
		1.1.3	Маркировка	- ошибка маркировки	X		- разработать инструкцию	X		Инструкция
3. Гранулирование										
3.1	Смешивание, гранулирование и сушка	3.1.1	Гранулирование	- Сушилка кипящего слоя не очищена	X		- маркировка об очистке - аттестация очистки	X		Инструкция
				- неверное количество жидкости	X		- подробная инструкция; - внутрипроизводственный контроль; - документирование	X		Инструкция
		3.1.2	Сушка	- температура	X		- контроль; - подробная инструкция	X		Инструкция
				- дефект приточного фильтра	X		- контроль, обслуживание	X		Инструкция
				- микробное загрязнение воздуха	X		- контроль загрязнения	X		Инструкция

В чем же оно помогает предприятию?

В том, что должны быть построены блок-схемы процессов, найдены критические точки, построены схемы вентиляции, подготовки воды и пр.? Но все это должно быть в проекте! Без этого не будет работать производство!

В том, чтобы был налажен текущий контроль и оформлена документация? Это все предусмотрено правилами GMP!

Или этот анализ нужен, чтобы лучше понять собственное производство? Возможно, но предприятие разберется в этом само. Нужно требовать **выполнения норм**, а не искусственно созданных методов.

Для улучшения собственной работы полезен чужой опыт.

В главе 20 книги приведен свод замечаний по письмам-предупреждениям FDA за 2010 г. Знание опыта других предприятий дает больше, чем любой анализ рисков.

Из всего, что было сказано ранее, следует мораль: документы по анализу рисков очень поверхностны и засорены ненужной или дезориентирующей информацией.

В производстве лекарственных средств **все связано с безопасностью.**

Для них никакой риск не допустим!

Нормы надо выполнять, а не оценивать, что выполнять, а что — нет.

Любая опасная ситуация должна быть устранена. На этом строилась и строится идеология высокоответственных систем, обеспечивающих безопасность человека. Другое дело, что при данном уровне развития техники невозможно или нереально устранить какой-либо риск. Тогда перед разработчиками ставится задача найти средства для устранения риска. В этом и состоит управление научно-техническим прогрессом.

Анализ рисков помогает инспектору?

Руководство ICH Q9 говорит, что анализ рисков помогает также инспектору. Это подтверждает в своей статье инспектор одной из земель Германии [51], стр. 11-23.

Чем помогает?

Автор статьи пишет, что инспектор располагает малым временем и не успевает детально рассмотреть производство. Если предприятие подготовило документацию по анализу рисков, то инспектору легче ознакомиться с производством и понять работу предприятия.

В этом подходе кроется фундаментальная ошибка!

Инспектору дают не первичные документы (схему подготовки воды, комплект спецификаций, протоколы серии и протоколы анализов лаборатории), а вторичные материалы, которые лишь частично повторяют первоисточник. Частично — потому что иначе материалы были бы идентичны оригиналу, т. е. использовался сам оригинал.

Таким образом, заключение о соответствии производства требованиям GMP делается не по первичным документам, а по их трактовке. Но правила GMP устанавливают требования к *первичным документам*, а не к их трактовке, по которой суждение может оказаться не объективным. Зачем нужна трактовка, если есть оригинал?

Производство должно выполнять правила, а не их трактовку, потребитель покупает в аптеке лекарство, а не систему анализа рисков или менеджмента качества.

Судить о производстве по выдержкам из документов или комментариям нельзя, это *мина замедленного действия!*

Если инспектору не хватает трех дней, пусть проверяет две недели. Нам, потребителям, нужно доброкачественное заключение инспектора, а не фикция из суррогатов. Или у инспектора не хватает знаний, он не может читать схемы?

Вот оно что! Опять все поставлено с ног на голову!

Оказывается, анализ рисков нужен инспектору, у которого нет времени или который чего-то не знает (или ничего не знает). Но такой инспектор не нужен, точнее — он вреден!

Правила GMP, лекарственные средства и мы с Вами существуем не для того, чтобы инспектору было проще. Это мы сохраним инспекцию, чтобы она правильно оценивала производства, следовала необходимой для этого процедуре и была укомплектована нужными кадрами.

15.8 Что в США?

Там картина другая. На конференции PDA (*Parenteral Drug Association*, глава 23, не нужно путать с FDA) в Вашингтоне в сентябре 2011 г. зашел разговор об анализе рисков и работе инспекторов FDA. Было отмечено, что в США обращают внимание на суть дела, а в Европе увлекаются формальными методами. То, что FDA смотрит на суть, а не на имидж, подтверждает проведенный автором анализ всех писем-предупреждений FDA за 2010 г. (глава 20).

В них нет ни одного замечания о том, что не применен метод анализа рисков. Только в трех письмах есть упоминание об анализе рисков, но это понятно, предприятие должно анализировать свою работу, и замечания относились к тем, у кого дела совсем плохи.

На той же конференции рассматривался порядок проведения инспекций FDA. Был упомянут известный инспектор Т. Ариста, что вызвало оживленную реакцию представителей двух предприятий, расположенных в разных частях света. Состоялся обмен мнениями.

Этот инспектор проводит на предприятии столько времени, сколько нужно, будь то две недели или более. Он начинает с того, что садится за стол, располагается основательно и просит дать ему проект,

например, схемы подготовки воды. Далее он шаг за шагом, клапан за клапаном, шов за швом проверяет схемы, их исполнение, протоколы испытаний — все, что относится к подготовке воды. На это тратится столько времени, сколько нужно, а не сколько выделено.

Инспектор умеет читать схемы и знает, что такое сварной шов, причем не только знает, но и умеет отличить хороший шов от плохого. Он смотрит первичные документы, проверяет их правильность, потом смотрит протоколы испытаний и проверяет соответствие оборудования первичной документации.

Он ничего особенного не делает, только проверяет правильность документации и фактическое соответствие ей. В этом суть работы инспектора. Только так можно выявить недостатки. И для этого нужно только одно — быть компетентным! Так работают зрелые и грамотные люди, которые сами знают дело, проверяют его, а не имидж, их не проведешь горами бумаги.

Возвращаясь к реакции аудитории на инспектирование FDA, отмечу, что была не только обостренная реакция, было уважение к инспектору, его профессионализму, знанию производства и умению найти проблемные места.

Поняв все это, становится ясным, почему FDA доверяет лишь двум-трем инспекциям Европы, а Канада не доверяет вовсе и посылает туда своих инспекторов каждый раз, на каждое предприятие.

Нам тоже не следует доверять инспекторам, которые за два-три дня проверяют предприятие по стопкам бумаги на тему анализа рисков.

15.9 Рациональный смысл в анализе рисков

Сказанное до сих пор касалось анализа сложившейся ситуации.

А как быть производителям, которым нужно выполнять нормативные требования?

В долгосрочной перспективе нужно добиваться, чтобы абсурдных норм не было. К сожалению, на предприятиях есть люди, которые сами предпочитают прятаться за надуманными методами. Писать бумаги легче, чем заниматься делом по существу. Речь не о них. Нам всем нужно занимать активную позицию и добиваться оздоровления нормативных документов. Но для этого нужно время.

А что делать уже сейчас, коль скоро требование анализа рисков есть?

Прежде всего, нужно иметь в виду, что есть только само требование об анализе рисков, а обязательных методов нет. Предприятие само выбирает, как проводить анализ рисков, можно предложить и собственный подход.

Раз так, то в анализе рисков нужно найти рациональный смысл. Этот смысл различается для действующих и создаваемых производств.

15.9.1 Действующие производства

Нужно сделать следующее:

1. Провести оценку соответствия производства требованиям GMP. Это может быть внутренний аудит с привлечением, если нужно, сторонних специалистов по отдельным вопросам. Если предприятие само не может провести такой анализ, нужно пригласить аудитора со стороны. Главное, чтобы аудит не был поверхностным или некомпетентным. В этом состоит риск при приглашении сторонней фирмы, и его нужно свести к минимуму.

По результатам аудита нужно самим понять, может ли действующее производство быть приведено в соответствие с требованиями GMP или нет. Если может, то следует составить план организационно-технических мероприятий со сроками выполнения и необходимыми ресурсами. Сроки и ресурсы должны быть реальными.

Если производство безнадежно и его нужно реконструировать или строить заново, то следует оценить, как долго оно еще сможет удержаться на плаву, и принять решение как быть дальше (провести реконструкцию, изменить номенклатуру и т. д.).

2. Привести в порядок систему документации и выполнить все организационные планы согласно GMP.

3. Наладить четкую систему анализа отклонений от спецификаций (глава 14, п. 14.8) с документальным оформлением. Это важнейший элемент анализа рисков. Он позволяет предупредить многие опасные ситуации, в том числе рекламации.

4. Наладить работу по анализу рекламаций, отзывов и возвратов продукции.

5. По результатам анализа отклонений от спецификаций, рекламаций и пр. разработать и принять необходимые меры и проверить, насколько они сняли проблемные вопросы.

6. После устранения причин следует проводить дальнейший анализ процесса (отклонений от спецификаций), анализ надежности (отказов) и устранение недостатков.

Отклонения не только устраняются, они появляются сами.

Важно свести появление отклонений к минимуму. Причины их могут носить постепенный, накапливающийся характер или быть внезапными. В первом случае формирование отклонений нужно предвидеть и предотвращать, в обоих случаях — оперативно их обнаруживать и принимать меры по недопущению их вновь.

7. Всю эту работу проводить постоянно, регулярно проводя самоинспекции. Раз в год нужно выполнять ревизию документации, оценивать тенденции в изменении качества и составлять план организационно-технических мероприятий на следующий год.

8. Вести базу данных об отклонениях и отказах, систематизируя ее по причинам.

Эту работу нужно организовать (см. пример фирмы *Nutricia*).

Когда прогресс достигнут, останавливаться нельзя. Нужно продолжать контроль и анализ, так как изменения поставщиков или качества работы одного и того же поставщика, персонала, износ оборудования, внесение изменений и пр. могут быть причиной рисков.

Пример

Удачным примером организации работы по анализу рисков является работа компании *Nutricia*, Нидерланды (производство продуктов питания для детей).

Эта работа началась после того, как в 1993 г. была отозвана серия продукции, содержащая остатки дезинфицирующих средств. Было принято решение внедрить Систему анализа рисков в критических контрольных точках — САРК.

Суть системы состоит в следующем:

- организовано 36 групп САРК на головном предприятии, в состав которых входит 20 % сотрудников предприятия;
- средняя численность группы — 5 чел.;
- группы собираются еженедельно на краткие рабочие встречи;
- организовано проведение внутренних аудитов (самоинспекций);
- налажен анализ претензий потребителей;
- организовано проведение инспекций поставщиков;
- создана, поддерживается и постоянно обновляется собственная база данных о загрязнениях.

На предприятии были выявлены проблемные места:

- персонал;
- загрязнения;
- дефекты в сырье;
- отклонения от требований стандартов.

Все это очень близко к проблемам любого фармацевтического предприятия.

Схема работы по анализу рисков проста (рис. 15.3):

- ведение реестра отклонений от требований спецификаций (рекламация и пр.);
- определение узких мест (проблем в критических контрольных точках);
- ликвидация узких мест;
- анализ работы;
- снова определение узких мест и т. д.

Рисками в производстве лекарственного средства являются:

- нарушение его состава;
- загрязнения;
- перепутывание продукции;
- неправильная маркировка и пр.

Причинами риска могут быть:

- плохое оборудование, процессы и помещения;

- плохие материалы;
- ошибки персонала;
- низкий уровень проекта;
- плохой порядок очистки поверхностей, из-за чего в последующий продукт могут попасть остатки другого продукта или детергента;
- плохой процесс стерилизации;
- плохо организованная эксплуатация и техническое обслуживание;
- и многое другое.

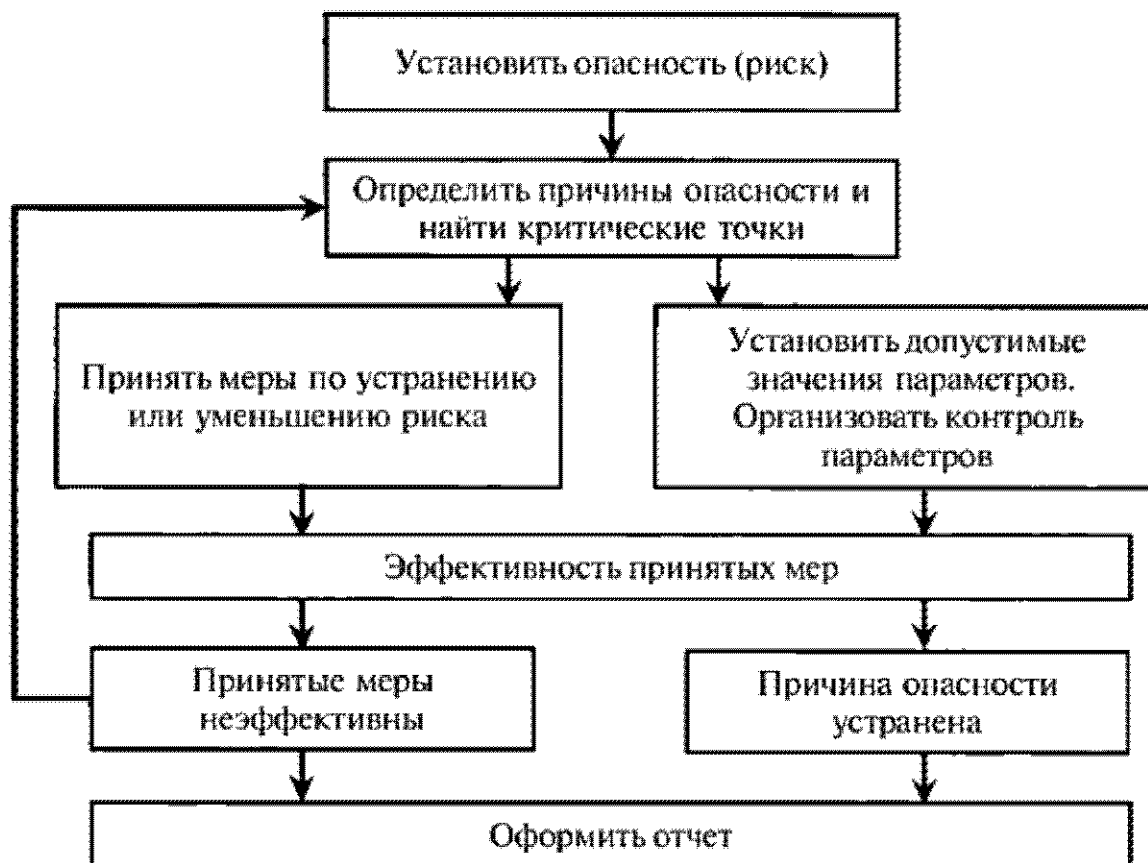


Рис. 15.3. Схема работы по анализу рисков

По всем этим ситуациям требуется проведение анализа и принятие профилактических мер.

Пример 1

Распространенной причиной превышения предельных значений концентрации частиц в воздухе чистого помещения является плохая уборка, когда загрязнения накапливаются постепенно. Это типичный пример постепенного отказа. Выявить это нарушение можно за счет периодического или непрерывного контроля.

Пример 2

В зоне асептического наполнения из-за небрежности персонала (нарушение правил поведения или переодевания) произошло кратковременное повышение концентрации частиц, т. е. внезапный отказ. Периодический контроль его обнаружить не может. Поэтому правила GMP требуют непрерывного контроля чистоты воздуха в зоне А.

Пример 3

В 80-е годы в США было установлено, что одной из основных причин низкого качества лекарственных средств является плохая подготовка воды (см. главу 8). В течение короткого времени был:

- проведен анализ ситуации;
- разработаны конструктивные решения систем подготовки и распределения воды очищенной и воды для инъекций, обеспечивающие требуемое качество воды;
- предложены новые методы непрерывного контроля качества воды на линии взамен контроля множества параметров в лаборатории (периодический контроль).

К этим методам относится контроль общего органического углерода в воде и ее проводимости. Введение в фармакопеи США и Европы этих методик позволило снять проблему риска загрязнения воды. Особенно наглядно это проявляется при контроле кратковременных загрязнений. После замены фильтров уровень загрязнений скачкообразно возрастает, затем, по мере промывки фильтра, снижается. Этот анализ позволяет не допустить поступления загрязненной воды потребителям.

Пример 4 — паровой котел

Опасным событием при работе парового котла является его взрыв. Причина взрыва — высокое давление пара в котле. Для исключения этого события принимаются следующие меры:

- устанавливается предельно допустимое значение критического параметра — давления пара для данного котла;
- предусматривается непрерывный контроль давления;
- устанавливается спускной клапан, сбрасывающий пар из котла при достижении давлением некоторого значения, меньше предельно допустимого;
- на заводе-изготовителе проводятся испытания котла (приемо-сдаточные испытания), а на месте эксплуатации после завершения монтажа проводятся пусконаладочные испытания с оформлением документации;
- организуется техническое обслуживание и ремонт котла, включая его периодическую промывку, осмотры, калибровку манометра и пр.

Пример 5 — паровой стерилизатор

Для обеспечения гарантированного уровня стерильности продукции нужно, чтобы в самой холодной точке стерилизатора температура составляла 121° С в течение не менее 15 мин. Это достигается конструкцией стерилизатора и схемой загрузки, обеспечивающими равномерный прогрев, непрерывным контролем температуры воздуха внутри стерилизатора с помощью термопар и испытаниями стерилизатора (приемо-сдаточными, пусконаладочными и периодическими).

Проблема исключения опасного события — выпуска нестерильной продукции — решена конструктивными мерами (конструкцией и возможностью непрерывного контроля) и организационными мерами (выпуском серии продукции только при условии соответствия температуры в контрольных точках нормативным значениям, испытаниями стерилизаторов, калибровкой термопар и пр.).

Из примеров видно, что для исключения опасного события нужно:

1. Установить связь между опасным событием и его причиной;
2. Предусмотреть конструктивные или проектные решения, исключающие опасное событие;
3. Предусмотреть средства контроля критических параметров;
4. Убедиться в том, что оборудование исправно и работает как предусмотрено;
5. Организовать систему технического обслуживания и ремонта;
6. Контролировать критические параметры и анализировать тенденции их изменения (причины изменения).

15.9.2 Новые производства

Этапы работы:

1. Первый и основополагающий шаг — это разработка проекта. На этой стадии исключаются многие риски и обеспечивается соответствие объекта правилам GMP.

2. Построить объект по проекту и выполнить пусконаладочные работы, испытания и аттестацию.

3. Создать систему документации и предусмотреть все организационные меры согласно GMP.

4. Подобрать поставщиков, чтобы риск дефекта из-за материалов был исключен;

5. Подготовить персонал, чтобы снизить или исключить риск.

6. Провести анализ рисков по варианту 1 (п. 15.9.1).

15.9.3 Практические примеры

Поражение людей и ущерб окружающей среде

Этот вид событий относится к промышленной безопасности и не входит в область применения правил GMP. Такие события должны быть исключены. Разговоры о вероятностях и пр. здесь неуместны.

Пример

В технологическом цикле производства аскорбиновой кислоты есть операция сушки сорбозы. Резервуар — сушилка сорбозы — должен быть заземлен.

При нарушении заземления резервуар накапливает электростатический заряд и при взрывоопасной концентрации взвеси порошка сорбозы происходит взрыв. Для исключения этого события установлены требования к устройству заземления, предусматривается контроль его целостности, и все это является предметом надзора органов промышленной безопасности.

На случай взрыва предусматривается взрывной клапан и направление выброса в безопасном направлении. Именно так выполнены современные сушилки.

Все это регламентируется обязательными нормами, которые нужно выполнять. Эти нормы могут давать разные варианты решений, но методика принятия этих решений четко определена. Никаких анализов рисков на предприятии проводить не нужно. Ему остается только одно — выполнять эти нормы.

Непрерывный контроль критических параметров

Важным фактором предупреждения рисков является непрерывный контроль критических параметров в критических контрольных точках, называемый иногда мониторингом.

При организации непрерывного контроля следует определить:

- какие параметры являются критическими,
- в каких точках нужно организовать контроль этих параметров.

Для иллюстрации рассмотрим следующие примеры.

Пример 1. Контроль чистоты воздуха в производствах стерильных лекарственных средств

Правилами GMP ЕС, приложение 1 (ГОСТ Р 52249) установлены требования к контролю концентрации частиц в воздухе зон А и В производств стерильных лекарственных средств. Этот контроль следует выполнять в течение технологического процесса. Требование это разумно, так как во многих случаях вблизи критических зон требуется присутствие персонала, а он является источником ошибок и загрязнений. Но правила GMP не указывают, в каких именно точках нужно устанавливать сенсоры для счета частиц.

Анализ рисков и практика показали, что такими точками являются зона выхода флаконов (ампул) из стерилизатора, зона наполнения и зона укупорки флаконов. В них и нужно размещать сенсоры. Это не исчерпывающая рекомендация. Если в конкретном производстве на конкретном оборудовании выявляются другие точки риска, сенсоры нужно устанавливать и там.

Пример 2

Проект асептического производства жидких лекарственных средств во флаконах выполнен для очень стесненных условий. Укупоренные и закатанные флаконы подаются из зоны А/В в помещение просмотра (зона D) через «мышиную щель». Из этого помещения дверь ведет в коридор (зона D). Помещение просмотра имеет избыточное давление по отношению к коридору.

Рискованной ситуацией является открытое состояние двери. Известный международный эксперт д-р Г. Шихт, проводивший аттестацию проекта, а затем аудит чистых помещений, расценил длительное нахождение двери в открытом состоянии как рискованное.

Для снижения риска был установлен таймер, включающий прерывистый звуковой сигнал тревоги при нахождении двери в открытом состоянии более 15 с. Эта мера есть в требованиях FDA [34, IV, C].

Ошибки в проектах

В последние годы обозначилась опасная тенденция — плохие проекты и объекты, выполненные западными фирмами.

Мир сейчас совсем не тот, что был 20 лет назад. В те годы можно было принять за эталон проект западноевропейской фирмы. Сейчас все изменилось. Неудобно называть страну, которая раньше была образцом четкости. Сейчас из нее идут ужасные проекты, да еще с дозой демагогии, которая исходит из убеждения, что мы — народ отсталый и невежественный, нам можно сбыть все, что угодно.

Пример

Свежий пример от декабря 2011 г.

Западная фирма сдавала крупный больничный комплекс с палатами интенсивной терапии, предназначенные для выхаживания больных после трансплантации костного мозга. По ГОСТ Р 52539—2006 над постелью больного должна быть зона с однонаправленным потоком воздуха класса 5 ИСО (концентрация частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм должна быть не более 3520 частиц/м³ в воздухе). Эта норма ГОСТа соответствует принятой более 25 лет назад в Европе практике и с 90-х годов применяется в России.

В действительности никакого однонаправленного потока не было, воздух поступал в палату от одного НЕРА фильтра (примерно 600 м³/ч), и над постелью больного соответствовал классу 8 ИСО (фактическая концентрация частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм составляла от 300 тыс. до 1 млн. частиц/м³).

Приточные и вытяжные диффузоры (распределительные решетки) в палатах на нескольких больных были расположены так, что предполагали перекрестное загрязнение. Ряд диффузоров неплотно прилегал к потолку, т. е. место прилегания не было герметизировано и в щелях могли накапливаться загрязнения.

Представитель фирмы заявил, что это сделано преднамеренно, для турбулизации потока воздуха, щель нужна для удобства демонтажа фильтров. Он же заявил, что через НЕРА фильтры должен постоянно подаваться воздух, иначе на стороне НЕРА фильтра, выходящей в чистое помещение, будут скапливаться микроорганизмы. Интересно, а разве производство, контроль, упаковка, транспортирование и монтаж проходят в стерильной среде и при работающем фильтре? Разве ламинарные шкафы не отключаются в нерабочий период?

Это не просто абсурд, это — заявления представителя зарубежной фирмы, ставящие своей целью ввести заказчика в заблуждение и любой ценой сдать объект, несмотря на дефекты.

Раньше было проще. Проекты были хорошими и делались грамотными специалистами. Все риски были учтены нормативными документами и предусмотрены при разработке оборудования. Была грамотная и честная экспертиза. Сейчас жизнь сложнее. Качество проектов резко упало. И никакой анализ рисков тут не поможет.

Доверять судьбу производства можно только профессионалам, доказавшим качество своей работы многолетней практикой.

15.10 Несколько общих советов

Важно не допустить подмены дела фразой. Демонстрировать «анализ рисков» легче, чем организовать работу по GMP.

Этот сюжет не нов. В середине 60-х годов вышел фильм «Председатель» с Михаилом Ульяновым в главной роли. В нем есть сцена из заседания бюро райкома партии. В районе почти голод, продуктов нет, а секретарь райкома говорит, что они отстают: в районе нет ни одного Героя Социалистического труда по свиноводству.

Если от людей требовать не дела, а выполнения показателей или внедрения методов, как делать дело, вместо самого дела, толку не будет. Люди отчитаются показателями и методами, а безопасность и качество останутся в стороне.

Важно помнить: *решения принимают не методы, а люди.*

Если человек игнорирует предупреждение об опасности, то никакой метод не поможет.

Пример

В 1986 г. произошла катастрофа с космическим кораблем Челленджер. Причиной был дефект в кольцевом уплотнении стартового усилителя (реактивного двигателя), из-за чего пламя достигло резервуара с водородом, и произошел взрыв. Младший персонал докладывал об этой опасности, но руководство не придало этому значения и меры не были приняты.

Какие методы анализа рисков нужны, чтобы все уплотнения были должного качества?

Самые простые: нужно знать назначение уплотнений и представлять себе опасность их дефекта. Нужно знать, где они находятся, знать, как их ставить, выполнить работу практически и проверить результат. Все, больше ничего не нужно. Никакой анализ рисков здесь не нужен, если выполнить все эти действия, а если не выполнить, то он вреден, так как создаст иллюзию работы вместо самой работы, что и произошло с Челленджером.

Еще один пример — бытовой. Для того, чтобы из закрытого водопроводного крана не текла вода, сальник (уплотнение) в кране должен быть исправен. Все это знают. На уровне водопроводного крана каждый из нас специалист и никакого анализа не нужно.

Сложные технические системы отличаются от водопроводного крана тем, что там не одна точка риска, а множество, и они требуют специальных знаний.

Специалист — это человек, который в данной области знает все, каждую деталь, и ни одна мелочь не ускользает от его внимания. Автор знает по личному опыту, что таких проблем может быть очень много. Они все должны быть записаны. С течением времени появляются новые данные, разрабатываются новые технические реше-

ния, и все они до гайки, до контакта или паяного соединения должны анализироваться.

Это трудно. Руководители, не имеющие опыта и не настроенные работать по существу (таких много), стремятся найти упрощенные решения сложных задач. Решение может быть простым, но путь к нему далеко не всегда очевиден. Главное, что должен понимать руководитель, — это то, что анализ должен проводить специалист, и не поддаваться соблазну упрощенного подхода.

Решение не может быть упрощенным. Оно должно быть правильным, простым или сложным.

Соблазн уйти от решения по существу и пойти легким путем, пусть и сомнительным, свойственен многим людям. Многие страдают от избыточного веса. Для того, что бы снизить вес, есть единственный рецепт: нужно меньше есть и больше двигаться. Других способов нет. Это знают все. Но это трудно. И люди ищут легкие пути, принимают сомнительные таблетки, идут к шарлатанам, наносят вред своему здоровью, тратят уйму денег, только бы не трудиться, не совершать усилие над собой.

В производстве то же самое. Гораздо легче создать имидж работы, показать всем анализ рисков по «ученому» методу, чем заниматься работой по существу.

Очень опасно идти на поводу формальных схем, преувеличивать их возможности и значимость. Лучшим советчиком является **здравый смысл**.

В Японии — стране, где появились разные системы качества и анализа рисков, — происходят трагедии, которые можно было не допустить без всяких анализов.

Системы качества и анализа рисков маскируют отсутствие настоящей системы защиты от опасных ситуаций.

Пример

В недавней истории концерна «Тойота» есть негативная страница. В большой партии автомобилей тормоза при нажатии на педаль не работали. Автор был в 2010 г. в Колорадо, США, куда поступило много машин с таким дефектом. Ему рассказывали о реакции водителя, когда он, маневрируя в потоке машин, пытается тормозить, а ничего не получается. Его реакция — паника, естественная бессознательная человеческая паника, когда речь идет о секундах и долях секунды.

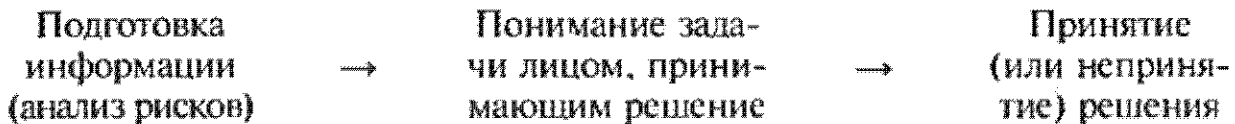
Тормоза должны быть абсолютно надежными, эта надежность должна быть заложена конструкцией и испытана так, чтобы места случайностям не оставалось. Анализ рисков сводится к ясному утверждению: никакой риск не допустим! Анализируются все возможные причины отказа, и разрабатывается конструкция, исключая их. По мере эксплуатации могут выявиться еще более опасные ситуации, в конструкцию добавляются другие решения.

Подмена дела методом, ссылкой на что-либо — занятие опасное. Соблазн упрощенных решений сам рискован и опасен.

Все эти методы — попытки формализовать, дать единую схему решения сложных задач, очень не похожих в разных отраслях, но имеющих общие черты.

Определить риск недостаточно. Нужно принять решение по его устранению. В этом заключается 90% проблемы.

Важно не только установить риск, но и принять решение:



Вторая и третья стадии — слабые звенья. Но это и самые трудные звенья, поскольку зависят от руководителей. Многие из них совершенно не понимают своих задач, кроме финансов, и не понимают своей ответственности за безопасность окружающих.

15.11 Вернемся к истории

Основы анализа рисков были заложены в 40–60-е годы в ракетно-космической, авиационной, приборостроительной и других отраслях промышленности, где отказ технической системы приводил к тяжелым последствиям. Эти работы были непосредственно связаны с развитием теории надежности и во многом были ее частью.

Отличительными особенностями того периода были высокий профессионализм разработчиков, привлечение множества специалистов высшей квалификации к решению проблемы надежности, в том числе из смежных областей. Их коллективный разум позволял принимать ответственные решения в быстро меняющейся обстановке при высоких темпах развития техники. Формализму и поверхностному подходу места не было. Последствия непродуманных решений быстро выявлялись, и за них нужно было отвечать.

В некоторых отраслях работа по исключению опасных отказов была основной задачей. Примером служат системы автоматического управления и блокировки на железнодорожном транспорте. Из всех отказов этих систем выделена группа опасных отказов. Под опасной ситуацией понимается ложная информация о свободности пути на станции или блок-участка на перегоне, из-за чего может произойти прием поезда на занятый путь или перевод стрелки под движущимся поездом. Это сложные системы и приборы, которые вобрали в себя множество инженерных находок и остроумных решений. Благодаря им крушения на железной дороге — большая редкость, и происходят они не из-за техники, а из-за людей, которым иногда удается обойти системы защиты. В этой отрасли никто не применял понятие «ана-

лиз рисков», хотя вся работа была направлена на исключение риска. Люди занимались делом: анализировали причины опасных отказов и исключали их разными методами.

Сам термин «анализ рисков» является искусственным и придуманным научными работниками, чтобы создать себе поле деятельности. Автор заявляет об этом с полной ответственностью, поскольку принимал участие в 70-80-е годы во многих семинарах и конференциях, где эта тема активно обсуждалась.

Анализ рисков — всего лишь броское название, за которым стоят известные вещи: диагностика и предупреждение отказов, исключение опасных ситуаций, т. е. все, чем занимается теория надежности.

Это не первый и не единственный пример, когда «наука» изобретает новую по названию форму, создающую иллюзию актуальности и новизны, а в действительности позволяющую эксплуатировать неосведомленность окружающих и их веру в полезность «научных разработок».

Скоро выявились два течения в анализе рисков:

- практики, разрабатывающие, изготавливающие и эксплуатирующие сложные системы;

- кабинетные люди, работники разных институтов.

Первые занимались делом. Им было не до формализма и поверхностных рассуждений. Они несли реальную ответственность за результаты своей работы.

Вторым нужны были диссертации и научные работы, за результаты которых они никакой ответственности не несли. Им нужно было «внедрение» в практику своих трудов и гонорары за них. Так появилось обнаучивание очевидных вещей. Оно не очень вредило практике до 90-х годов. В руководстве промышленностью были, в основном, грамотные люди, сами вышедшие из среды директоров, главных инженеров и ведущих специалистов. При них трудно было проташить ненужный схоластический документ.

Потом пришел рынок. Появилась возможность для неограниченной коммерции, а система технического управления промышленностью разрушилась. Нужно было только создать нормативные документы, обязывавшие предприятия внедрять ИСО 9000, менеджмент качества или ХАССП.

Примерно то же самое происходило на западе. С той разницей, что GMP, качество, стандартизация стали предметом коммерции раньше.

Очень много у нас научных и околонаучных работников, ставящих себя выше практиков. И мало людей дела, которым можно доверять.

А. С. Пушкин недаром писал:

«Ученых много — умных мало».

Это — фотография и нашего времени.

Псевдонаука и реальная работа

Министерство обороны США утвердило метод анализа *FMECA* в 1949 г. Об этом пишут многие в подкрепление рекламы метода. Но мало кто пишет, что его отменили в 1989 г., ничего не приняв взамен. Вряд ли это ведомство отказалось бы от полезного документа.

Почему же метод был принят? Нужно понимать то время. Новые виды вооружения появлялись буквально на глазах, почти мгновенно. Их сложность была велика, велика и ответственность.

Построенная в США первая вычислительная машина могла работать без отказа не более нескольких часов. В 1949 г. около 70% морской радиоэлектронной аппаратуры вооруженных сил США находилось в неработоспособном состоянии, а 50% оборудования и запасных частей выходило из строя во время хранения на складах.

Невозможно было положиться на эффективные, казалось бы, системы защиты. Они не работали! Состояние тревоги, стресс были очень сильны, требовалось срочное решение проблемы, и это решение лихорадочно искали. Положение усугублялось гонкой, сверхбыстрыми темпами разработок и их реализацией. Радиоэлектронная аппаратура сразу из лабораторий шла в производство, без отработки и испытаний, не говоря о технологической подготовке производства.

Неудивительно, что вовремя оказавшиеся в нужном месте изобретатели ***методов решения всех проблем*** нашли поддержку под обещание их эффективности.

Методы эти не дали ничего. В 50-е годы многие пуски ракет в США были неудачными, отставание от СССР в космосе было очевидно. На рубеже 50-60-х годов картина изменилась в корне, в том числе в плане обеспечения надежности, за счет привлечения серьезных специалистов, кропотливой тщательной работы, самого детального анализа каждой гайки и сварного шва, понимая, что в ответственном деле мелочей не бывает.

У нас быстрый прогресс в космосе был достигнут именно благодаря этой тщательной и скрупулезной работе.

Высокая надежность техники была достигнута не за счет методов анализа рисков, благодаря серьезной работе серьезных специалистов. В США это были У. Пирс, у нас — профессора А. М. Половко, Б. Е. Бердичевский и многие другие, создавшие школы специалистов, занимавшихся делом.

Читая опусы по анализу рисков, невольно возникает вопрос: как человечество жило до сих пор без них?

Соблазн получить легкие решения сложных проблем не нов. Он всегда манил авантюристов. Чего стоит только «академик» Лысенко, десятилетиями гипнотизировавший малограмотных руководителей страны сказками о чудесах в сельском хозяйстве!

Что изменится, если убрать методы анализа рисков, менеджменты качества и пр. и сконцентрировать работу на одном — выполнении требований GMP, не расплываясь?

Ответ ясен: безопасность и качество продукции повысятся. Предприятия будут заниматься только делом, их жизнь упростится и станет прозрачной, станет ясно, кто есть кто. В убытке будут только «менеджмахи», но для них есть лишь один рецепт — трудотерапия, общественно полезная практическая работа, поначалу самая простая — для формирования здорового сознания.

Анализ рисков — это хорошо раскрученная коммерческая акция, типа ИСО 9000, идущая в фармацевтическую промышленность на смену всем надоевшей и дискредитировавшей себя валидации.

Методы испытаний оборудования становятся конкретными, ясными и требуют специальных знаний. Валидация перестает быть кормушкой для непрофессионалов.

Разговоры о диаграммах Исикавы и пр. носят принципиальный характер. Два противоположных подхода — «теоретиков» и практиков — сталкиваются издавна.

Теоретики, не зная сути дела, пытаются навязать практикам общие схемы, которые якобы позволят лучше разобраться в ситуации. Эти схемы затуманиваются наукообразными терминами и иностранными словами без перевода на русский язык и часто воспринимаются практиками как «умные» руководства, в которых нужно разбираться и разбираться.

В применении к анализу рисков эти схемы построены на перечислении **всех возможных факторов**, их анализе, сопоставлении и т. д. Появляется благодатная почва для схоластики, диссертаций и пр. При этом упускается из виду, что по громоздким схемам на практике никто не работает, на них даже не смотрят. Этому есть глубокие психологические и философские корни. Фридрих Энгельс, критикуя лапласовский детерминизм, писал, рассматривая один из примеров, что наука, взявшаяся проследить все возможные причинно-следственные связи, станет не наукой, а пустой игрой.

Такая схема специалисту не нужна, а профану — бесполезна. Построив огромные схемы и деревья отказов, он не способен двинуться дальше.

Специалист действует иначе. Зная процесс и имея опыт работы, он **умеет выделить главное**, найти причины отказов и предложить меры борьбы с ними. Невозможно учесть и проследить все, нужно уметь найти критические точки, узкие места и, воздействуя на них, решить проблему.

Мы работаем в сфере безопасности, когда статистика не работает и от понятия «вероятность» нужно перейти к понятию «возможность» и исключению этой возможности.

В других сферах, не связанных с безопасностью, статистика также не работает. В начале решения задачи делается допущение, очень сомнительное, а затем гордится теория, которая маскирует это допущение.

15.12 В чем корни путаницы?

Общее и частное

Уже отмечалось, что сферы, где возникают опасные ситуации, очень разнообразны, при их анализе присутствуют как общие, так и частные факторы. Общее для всех случаев очевидно: нужно установить причинно-следственную связь, или причину опасного события.

Частное требует специальных знаний, и если к ним применять общую схему, то нужно показать ее правильность и полезность.

Всегда есть соблазн: хочется построить универсальный метод, который позволил бы без знания процесса, оперируя символами и формулами, защититься от опасного события.

Таких методов нет. В этом причина путаницы с анализом рисков, многообразия методов и бесполезности большинства из них.

Обязательные требования и прочие документы

Риски могут быть связаны с опасными ситуациями, а могут лишь приводить к материальному или моральному ущербу, например, при ошибке в торговом партнере или опрометчивом вложении денег в сомнительные акции.

То, что связано с безопасностью, регламентируется обязательными требованиями. В других случаях могут даваться лишь рекомендации, которые каждый волен применять или нет, и которые никого ни к чему не обязывают.

Подходы анализа рисков в первом и втором случаях различаются в корне.

Основой любого решения в технической, хозяйственной или другой области деятельности могут быть:

- нормативные правовые требования (обязательные);
- рекомендации и собственные суждения людей.

В первом случае отправной точкой являются **обязательные** требования, установленные законом, постановлением правительства, техническим регламентом или другим обязательным документом.

Обязательные требования оперируют терминами «**можно**» и «**нельзя**». Здесь нечего исследовать и анализировать. Обязательные требования нужно грамотно выполнять. Конечно, возможны разные варианты реализации обязательных требований. Например, для конкретного асептического производства можно по-разному выполнить планировочные решения и расстановку оборудования, организовать маршруты движения персонала, материалов и готовой продукции. Эти решения могут отличаться размерами площадей высоких классов чистоты (А и В), удобством работы, иметь разную стоимость. Насколько рационально выполнены обязательные требования, зависит от квалификации и способностей проектировщика. Но любые

варианты должны отвечать обязательным требованиям. Контроль их выполнения возложен на надзорные органы, т. е. на государство.

Во втором случае решение принимает человек, исходя из результатов анализа и оперируя понятиями «лучше» и «хуже».

Обязательные требования могут быть результатом «анализа рисков». Требования к производству и контролю качества лекарственных средств (GMP, фармакопея) постоянно усложняются, появляются новые, ранее не существовавшие требования. Например, в США и Европе в 90-е годы появились требования к инструментальным методам контроля чистоты готовых стерильных лекарственных средств по частицам более 10 мкм и 25 мкм, содержанию общего органического углерода в воде, совсем недавно — к заготовке сырья для приготовления лекарственных средств растительного происхождения и пр. Будучи введенными, эти требования вышли из области анализа и перешли в область обязательного выполнения.

Все это, казалось бы, просто и ясно.

Но не тут-то было. В некоторых странах и изданиях буквально насаждается идеология подмены обязательных требований проведением «анализа рисков». Это — опасное явление. Оно переводит производство из области четких обязательных требований в спорную и размытую область мнений, получаемых путем «анализа рисков». Эти мнения и результаты анализа могут быть разными у разных лиц. Их оценка разными работниками надзорных органов также может разной.

Налицо попытка подмены *объективного* подхода *субъективными* воззрениями отдельных лиц.

Пример

Допустим, инвестором принято решение построить завод стоимостью 100 млн. Евро на основе бизнес-плана и приемлемых сроков окупаемости. На основе нормативных требований разработан проект, и этот проект реализован. Если работа ведется в терминах обязательного выполнения только обязательных требований и надзорные органы не имеют право спрашивать ничего сверх этого, развитие событий предсказуемо и понятно.

Если же инспектор имеет право требовать что-либо сверх установленных обязательных и известных всем требований, основываясь на «анализе рисков» и собственном мнении, то картина становится совсем другой. Проектная организация должна также провести анализ рисков сверх установленных норм и угадать, что ее анализ будет таким же, что и у инспектора, либо потом заказчику придется «договариваться» с инспектором.

Налицо опасная ситуация: *нормы* подменяются *мнениями*. Этот поворот ведет к произволу, неопределенности и создает почву для коррупции.

Сравним этот случай с правилами дорожного движения. Легко представить себе ситуацию, когда инспектор руководствовался бы не правилами, а «анализом рисков». Общество на это отреагировало бы тут же, весомо, грубо, зримо, по телевидению. В производстве лекарственных средств положение серьезнее. Его болезни скрыты для большинства, а потому — опаснее.

Это фундаментальная проблема любого инспектирования, любых обязательств, любой системы: что является критерием — *то, что записано, или то, что думает инспектор?*

В первом случае процесс объективен и предсказуем, можно заранее планировать работу и быть уверенным, что если утвержденные требования выполнены, то все будет в порядке. Во втором случае приходит неопределенность: решение зависит не от нормы, а от мнения инспектора. Это очень опасный путь.

Особая опасность насаждаемых методов анализа рисков состоит в том, что они *допускают недопустимые события*. Выйдя из кабинета консультанта на предприятия, эта допустимость может быть использована кем-то в качестве оправдания своей негодной работы.

В руководстве ICH Q9 говорится, что *оно не вносит нового в существующие требования, устанавливаемые надзорными органами, и лишь может ими использоваться*. Другими словами устанавливаемые надзорными органами обязательные требования по-прежнему нужно выполнять. К этому императиву не применимы слова «лучше», «хуже», «возможно». Эти требования нужно выполнять!

Что остается кроме обязательных требований? Правильно, не-обязательные вещи. Если так, то зачем вообще морочить людям голову? Какие обои выбрать в кабинете директора (обязательных требований нет), разберутся и без советчиков. Но в том-то весь фокус и состоит, что декларируется одно, а делается другое.

Дальше незаметно внесена мысль «лишь может использоваться (надзорными органами)». Если надзорный орган что-то использует, то предприятие должно на это реагировать. Тактика незаметного и безобидного, казалось бы, включения нужных кому-то фраз давно используется разработчиками ненужных требований и никчемного оборудования. Все это искусственное накручивание делается, чтобы усыпить бдительность. Записанное вроде бы можно не выполнять, а потом оказывается — попробуй не выполни!

К этому добавляется гипноз: раз сказано, что это «научный» подход, значит, ему нужно верить. Это ошибка!

Еще 50 лет назад мириады бездельников и демагогов, которые расплодились под флагом системного анализа, обсуждали стоимость человеческой жизни, усредняли гибель людей с материальными потерями и очень обижались, когда им говорили, что их жизнь, судя по результатам работы, стоит меньше.

В серьезном деле с ними не считались.

Потом эта саранча перелетела на свежую почву, в мир неискушенных в кибернетике и системотехнике людей — к производителям продуктов питания и лекарственных средств. Оказалось, что это богатый мир, где можно бесконечно эксплуатировать неподготовленность и доверчивость людей.

Этот мир жестко регулируется. Если что-то провести в качестве обязательного документа, то на этом можно долго и хорошо жить, до тех пор, пока документ не отменят. В этом суть и истоки валидации, менеджментов качества, анализа рисков и прочей искусственно навязываемой предприятиям ерунды. Гораздо дешевле было бы просто платить прихлебателям, скажем 1% от объема продаж, лишь бы они не мешали работать.

В России деятели от анализа рисков до фармации еще не добрались. Они заняты пищевой промышленностью. С нею проще и выручка больше: если объем поставок лекарственных средств в стране составляет 20 млрд. долл. США, то одних хлебопродуктов — сотни миллиардов долларов. Деятели перегружены работой, но хлеб лучше не стал. Сплошь и рядом мы покупаем быстро плесневеющий хлеб, значит, хлебопекарни поражены плесенью. Их руководители предпочитают купить сертификат об анализе рисков, а не пригласить специалистов, навести порядок и снизить уровень микробных загрязнений до приемлемого уровня.

Понимая это, нам нужно заранее готовить рубежи обороны, иначе в аптеках появится новое — плесневеющие таблетки.

Методы анализа рисков опасны еще и тем, что произвольная оценка маскируется жонглированием цифрами. Придя в массы далеких от научных фокусов людей, оно создает иллюзию обоснованности. Именно иллюзию, поскольку за «анализом» не стоит ничего, кроме грубых методических ошибок и принципиальной недопустимости ряда методов для задач безопасности.

Пропагандисты методов анализа рисков, менеджментов и прочая публика прекрасно понимают это, но: «Васька слушает, да ест».

Они планомерно готовят для себя рынок, они усвоили одно — общество должно их кормить. Есть среди них и фанатики. Они верят в могущество цифр, возможность описать сложные процессы общими методами, не вдаваясь в суть самих процессов. Их воспаленный мозг подбрасывает практикам все новые методы.

Нам всем нужно договориться и сказать: «Инициаторы, примените эти методы на себе!»

Главное — это выполнение всех требований GMP, в том числе требований к стабильности продукта, его чистоте или стерильности, к гарантии соответствия документации. Если все это обеспечить, то что остается на анализ рисков?

Дальнейшее повышение гарантии качества?

Это, господа инициаторы, сделают без вас.

Для этого нужны профессионалы, вы к ним не относитесь.

Сказанное не ставит цель свести к нулю роль анализа рисков. Наоборот, ясное определение области применения позволит анализу рисков стать полезным средством поиска трудных мест, обеспечения надежности технических систем и эффективности работы производства в целом.

Автор так резко выступает против начетничества, показухи и формализма, поскольку на личном опыте знает, какой вред они наносят делу. Весь этот ненужный нарос:

- отвлекает от дела;
- создает видимость работы;
- воспитывает в людях сознание того, что вовсе не обязательно заниматься работой по существу, можно создать видимость работы, так легче и проще, и не надо тратить нервы, чтобы убедить всякую бездарь в своей правоте.

Это очень вредно для конечной цели: обеспечения безопасности, качества и надежности.

15.13 Заключение

Общеизвестно, что метод не имеет права на существование в двух случаях:

- если он не верен, т. е. дезориентирует пользователя;
- если он дает тривиальный результат, который может быть получен более простым путем или очевиден.

Методы по ICH Q9 попадают под обе эти категории и не пригодны для применения. Само приложение состоит из общих слов и перечня общих методов анализа рисков без их привязки к специфике производства. Это принципиальная ошибка. Подходы к анализу финансовых рисков, чрезвычайных ситуаций и техногенных катастроф отличаются от области применения GMP.

В итоге, руководство ICH Q9:

- не учитывает специфики производства лекарственных средств;
- не апробировано на практических примерах и не содержит их;
- не является обязательным.

Автор готов рассмотреть контрдоводы, т. е. примеры, которые показали бы полезность и правильность любого из этих «методов». Перевод ICH Q9 (приложения 20 к GMP EC) дан в журнале «Технология чистоты» № 2/2009, www.asincom.info.

У людей есть еще инерция мышления, есть какое-то доверие к «науке», и эта «наука» бессовестно и бесстыдно пользуется этим доверием, вводя в заблуждение людей. За обилием методов и «ученых» фраз стоит желание разработчиков каждому иметь свою нишу в дележе пирога доверчивости людей и «обнаучить» то, чего нет.

Джон Шарп указывает на опасность методов анализа рисков, несмотря на их декларируемую «добровольность»: могут найтись инспекторы, которые будут ожидать и писать, что *HAZOP* недостаточен, и надо бы добавить *FMECA* и *FTA* [14].

Найдутся и предприятия, которые вместо GMP приготовят коктейль из *НАССРа*, *РНА* и *FTA* и удовлетворят им инспектора.

Это опасно!

Метод должен быть:

- полезным;
- новым, т. е. содержать существенную новизну до такой степени, чтобы был смысл им заниматься;
- не содержать лишнего;
- изложен ясно.

Оценивая новый метод, нужно задать вопрос: а что будет, если метод не будет принят? Какие потери понесет практика?

Анализ рисков нужен, но он не панацея от всех бед и имеет ограниченную область применения, преувеличивать которую не следует.

Незаметно и потихоньку методы анализа рисков насаждаются в область действия обязательных документов, связанных с безопасностью. Сначала было руководство ICH Q9, мало кого затрагивавшее, затем в GMP ЕС ввели необязательное приложение 20 с текстом ICH Q9, потом приложение 20 упразднили и текст перенесли в специально созданную Часть III. Рейтинг текста явно повысился. Потребовалось специальное разъяснение ЕС, что анализ рисков не является обязательным. Что будет дальше? Не пора ли нам сказать свое слово: мы многое покупаем в ЕС и хотим, чтобы за наши деньги мы получали лекарственные средства только от производств, работающих по GMP. Для этого мы будем проверять всех на соответствие GMP, а не менеджментам анализа рисков.

Осмысливая сказанное, задаешься вопросом: а что это за люди, которым доверено разрабатывать нормы и рекомендации по производству лекарственных средств (ICH Q9 и пр.), и каков их уровень? Эти люди работают под вывеской международной организации, которой принято доверять без проверки.

Ответ на поставленный вопрос только один: этим людям доверять нельзя!

Если так пойдет дальше, то нам нужно во весь голос потребовать инспектирования зарубежных предприятий, особенно тех, кто преуспевает на ниве весовых коэффициентов, смешивая несовместимое.

Глава 16

УПОЛНОМОЧЕННЫЕ ЛИЦА

Уполномоченные лица: что нового?

ГОСТ Р 52249–2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» (прямое введение Правил GMP ЕС в России) устанавливает понятие *уполномоченного лица* и определяет основные его функции.

Уполномоченное лицо — термин для нас новый. Но так ли нов его смысл? В чем состоят его отличия, а в чем он совпадает с давно освоенной у нас практикой?

Для ответа на эти вопросы рассмотрим функции уполномоченных лиц, требования к ним, порядок назначения и их ответственность. Эти вопросы раскрыты в ряде документов: ГОСТ Р 52249–2009, Директивах Европейского Союза, Кодексе правил для Уполномоченных лиц (Великобритания), Положении ВОЗ об Уполномоченных лицах. Ниже рассмотрены требования ГОСТ, Директив и Кодекса. Положение ВОЗ не рассматривается, поскольку во многом (местами дословно) повторяет Кодекс Великобритании.

ГОСТ Р 52249–2009 (GMP ЕС)

Согласно ему «Уполномоченное лицо (*Qualified person*): Сотрудник предприятия-производителя, принимающий окончательное решение о выпуске серии лекарственного средства». Это просто и ясно. Это то, чем у нас всегда занимался начальник отдела контроля качества или заместитель директора по качеству.

ГОСТ Р 52249–2009, Часть I, устанавливает следующие требования:

- Ответственность за функционирование системы обеспечения качества возлагается, в первую очередь, на руководителей и уполномоченных лиц (п. 1);

- Реализация лекарственных средств до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия продукции произведена и проверена в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации лекарственного средства (п. 1.1, VII);

- Получение разрешения на продажу или поставку любой серии продукции возможно только после подтверждения уполномоченным лицом ее соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации (п. 1.3, VII);

- Уполномоченные лица должны быть заняты на предприятии, как правило, полный рабочий день (п. 2.3).

В перечне обязанностей уполномоченных лиц (п. 2.4) детализируются приведенные выше положения. Квалификация уполномоченного лица должна соответствовать установленным требованиям. Уполномоченное лицо должно входить в штат предприятия-производителя лекарственных средств. Его обязанности могут быть переданы только лицам, имеющим статус уполномоченного лица.

Приложение 16 к ГОСТу дает порядок подтверждения соответствия серии продукции с целью ее выпуска, выполняемый уполномоченным лицом. Это приложение детализирует работу уполномоченного лица и, по сути, *не отличается от нашей практики.*

Европейский Союз

В Европе действуют две Директивы, определяющие требования к уполномоченным лицам:

- Директива 2003/94/ЕЕС от 8 октября 2003 г., устанавливающая принципы и руководства по производству лекарственных средств для людей и лекарственных средств, предназначенных для исследований (для людей) — *COMMISSION DIRECTIVE 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use;*

- Директива 2001/83/ЕС от 06 ноября 2001 «О Кодексе Европейского сообщества «Лекарственные средства для человека» — *DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.*

Первая из них констатирует, что обязанности уполномоченных лиц должны быть определены в должностных инструкциях, вторая устанавливает требования к уполномоченным лицам.

Директива 2001/83/ЕС:

- требует наличия уполномоченного лица;
- устанавливает квалификационные требования к нему;
- регламентирует ответственность;
- вводит понятие профессионального кодекса поведения и устанавливает обязанность следовать ему.

Эти требования детализированы в правилах GMP ЕС (ГОСТ Р 52249-2009) и рассмотрены ниже в сравнении с отечественной практикой.

Соединенные Штаты Америки

В США понятие уполномоченного лица отсутствует. Решение о выпуске серии продукции принимает начальник отдела качества.

В чем смысл статуса уполномоченного лица?

Отдел контроля качества должен быть независимым от производства. Это — основополагающий принцип.

Но в действительности начальник отдела контроля качества находится в непрестом положении:

- с одной стороны, он не имеет права выпускать продукцию с отклонениями от документации;

- с другой стороны, он — лицо подчиненное и зависит от директора предприятия.

Директор не приказывает начальнику отдела качества выпустить продукцию с отклонениями и не ставит себя под удар, но оказать давление может.

Поэтому в Англии появилась идея придать независимость этому лицу от руководства. Сделано это было введением понятия «уполномоченное лицо». Этот статус должен иметь работник, дающий разрешение на выпуск серии продукции. Имя уполномоченного лица указывается в лицензии на производство. Такая практика была распространена на всю Европу.

Кто утверждает уполномоченное лицо?

В Англии статус уполномоченного лица подтверждается одной из трех организаций:

- Институтом биологии;

- Королевским обществом фармацевтов Великобритании;

- Королевским обществом химиков.

Эти общества дают характеристику кандидату, которая учитывается органом, выдающим лицензию.

В России и СНГ отмечены попытки ввести аналогичную схему со стороны ассоциаций производителей и просто лиц, желающих этим заняться. Ни то, ни другое не годится. В первом случае теряется условие независимости, второй случай трудно комментировать. Нужно обладать особыми качествами, чтобы ставить себя на один уровень с почетными профессиональными и независимыми обществами, высокий престиж которых подтвержден многолетней безупречной работой.

Мы вынуждены были сохранить в ГОСТ Р 52249 понятие уполномоченного лица, поскольку ГОСТ является прямым введением правил GMP EC.

С точки зрения автора само понятие уполномоченного лица избыточно и скорее отражает общую тенденцию многословия вокруг GMP, чем реальную проблему.

В чем отличие от обычной практики?

В Англии уполномоченное лицо отличается от обычного начальника отдела контроля качества тем, что его имя вносится в лицензию на производство на основании характеристики королевского или другого общества. То же самое можно сделать для начальника отдела контроля качества:

- вменить ему в обязанности функции уполномоченного лица, не называя его таковым (в России и США так было всегда);
- внести его имя в лицензию;
- получить на него характеристику общества, если требуется.

Последнее условие очень спорно. Если его ввести у нас, то мгновенно появится торговля характеристиками.

С королевскими обществами тоже не все просто. Откуда они знают кандидата и как могут его оценивать? Это может сделать только один орган — надзорный орган в области лекарственных средств. Он и должен согласовывать назначение на должность начальника отдела контроля качества, придавая ему определенную независимость и накладывая ответственность. Этот орган контролирует работу, ведет «черный список» и т. д.

Сходная практика была в СССР для главных бухгалтеров: их утверждало министерство, также как и директоров.

Квалификационные требования в Европе

Уполномоченное лицо должно иметь диплом о завершении университетского или другого курса обучения. Продолжительность теоретического и практического обучения должна составлять не менее четырех лет по одной из следующих научных дисциплин: фармация, медицина, ветеринарная медицина, химия, фармацевтическая химия и технология, биология.

Минимальная продолжительность университетского курса может быть три с половиной года в том случае, когда этот курс сопровождается последующим периодом теоретического и практического обучения минимальной продолжительностью в один год, включающего обучение в течение, по крайней мере, шести месяцев в аптеке, обслуживающей население, и завершается проведением экзамена на университетском уровне.

Минимальный курс обучения должен включать теоретическое и практическое изучение следующих базовых предметов:

- прикладная физика;
- общая и неорганическая химия;
- органическая химия;
- аналитическая химия;
- фармацевтическая химия, включая анализ лекарственных средств;

- общая и прикладная (медицинская) биохимия;
- физиология;
- микробиология;
- фармакология;
- фармацевтическая технология;
- токсикология;
- фармакогнозия (изучение состава и эффектов натуральных активных ингредиентов природных веществ растительного и животного происхождения).

Уполномоченное лицо должно иметь, по крайней мере, два года практического опыта работы на одном или нескольких предприятиях, имеющих лицензию на производство лекарственных средств, в области проведения качественного анализа лекарственных средств, количественного анализа активных ингредиентов и испытаний и тестов, необходимых для гарантии качества лекарственных средств.

Продолжительность опыта практической работы может быть сокращена до одного года в том случае, если продолжительность университетского курса длится не менее пяти лет.

Комментарий

Эти европейские требования не очень понятны.

Начальник отдела качества (уполномоченное лицо) должен быть в высшей степени ответственным лицом. Эта ответственность определяется профессиональной подготовкой, опытом работы и, вообще, зрелостью. Пять лет обучения и один год практической работы – это очень мало, особенно для средних и крупных предприятий.

Институт дает *пассивные* знания. Практическая работа превращает их в *активные* знания, добавляет опыт и кругозор.

Практика говорит, что после института нужно проработать года три, чтобы иметь достаточный опыт для принятия ответственных решений.

Профессиональный кодекс (Великобритания)

Этот кодекс содержит профессиональные и морально-этические нормы, которые дают право быть причисленным к обществу профессионалов. Примером такого кодекса является Кодекс правил для уполномоченных лиц, действующий в нескольких общественных организациях Великобритании, перевод которого опубликован в журнале «Технология чистоты» №2/2005 [5].

Выдержки из профессионального кодекса поведения

На уполномоченных лиц распространяются Уставы, Положения и Правила, Кодексы поведения, дисциплинарные нормы и любые другие руководства профессиональной организации, членами которой они являются.

Уполномоченные лица несут ответственность не только перед своим работодателем, но и перед Органом по лицензированию и Инспекцией. Уполномоченное лицо обязано обеспечивать Инспекцию информацией. При оценке кандидата на звание уполномоченного лица Орган по лицензированию принимает во внимание характеристику общественной организации в плане знаний и опыта кандидата;

При прохождении аттестации уполномоченное лицо должно показать свои знания во всех аспектах, указанных в Руководстве по аттестации.

Предполагается, что:

а) Уполномоченные лица совместно со своими сотрудниками принимают необходимые меры для поддержания и повышения своего технического и профессионального уровня, независимо от своей занятости в данное время;

б) При оказании *неприемлемого давления* на уполномоченных лиц с целью отклонения от профессиональных и технических стандартов следует, как правило, сначала уведомить об этом своего работодателя, а затем в конфиденциальном порядке обратиться за советом в соответствующую профессиональную организацию;

с) Руководство компании обязано обеспечить уполномоченных лиц всем необходимым для выполнения ими своих обязанностей, а также обеспечить работу всех систем, в т. ч. средств связи. Уполномоченные лица обязаны докладывать руководству, при необходимости в письменной форме, если обнаруживается тенденция отклонения от требований GMP. Эта обязанность должна быть указана в должностной инструкции уполномоченного лица.

Дисциплинарная ответственность

Уполномоченные лица могут быть временно отстранены от работы, если в случае неудовлетворительного выполнения ими своих обязанностей начато административное или дисциплинарное расследование.

Уполномоченное лицо должно лично убедиться в выполнении испытаний и контроля (которые могут выполняться другими сотрудниками).

Если обнаружится, что уполномоченное лицо не убедилось в этом лично и оформило такой документ без выполнения соответствующих действий, то это может служить поводом для рассмотрения в профессиональном обществе соответствия данного лица профессиональным требованиям.

В профессиональных обществах разработан порядок действий на подобные случаи. Одно из них — удаление уполномоченного лица из соответствующего регистра и совместные действия обществ, если уполномоченное лицо является членом двух или трех обществ. В этих случаях профессиональные общества информируют Орган по лицензированию и орган, который имеет право удалить имя уполномоченного лица из лицензии на производство.

Отличия европейской практики от отечественной

В таблице 16.1 приведены основные факторы, относящиеся к деятельности уполномоченных лиц (УЛ), указаны отличия от принятой у нас практики и требований к начальникам отделов контроля качества – ОКК (заместителям директора по производству).

Таблица 16.1

Факторы, относящиеся к уполномоченным лицам

Факторы	Есть ли отличие от нашей практики
Требования к УЛ	нет (по существу)
Функции УЛ	нет
Самооценка УЛ	да
Подготовка УЛ	да
	У нас требования выше!
Дисциплинарная ответственность	да, есть ответственность перед профессиональной организацией (ЕС)
Роль профессиональной организации	да, профессиональная организация играет важную роль при назначении УЛ (ЕС)

Профессиональные (требования к квалификации)

Основное отличие состоит в том, что наши требования выше. Срок подготовки нашего специалиста 5-6 лет, а не 3-4 года. У нас вряд ли кто-нибудь доверит выпускать серию продукции молодому специалисту с опытом работы один год, как допускает Директива ЕС.

Сейчас обсуждаются вопросы подготовки уполномоченных лиц, и появились предложения их учить (4 месяца, полгода, порой «обязательно за рубежом»). В связи с этим возникают вопросы:

- Если начальник отдела контроля качества имеет высшее специальное образование и опыт работы 10-15 лет, то чему его учить? И, может быть, такой начальник сам многому научит своих «учителей»?

- Если такого опыта нет, то чему можно научить за несколько месяцев? В этом случае кандидату следует приобрести собственный опыт работы под руководством старшего коллеги.

Наши руководители служб качества – профессионалы, как правило, высшей квалификации. Для них может идти речь об ознакомлении с опытом передовых стран (Германия, США, Англия, Франция), прохождении общего курса GMP с детализацией разделов по управлению качеством, ведению документации, аттестации процессов и оборудования.

Такое обучение обеспечивают отечественные фирмы и ассоциации.

Глава 17

УПРАВЛЕНИЕ ПРОИЗВОДСТВОМ

17.1 Управление производством: теория или практика?

На полках магазинов стоят десятки книг по «менеджменту», ведению бизнеса и управлению. В институтах тысячи преподавателей учат тому же. Увы, все это, как правило, абсолютно бесполезные комментарии с чужих слов или собственные искусственные псевдонаучные построения. Они лишь отнимают время и сеют иллюзии.

В большинстве случаев они паразитируют на наивной вере людей в то, что можно научиться организации дела, прослушав курс лекций или прочтя книгу, что существуют готовые рецепты и схемы работы.

Многие хотят заняться собственным бизнесом, приходят на руководящие посты и хотят реализовать себя. Ежегодно в мире учреждаются сотни тысяч фирм, миллионы людей становятся руководителями разного ранга. Стремление научиться управлять естественно и понятно. Но думать, что есть «гуру», которые научат, как быть в любой ситуации – большая ошибка.

Великий немецкий поэт Гете в своем произведении «Фауст» сказал словами Мефистофеля: *«Теория, друг мой сера, но зелено вечное дерево жизни».*

Жизнь, практика - богаче и правдивее надуманных построений.

Руководитель принимает решение сам и лично отвечает за его последствия. Каждый сам определяет для себя схему поведения и управления. Она зависит от конкретного вида деятельности, особенностей фирмы, личных качеств руководителя и его психологического типа, которые индивидуальны и неповторимы. Есть люди с обостренным «нюхом на деньги», есть аналитики и прагматики, есть люди, увлекающиеся деталями и не видящие леса из-за деревьев. Есть люди, которые способны видеть проблему в целом, «сверху», и могут замечать то, что не видно другим.

Да, действительно, в управлении есть общие закономерности. Но они – не догма. Главное, это умение самому анализировать ситуацию, иметь собственную позицию. Знать чужой опыт нужно, но только для того, чтобы его осмыслить и критически оценить, что и в какой мере можно применить у себя.

Лучшее, что можно вынести из обучения и науки, это понимание общих закономерностей и ознакомление с опытом работы других. Очень важно общение с коллегами.

Нужно знать чужие ошибки и стараться их не повторять.

Ничего нельзя принимать на веру!
Все нужно проверять и критически оценивать.

В большом и малом масштабах рекламируется опыт разных фирм, который преподносится как «ноу-хау», читаются курсы лекций, а на поверку эти «ноу-хау» — простые до примитивности решения.

Пример

Широкую известность получил опыт фирмы Тойота по выживанию в условиях кризиса.

Молодцы, изобрели хорошую систему, не только выжили сами, но и дали поле деятельности множеству консультантов, темы для разного рода семинаров и конференций.

Что это за опыт?

Он предельно прост и сводится к нескольким пунктам:

- предприятие трезво оценивает, что оно может продать и до какой степени следует уменьшить объем выпуска продукции в условиях кризиса, насколько можно сократить оборотные фонды;

- зная план производства на ближайшую перспективу, рассчитывается потребность в кадрах и реально возможный фонд заработной платы;

- ставится вопрос перед коллективом: что лучше, сократить численность персонала или временно снизить заработную плату?

В данном случае был сокращен штат, а оставшийся коллектив согласился на временное снижение заработной платы, обеспечив существенное уменьшение издержек на производство.

Что в этом нового? Кто из нас не может дать такое решение?

Может любой, но далеко не каждый на деле его формулирует и, самое главное, добивается реализации. А реализация может быть трудной. Многие из нас знают, насколько болезненным является сокращение штатов, даже рациональное.

Решение должно быть правильным, своевременным и должно быть доведено до конца. Тогда будет эффект.

Хорошие решения даже в сложных ситуациях просты, но не всегда очевидны. Главное, чтобы эти решения были ясными и обоснованными, как говорится, прозрачными и продуманными тщательно, включая все звенья, затрагиваемые ими. Непродуманность решений приводит к убытку и, порой, к комичным ситуациям.

Пример

В одной из европейских стран было принято благородное решение помочь населению и автомобильной промышленности своей страны в условиях кризиса 2008-2009 г.г. Чтобы стимулировать приобретение новых автомобилей, было объявлено, что за каждый сданный в утиль автомобиль государство выплачивает 3000 Евро. При этом имелось в виду, что люди пойдут покупать автомобили первоклассных заводов этой страны.

Люди действительно бросились славать в утиль старую технику и получать объявленную сумму денег. Но покупать стали дешевые Лады из

России. Появились фирмы, которые взялись доводить их до уровня, похожего на европейский. Кому это помогло?

А дело могло повернуться иначе, если бы чиновник, готовивший это решение, предусмотрел выплату 3000 Евро физическому лицу по предоставлению документа, удостоверяющего приобретение им автомобиля местного производства взамен сданного в утиль.

17.2 Общие требования к сложным системам

В материальном мире действует множество сложных систем: социальные, технические, производственные, живые организмы и пр.

Производство содержит множество элементов, взаимосвязей и действует в режиме реального времени. Оно подчиняется общим законам функционирования сложных систем, которые были сформулированы в ряде работ, в частности, академиком В. А. Трапезниковым [7]. Автор занимался этой проблемой с точки зрения надежности и безопасности сложных систем (технических, экономических, социальных) [11 и др.].

Для нормального функционирования любой сложной системы необходимы следующие условия:

- 1) *резервы*;
- 2) *обратные связи*;
- 3) рациональное соотношение между *централизацией* и *децентрализацией* управления;
- 4) *специализация* отдельных элементов системы на выполнении различных функций;
- 5) *информационное обеспечение*.

Если в системе нет хотя бы одного из этих элементов или они развиты в недостаточной мере, то систему будет «лихорадить», она будет работать неустойчиво, либо откажет (погибнет) совсем. Каждому работающему на производстве полезно знать эти основные законы, чтобы правильно построить работу в пределах своей компетенции и понимать, почему это должно быть так, а не иначе.

Резервы

Резерв — понятие широкое. Под резервом понимается избыточность какого-либо показателя по сравнению с минимально необходимым.

В идеальном мире события подчиняются строго определенным (детерминированным) законам, в которых места для случайности нет.

Реальный же мир полон непредвиденных событий, в нем действуют внезапные и не всегда предсказуемые факторы. Протекающие во времени процессы (движение транспорта, поступление материалов, работа оборудования и пр.) подвержены различным влияни-

ям. Эти процессы в определенной степени являются случайными. Фактор случайности зависит от надежности оборудования, ошибок людей, колебаний параметров оборудования и процессов, из-за которых возможны сбои, остановки, отклонения от нормальной работы.

Это — реальная картина, и не учитывать ее нельзя.

В «сталинский» период нашей истории считалось, что никаких случайностей быть не должно, любой перебой в производстве или движении транспорта есть результат действий классового врага. Это на всех наводило страх, дисциплинировало исполнение, но помогало далеко не всегда.

Позже, когда в стране было разрешено в определенных пределах анализировать действительность, появились работы, изучавшие влияние фактора неравномерности на производственную деятельность.

Может ли производство работать абсолютно четко, т. е. выпускать продукцию из расчета 100%-го использования производительности оборудования? В идеальном, оторванном от жизни мире может, реально — нет.

Почему?

Пример

Рассмотрим таблеточное производство, в простейшем случае, когда выполняется только упаковка готовых таблеток в блистеры. Допустим, производительность блистерной машины составляет 10 тыс. блистеров в час, предприятие работает в две смены 250 рабочих дней в году и продолжительность смены составляет 8 ч.

Тогда годовой выпуск составит 40 млн. блистеров в год. Допустим, что выпуск продукции должен идти при поставке материалов «с колес», без запаса, по принципу: на каждый день поставщик привозит только дневную норму расхода материалов.

Может ли быть реализована эта мощность? — Нет, потому что обязательно будут отклонения по времени поставки, количеству, возможно, качеству материалов, сбои в работе оборудования, потребуется техническое обслуживание и т. д.

Чтобы покрыть эти отклонения (случайные факторы), нужны резервы: запасы на складе, запас производительности оборудования и пр.

Это — простейший случай. Картина усложняется, когда действует вся цепочка производства от переработки сырья до выпуска готовой продукции.

Что происходит, если производство не имеет резервов? Есть всего два выхода из положения: снижать объем выпуска (т. е. создавать резерв) или выпускать брак.

В плановой жестко централизованной экономике, когда за невыполнение плана наказывали строго, а фактор неравномерности снабжения был очень силен, на предприятиях, не имеющих резервов, выпуск недоброкачественной продукции был системой.

Какими должны быть резервы?

Ответ на этот вопрос зависит от вида производства. Резерв по оборудованию должен закладываться при проектировании, резерв по материалам — из опыта работы.

Величина резерва зависит от факторов неравномерности и неопределенности. Вероятно, в среднем резерв по производительности оборудования должен быть на уровне 20-30 % от расчетной мощности.

Необходимая величина резервов связана с исполнительской дисциплиной и квалификацией персонала. При безответственном, распущенном и неграмотном персонале никакие резервы не помогут — нужно наводить порядок. Но все же разумный резерв обязателен, и он является условием нормальной работы.

Резервы необходимы также в технических, информационных, транспортных, живых и других сложных системах.

Примеры

1. В ответственных случаях в технических системах предусматривается резервирование **оборудования**: дублирование кондиционеров или электродвигателей в системах вентиляции и кондиционирования; резервирование электроснабжения; применяются сложные схемы многократного резервирования в космических и баллистических ракетах и т. д.

2. Полезно закладывать резерв по **мощности**, нагрузке, электрическому напряжению и пр. Срок службы и надежность кондиционера, работающего при нагрузке в 70%, выше, чем у кондиционера, работающего на предельных значениях.

3. В **информационных** системах обязательно закладывается резерв, благодаря которому при ошибке в каком-либо знаке информация в целом не искажается.

4. Без резервов не смогла бы жить ни одна живая система. Вес человека составляет в среднем 80 кг. Если бы скелет мог нести только собственный вес, то человек жить не смог бы.

5. Исключительно высоким резервом жизнеспособности обладают некоторые микроорганизмы. Например, *Bacillus Stearothermophilus* способны выживать при температуре 120 °С, что намного превышает обычные условия существования. Для их надежного уничтожения требуется стерилизация продукции паром при температуре 121 °С в течение 15 мин.

Испытания режимов стерилизации выполняются для этих наиболее устойчивых к нагреву микроорганизмов. Это тоже резерв, закладываемый в процесс стерилизации.

Резерв нужен для компенсации естественных неравномерностей, случайных факторов, реально имеющих место в жизни.

Величину и характер резерва нужно выбирать, исходя из конкретной ситуации.

Обратная связь

Система должна реагировать на собственное поведение, корректируя его в зависимости от результатов. Человек, дотронувшийся до горячего предмета, мгновенно отдергивает руку, иначе он получит ожог. Водитель автомобиля внимательно следит за движением и управляет автомобилем в зависимости от обстановки и собственных действий. Задачей системы автоматического управления и регулирования является обеспечение работы объекта в условиях влияния различных факторов.

Производственник должен анализировать качество своей продукции, изучая рекламации и отзывы потребителей и мнения работников своего предприятия.

Следует анализировать *отклонения от требований спецификаций* (*OOS – Out-of-Specification*). Если эти отклонения носят системный характер, то нужно установить причину и устранить ее.

Система *стимулирования* работников в зависимости от результатов труда является эффективным видом обратной связи в производстве (глава 12, п. 12.3).

Централизация и децентрализация управления

Это условие означает, что не все функции управления можно сосредоточивать в центре. Нужно разделять то, что требует решений в центре, и то, что можно и нужно отдать на места.

Человек имеет центральную и периферическую нервные системы. Если бы это было не так, все функции управления были сосредоточены в головном мозге, реакция человека намного замедлилась бы, и его существование оказалось бы под вопросом.

В производственной системе неоправданная централизация функций приводит к перегрузке руководителя, задержкам в принятии решений, пассивности и безответственности персонала.

В макромасштабе необходимость рационального соотношения между централизацией и децентрализацией функций видна на примере плановой экономики. Жестко централизованная система управления народным хозяйством СССР сложилась в 20-30-е годы. Она регламентировала все. Без выделения «фондов» и включения в план предприятие ничего не могло купить и выпустить. Эта система работала при простой структуре промышленности.

К концу 50-х годов, по мере усложнения народного хозяйства и появления новых отраслей, она стала давать сбои. Н. С. Хрущев это понял и организовал в регионах Советы народного хозяйства — совнархозы. Им было делегировано право принятия многих решений. Практическая реализация этой идеи оказалась неудачной и не доведенной до конца: многое приходилось согласовывать уже в двух местах — в центре и совнархозах.

К 80-м годам искусственная система всеобщего централизованного планирования и управления стала неработоспособной. Общий дефицит стал нормой жизни, причем во многих случаях имело место перепроизводство продукции и несбалансированность планов.

Пример из практики

Во время работы на заводе в Ленинграде в 80-е годы в число моих обязанностей входило и расширение номенклатуры выпуска «товаров для народа». Для предприятий, не ориентированных на производство бытовой техники, это был болезненный довесок, но за него строго спрашивали.

Мы решили организовать выпуск электрических удлинителей-разветвителей, имевших на одном конце вилку, а на другом — несколько розеток. В то время они были острым дефицитом. Продукция была несложной и соответствовала профилю завода.

Но для этого потребовались «фонды» на материалы. В то время ничего получить было нельзя без включения в план и получения из Москвы «фондов», т. е. права на приобретение нужных материалов и комплектующих. Наш запрос рассматривал один из московских НИИ, который определял, следует дать заводу право на выпуск данного изделия или нет. Мелкий чиновник или сотрудник НИИ, сидящий в центре, решал за предприятие, что ему выпускать.

Такая тотальная централизация абсурдна и неработоспособна.

Рыночная модель оказалась живучей и эффективной. В ней центр (государство) устанавливает правила работы и контролирует их выполнение, а все остальное отдано тем, кто работает. Мы к этой системе пришли, но еще многое предстоит сделать, чтобы отладить соотношения между централизацией и децентрализацией функций.

Одна из первоочередных задач, без которой говорить о развитии бесполезно — это *качество решений*, которые принимаются *централизованно* в министерствах и других центральных организациях. В настоящее время этого качества нет.

В масштабах предприятия важно добиться, чтобы руководители подразделений и специалисты работали по горизонтали, решая вопросы напрямую между собой, выходя к руководству только когда это необходимо.

Специализация персонала и распределение функций

На небольшой фирме сотрудники вынуждены совмещать несколько функций в силу реальной необходимости. На более крупных предприятиях важно определить перечень обязанностей и распределить между сотрудниками. Это не всегда легко. Следует учесть личные качества работников, их склонности и степень подготовки.

Важно, чтобы *не было функций, которые ни за кем не закреплены, и не было дублирования ответственности*. Если два сотрудника отвечают за одно и то же без конкретизации и четкого разделения их ответственности, можно не сомневаться, что дело будет провалено.

Наполеон недаром говорил, что лучше во главе армии иметь одного плохого генерала, чем двух хороших. Принцип единоначалия действует не только для больших масштабов, он справедлив и в небольших организациях и подразделениях. Суть от размеров не меняется: каждый должен четко знать свои обязанности, понимать, что их никто кроме него не выполнит, и нести за это ответственность.

Ситуация, когда *все отвечают за все*, равносильна ситуации, когда *никто ни за что не отвечает*. Это — азбука управления.

Чтобы разобраться, чем занимаются сотрудники, и какие функции ни за кем не закреплены, полезно прибегнуть к простому приему. Нужно дать каждому листок бумаги, предложить написать перечень его обязанностей, как он их понимает, и указать основные работы, которые он выполнял за определенный промежуток времени.

Собрав эти записки, их следует систематизировать, уточнить, какими документами определены обязанности, нет ли дублирования, «забытых» или ненужных функций. Затем все это сверить с общим перечнем функций данного подразделения.

Бывает, что какая-то работа является узким местом, просто «не идет». Во многих случаях дело можно поправить простым изменением организации работы.

Примеры из практики

1. В 80-е годы я был назначен заместителем директора завода, выпускавшего широкий перечень приборов и систем, в том числе за рубежом. В круг моих обязанностей входило обеспечение плана выпуска продукции на экспорт. Эта продукция отличалась от изделий, предназначенных для поставок внутри страны (улучшенное «экспортное» и тропическое исполнение). План экспорта постоянно срывался, сроки выполнения переносились, в общем, этот вопрос был проблемой.

Координацией работы цехов занимался производственно-диспетчерский отдел, который организовывал и отслеживал процесс производства от поступления материалов и комплектующих до выпуска готового изделия. Поскольку завод выпускал несколько сот наименований продукции, диспетчерский аппарат был специализирован по цехам — каждый диспетчер вел свой цех. Для общей массы продукции эта схема работала, а для экспортных «нестандартных» заказов давала сбой. Я недели три мучился, пытаюсь разобраться в клубке задач и навести порядок. Дело двигалось плохо.

Потом пришла в голову простая мысль: выделить специального диспетчера по экспорту, который занимался бы только этим и прослеживал бы всю цепочку изготовления экспортных заказов. Дело стало исправляться буквально на глазах. Я был вооружен информацией, мог «расширять» узкие места, не позволял начальникам цехов уводить себя в сторону, мобилизовал инженерные службы на решение целевых задач.

В относительно короткий срок проблема была решена, решена за счет оправданной и необходимой *специализации* сотрудника на *сквозной координации* работы.

2. Мы столкнулись с трудной задачей. После модификации одного из приборов и изготовления крупной серии выявились недостатки. Было два взаимоисключающих решения: исправить всю серию продукции или сделать ее заново. Трудность состояла в коротких сроках. Я колебался, пока один из начальников отделов не высказал умную мысль: **«Решение может быть тяжелым, но оно должно быть своевременным».**

Действительно, производство имеет резервы и скрытые возможности, нужно объяснить ситуацию и нацелить людей на решение задачи, а не бесконечно раздумывать. Люди, понимая, что от них ждут инициативы, их мнения и решений, относятся к делу творчески, дают неожиданные и реальные предложения. Оборудование, процесс или прибор лучше всех знает тот, кто на нем работает. Свой участок или цех знают именно их руководители и сотрудники. Именно они будут авторами наиболее эффективных решений. Главное – не допустить формализма.

В данном случае решение нашел сам коллектив. Были внесены изменения в конструкцию прибора, причем такие изменения, с которыми производство могло справиться, перерабатывая выпущенную серию.

Таких примеров каждый руководитель может привести множество. Все многообразие производственных задач описать и предусмотреть невозможно. Но нужно знать, что очень многие, казалось бы, неразрешимые проблемы, можно решить, проанализировав ситуацию, найдя узкое место и приняв правильное организационное решение. Это единственная универсальная рекомендация, которую можно дать. Остальное – дело инициативы и сообразительности самого руководителя, его умения действовать в конкретных условиях.

Главное – не прятаться за формальными схемами и не стараться уйти от проблем.

Информационное обеспечение

Для выполнения любой работы требуется определенная информация.

Эта информация может быть:

- базовой;
- предметной;
- оперативной.

Базовую информацию человек получает при обучении и по мере накопления опыта работы. Она составляет основу его профессиональной квалификации, его знаний. Порядок обучения персонала рассмотрен в главе 13.

Предметная информация содержится в нормативных документах, регламентах, инструкциях, методиках и пр. Она регламентирует обязанности работника и порядок работы.

Требования к ведению документации рассмотрены в главе 5.

Обратим внимание на различие между инструкциями по выполнению отдельных видов работ и должностными инструкциями для управленческого и инженерно-технического персонала.

В первом случае инструкции предназначены для работников, непосредственно выполняющих отдельные операции или обеспечивающих процесс. Они должны быть исчерпывающими, исполняться точно и полностью. Отклонение от них не допускается. Инициатива работника по улучшению инструкций, приведению ее в соответствие с реальностью, рационализации работы приветствуется. Но эти изменения сначала должны быть внесены в инструкцию и утверждены, и только после этого работник может и должен им следовать.

Другое дело — должностные инструкции для руководителей и инженерно-технических работников. Они должны определять функции и ответственность, но не сковывать инициативу.

Производство — не упрощенная математическая модель, в нем много взаимосвязей, непредвиденных ситуаций и неожиданных решений. Инструкция должна определять основное содержание работы, а сотруднику следует проявлять инициативу в пределах своих полномочий, ориентируясь на главное — качество продукции.

Оперативная информация формируется в процессе работы. Примерами могут служить результаты анализа случаев отклонения от спецификаций, изменения в документации, в планах работ и пр. Эта информация должна доводиться до сведения причастных к ней лиц.

Лишняя информация — вредная информация

Бичом любого дела является ненужный документооборот. На эту болезнь, проникшую и в GMP, автор указывает в книге неоднократно.

Одним из основных показателей деятельности любой машины является коэффициент полезного действия — КПД. Для паровоза он был равен 4-5%, у современных электродвигателей превышает 98%.

В любой организационной системе тоже есть свой КПД. Он показывает эффективность системы управления, ее грамотность и наличие избыточного штата. А с ненужным штатом происходят чудеса. В России функции государства по сравнению с прошлым историческим периодом резко сократились, страна уменьшилась вдвое, и вдвое увеличилось число чиновников.

В свое время академик В. А. Трапезников опубликовал результаты обследования информационных потоков одного из ведомств. Оказалось, что в них циркулирует 90 % лишней, бесполезной информации, причем в эту категорию включали только те данные, в отношении которых никто сверху донизу не мог объяснить, для чего они нужны.

Это число впечатляет. Над ним полезно задуматься и оценить под этим углом работу собственного предприятия.

17.3 Организационная структура предприятия

Организационная структура предприятия выполняется в виде блок-схемы с необходимым описанием (ГОСТ Р 52537–2006). Ее назначение — наглядно показать систему управления предприятием, дать каждому возможность ее понять, включая взаимосвязи, подчиненность и свое место в ней.

Организационная структура имеет несколько уровней:

- руководитель предприятия;
- заместители руководителя (главный инженер, заместители по производству, качеству, коммерческой работе, капитальному строительству, общим вопросам, развитию и пр.);
- подразделения (цеха, отделы, лаборатории, склады и др.);
- структурные единицы подразделений (бюро, участки и пр.);
- исполнители.

Организационная структура должна отражать взаимосвязи между различными уровнями управления и подразделениями предприятия.

Руководитель предприятия, его заместители, руководители подразделений, структурных единиц и исполнители имеют определенные обязанности, которые должны быть изложены в должностных инструкциях, контрактах или других документах, при этом не допускается дублирование ответственности.

Для подразделений и структурных единиц должны быть разработаны положения, в которых определены структура, задачи, функции, права, взаимоотношения с другими подразделениями и ответственность.

17.4 Нагрузка на руководителей и исполнителей

Четко распределить обязанности мало. Нужно убедиться, что сотрудник может с ними справиться реально, а потом проверять исполнение. Перегруженный сотрудник будет всегда что-то упускать.

Еще более вредны недогруженные сотрудники. Кроме помех делу и перерасхода средств на оплату труда они не дают ничего.

Перегрузка бывает разной.

Она может быть вызвана *реально слишком большим объемом работы и перегруженностью разными функциями*. Советовать уменьшить объем работы легко, но выполнить это не всегда удастся. Активные и успешно работающие руководители, как правило, перегружены. В США, например, редкий владелец небольшой фирмы (он же ее руководитель) может позволить себе двухнедельный отпуск.

То же относится и к высококвалифицированным и добросовестным специалистам.

В первую очередь следует освободить этих лиц (или самих себя) от решения часто повторяющихся задач, переложив их на секретаря, помощников или других сотрудников. Иногда руководители или владельцы предприятий экономят на управленческом аппарате в ущерб делу. Если руководитель или специалист перегружен мелочными или второстепенными работами, то он упускает главное.

При слишком большом числе подразделений или лиц, находящихся в подчинении, теряется управляемость и контроль за подчиненными. Какие-то конкретные советы здесь давать трудно. Много зависит от личных качеств руководителя. Можно привести лишь примеры из практики.

Еще древние римляне знали, что объем работы руководителя (командира) должен быть ограничен. Их армия строилась по принципу 1:10, т. е. у одного начальника было десять подчиненных или подразделений (легион, центурия, когорта и пр.). Это была относительно простая организационная система. В сложных случаях ограничением может быть меньшее число подразделений: шесть и даже три.

Каждый руководитель должен для себя оценить собственную нагрузку и понять, все ли функции он должен за собой сохранить.

Большим злом является чрезмерно увеличенный аппарат управления. Там люди загружены никчемными и вредными для дела занятиями, изобретают искусственный документооборот, замедляют принятие решений. В таких организациях процветают интриги и сплетни.

Примеры бывают поразительными. Штат одного из московских объединений, взявших на себя централизованное управление десятком заводов медицинского профиля, составлял 600 чел., хотя достаточно было бы 30.

17.5 Элементарная организация работы

Другой причиной перегрузки является *неорганизованность*.

Правильная организация работы включает в себя:

- создание рационального рабочего места и его оснащение;
- обеспечение необходимыми нормативными и справочными документами;
- четкое ведение документации и ее хранение;
- планирование собственной работы и работы подчиненных;
- исключение или сведение к минимуму мешающих факторов (ненужные разговоры и телефонные звонки, не относящиеся к работе «сидение в интернете» и пр.);
- трудовую дисциплину.

Как правило, эти меры предельно просты, но они с трудом реализуются. Приходится тратить много времени и сил, чтобы весь коллектив работал четко и организованно.

Для исключения путаницы в документах, письмах и пр. полезно ввести правило ставить на документе дату и время исполнения, если он пришел извне — указывать отправителя, если он составлен внутри организации — указывать исполнителя и т. д.

Одновременно делать два дела нельзя. Нельзя и постоянно *переключаться на другие дела*, не закончив первого.

Начатое дело нужно доводить до конца. Если браться за одно дело, потом его бросать, браться за другое, потом опять за первое — значит быть образцом неорганизованности.

Время, затрачиваемое на выполнение какой-либо работы, состоит из трех частей:

- *подготовительное* время,
- *оперативное* время, т. е. время выполнения собственно работы,
- *заключительное* время, затрачиваемое на приведение рабочего места в порядок, оформление записей, переодевание (например, при работе в чистых помещениях) и пр.

Подготовительное и заключительное время иногда объединяют общим термином *«подготовительно-заключительное время»*. Это — непроизводительное время. Оно является довеском к полезному оперативному времени. Величина подготовительно-заключительного времени различается для разных работ. Например, для операций по техническому обслуживанию оборудования оно может составлять 30 % оперативного времени, а для творческой или аналитической работы — даже превышать оперативное время.

Если работы выполнить «за один подход», то время на подготовительно-заключительные операции будет потрачено один раз, а если к работе приступать несколько раз, то подготовительно-заключительные операции нужно будет повторять столько раз, сколько будет подходов. В такое же количество раз возрастут и непроизводительные затраты. Но этого мало. Что-то может быть потеряно, перепутано, забыто.

При выполнении любой работы нужно:

- 1) сначала к ней подготовиться (технически, организационно или хотя бы мысленно, на что тоже требуется время),
- 2) затем выполнить ее и
- 3) завершить ее (оформить записи, навести порядок на рабочем месте и т. д.).

Перед началом работы следует оценить время на ее выполнение и с учетом этого планировать свой рабочий день.

Ошибки

К сожалению, ошибки неизбежны.

Но следует различать ошибки, вызванные недостатком информации, и ошибки по причине некомпетентности и халатности.

Ошибки первого рода следует исключать, разбирая и устраняя их причины, за вторые — привлекать к ответственности.

Распространенной демагогией являются рассуждения о «праве на ошибку». Любителю рассуждать на эту тему полезно предложить оценить ущерб от его ошибки и спросить, кто этот ущерб должен покрывать. В ответ можно увидеть изумленные глаза: конечно, покрывать ущерб должен не он.

А кто должен покрывать убытки? Собственник или руководитель предприятия, из своего кармана (другого кармана попросту нет)?

Это полезные разговоры. Они либо ставят виновного на место, либо показывают, что с таким лицом дальше работать нельзя. Конечно, не всегда удастся обойтись без эмоций и бурной реакции.

Ошибки в работе следует анализировать, находить причины и устранять их.

17.6 Инициатива и исполнительская дисциплина

Инициатива работников и исполнительская дисциплина кажутся взаимоисключающими только на первый взгляд. В действительности это две стороны одной медали, это единство двух противоположностей.

Во многих случаях исполнительская дисциплина, т. е. точное выполнение поставленной задачи, без инициативы невозможна. Каждый знает примеры, когда плохой исполнитель, столкнувшись с трудностью, формально прячется за «объективные» причины, не желая сообразить, как справиться с этой трудностью и решить поставленную задачу. Другое дело, что нельзя выходить за допустимые пределы и превышать свои полномочия.

Порученная работа должна быть выполнена в полном объеме, в соответствии с документацией и в срок. Но жизнь — не абстрактная схема. В ней бывают отклонения и неожиданности.

Как выполнить задачу в условиях мешающих факторов, отказов оборудования или ошибок персонала?

Это — сфера действия *инициативы*.

Инициатива ограничивается только рамками поставленной задачи и регламентирующих документов. Руководитель должен уметь, с одной стороны, требовать четкой дисциплины, а с другой — поощрять инициативу.

Нужно отличать инициативу как *предложение* решить задачу или улучшить процесс от *права на реализацию* инициативы, если это требует решения вышестоящего лица.

В трудных и нестандартных случаях нужен коллективный разум нескольких специалистов, применение мозгового штурма.

Мозговой штурм

Во многих публикациях предлагается применять «мозговой штурм» («*brainstorming*») и долго объясняется, что нужна «креативная» обстановка и как ее создать.

В действительности это означает проведение совещания с участием разных специалистов в нормальной рабочей атмосфере (чтобы были отключены мобильные телефоны, никто не входил в помещение, были созданы нормальные условия для работы, руководитель не доминировал над всеми, дал возможность высказаться и умел уловить новую мысль).

Это давно используется в научной и конструкторской практике, при разработке проектов, планировании военных операций и пр. Автор, решая задачи постановки на производство сложной техники, делал это постоянно. Так поступает и любой другой руководитель, исходя из здравого смысла, без всякого украшения надуманными терминами.

Можно добавить из собственного опыта: нужно так вести обсуждение, чтобы люди не боялись высказывать любые, даже самые нелепые мысли, не боялись выглядеть смешно и задавать «детские вопросы». На самом деле «детские» вопросы не такие уж детские. Очень часто на них присутствующие не могут ответить, что-то просто было упущено или вообще зашли не туда, куда надо.

Более того, самый хороший вопрос — это «детский» вопрос. Мышление ребенка еще не идет по наезженной колее. Он не знает, что нужно ехать именно в этом поезде, он не зависит от догм и установок, в плену которых находится взрослый человек, сам того порой не сознавая. Ребенок может просто сказать, что нужно пересесть в другой поезд. Люди с таким складом ума — на вес золота.

Неожиданные и «неправильные» вопросы следует поощрять, провоцируя нестандартные и острые выступления. Даже неправильное суждение, высказанное одним, может подтолкнуть другого к неожиданной **догадке** и вывести к правильному решению.

Да, именно догадке. Решения сначала угадываются, а затем обосновываются или отвергаются. Догадки, творчество не описываются детерминистскими моделями. Такая модель, если она проста и воспринимается бегло, на глаз, может навести на мысль, но не дать ответ.

Задача ведущего в «мозговом штурме» очень деликатна, нужно дать максимум свободы, но в то же время не отклоняться далеко от цели.

Не нужно бояться неожиданных и неудобных решений. Расхожие упреки типа: «*Как Вы можете так говорить, Вы, что, один идете «в ногу», а остальные - «не в ногу», «Как Вы можете идти против всех?»*» во внимание принимать не следует. Надо прислушаться к необычному мнению, возможно в нем — истина, пусть пока и неудобная для многих.

Пример, который детально рассматривается в книге [10].

Правила GMP требуют контролировать чистоту воздуха в производствах стерильных лекарственных средств. Предельно допустимая концентрация частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм и $\geq 5,0$ мкм не должна превышать заданных значений. Определенную трудность представляет выполнение этого условия для частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм в зонах А и В.

До 2008 г. действовала норма «не более 1 частицы с размерами $\geq 5,0$ мкм в 1 м^3 ». Это соответствует примерно классу 3 ИСО. А предельная концентрация для частиц с размерами $\geq 0,5$ мкм установлена равной 3520 частиц/ м^3 , что соответствует классу чистоты 5 ИСО. Посчитали, что это нелепость: не может один и тот же воздух иметь разные классы чистоты для разных частиц.

Что сделала Европейская (!) комиссия?

Она взяла и резко снизила требования к чистоте зон А и В, приняв предельное значение концентрации частиц с размерами $\geq 5,0$ мкм равным 20 частиц/ м^3 вместо 1. Никто не подумал, что это – опасно. Это и бессмысленно, поскольку выполнение условия «1 частица/ м^3 » давно достигнуто, и резкое снижение требований наносит очевидный вред.

Зачем это сделано? – Затем, чтобы «гармонизировать» GMP ЕС со стандартом ИСО 14644-1, в котором предельно допустимые концентрации частиц для разных классов чистоты определены по формуле (!).

Ниже автор пишет о следующей закономерности: *если есть два пути и не знаешь, по какому идти, обязательно пойдешь неправильно.*

Так и произошло.

Каким был второй путь?

- Второй путь прост и очевиден: задаться вопросом, а верна ли формула в стандарте ИСО 14644-1?

Этот вопрос не задал никто, хотя многие практики замечали несоответствие экспериментальных данных стандарту.

Автор книги провел анализ статистических данных, полученных при аттестации чистых помещений в течение нескольких лет, и установил, что эта формула для них *не верна*. Для «серых» зон она более или менее работает, но для чистых помещений дает отклонения на порядок. Кто-то когда-то взял формулу и применил ее не по назначению. Дальше все (!) берут ее за аксиому. Это привело к грубой ошибке в правилах GMP ЕС.

Есть и другой вопрос: а зачем было снижать требования по частицам $\geq 5,0$ мкм? Почему не ужесточить требования к частицам $\geq 0,5$ мкм, установив для них класс 4 ИСО (это тоже достигнуто) или 3 ИСО (для асептического производства)?

А зачем вообще контролировать воздух по частицам $\geq 5,0$ мкм, если будет наведен порядок с классификацией по частицам $\geq 0,5$ мкм? Почему американцы не контролируют воздух по частицам $\geq 5,0$ мкм, а ограничиваются только частицами $\geq 0,5$ мкм? Разве их препараты хуже?

Автор докладывал об этом на конференции Итальянской ассоциации по контролю микрозагрязнений (ASCCA) в Милане, октябрь 2011 г. В зале стояла полная тишина.

Мы продолжаем эту работу. Нужно менять требования GMP ЕС.

Мораль: все нужно проверять, нужно помнить, что многие неизбежные вещи на поверку оказываются все той же сказкой о «голом короле». А если говорить о творцах норм, то они, похоже, не держали в руках счетчик частиц, а может быть, и не видели его.

Исполнительская дисциплина

Категорически обязательным требованием ко всем сотрудникам является исполнительская дисциплина, обязательность работника.

Свои обязанности сотрудник должен выполнять вовремя и на должном уровне. Если работу выполнить не удастся вообще или в заданный срок, исполнитель должен заблаговременно доложить об этом руководителю с указанием причин (по его мнению) и необходимых мер по исправлению положения.

Ситуация, когда дело не делается, а исполнитель и не думает поставить об этом в известность руководителя, абсолютно неприемлема.

У нас многие, получив задание, склонны приносить свое понимание и даже вносить свои поправки, не поставив в известность руководителя, вместо того, чтобы постараться понять задачу или уточнить ее, если что-то неясно.

Это недопустимо. Подчиненный не имеет права сам вносить изменения в поставленную задачу. Подчиненный должен понимать, что начальник располагает большей информацией, причем информацией, о существовании которой подчиненный не знает и не должен знать.

Пример из практики

Нас, студентов, учил известный профессор, специалист в области теории электрических цепей. В годы войны он был офицером-связистом. Однажды, во время боевых действий в Прибалтике, он получил от начальника задание отвезти в вышестоящий штаб пакет. Была выделена автомашина, и *точно указан маршрут движения*.

Во время следования к месту назначения по указанному маршруту офицер обратил внимание, что они едут по кочкам, корягам, по неудобной лесной дороге, в то время как неподалеку проходит автобан — хорошая магистраль. Офицер самонадеянно рассудил, что начальник ничего не понимает, и принял решение изменить маршрут движения, свернув на автобан.

Проехав с ветерком недолгое время, они были остановлены и отданы в контрразведку. Им навстречу шла танковая армия, выдвигавшаяся на передовой рубеж. Советских военнослужащих в этом районе не должно было быть.

Кто мог быть? Этим занялась контрразведка. От последствий (в лучшем случае, штрафбата) офицера спас его начальник.

Начальник знал, почему двигаться по автобану было нельзя, но эту информацию не имел права и не должен был передавать подчиненному. Дело подчиненного — точно выполнить задание.

Начальник, каким бы он ни казался странным, знает больше, чем подчиненный. Строгое выполнение заданий, инструкций и вообще абсолютная исполнительская дисциплина — обязательное требование в любой организационной системе, в том числе работающей по GMP.

Несмотря на всю очевидность этого требования, не редки отклонения от него с самыми непредвиденными последствиями.

Существуют разные схемы контроля исполнения и стимулирования работников. Главное — это не следовать слепо чужим рекомендациям, а самому построить собственную схему контроля исполнения и понять методы воздействия на людей.

Наверное, самое трудное в управлении — это добиться, чтобы человек *делал то, что от него требуется*, а не то, что ему вздумается, отучить его прятаться за «объективные» причины и кивать на других.

С некоторыми это не просто трудно, это — невозможно. В таких случаях не надо портить нервы и тратить время.

Нужно заменить работника.

17.7 Этика и эстетика

Под этикой понимается культура взаимоотношений.

Пренебрегать ею нельзя. Бескультурная среда, грубость и хамство не только унижают человека, но отрицательно влияют на производство. Современное производство требует высокой квалификации работников, и высокой технической культуры. Но эта техническая культура требует общей культурной обстановки.

Что понимается под культурой взаимоотношений и культурой управления?

Вежливость и строгость

«Ничто не обходится нам так дешево и не ценится так дорого, как вежливость». Эти слова из романа Сервантеса «Дон Кихот» отражают суть проблемы. Грубиян и вежливый человек тратят на общение одно и то же время и одинаковую энергию, т. е. затраты в обоих случаях одинаковы. Оправдывать грубость ее большей эффективностью не получается.

Работать с людьми непросто. Бывает, что люди не понимают спокойного обращения. Да, окружающая нас среда неблагоприятна. Мы видим падение культуры в быту за последние двадцать лет.

Но общая неблагоприятная обстановка не дает право на низости внутри коллективов. Наоборот, культурный руководитель, создавая культурную среду на своем производстве, выигрывает еще больше — за счет контраста с окружающим миром.

Грубость, хамство, брань абсолютно неприемлемы.

Но бывает ситуация, когда люди не понимают добрых слов.

Что делать в этом случае?

Нужно различать *строгое* и *грубое* обращение. Строгость необходима, когда люди своим поведением просят о ней. Строгость — это стиль поведения, когда указание дается в четко определенной, безапелляционной и жесткой форме. При необходимости, исполнитель должен быть предупрежден о последствиях его неудовлетворительной работы.

Тон и сила голоса руководителя, дающего указания, должны различаться в зависимости от обстоятельств.

В экстремальной обстановке оправданы и необходимы самые резкие обороты речи на повышенном тоне.

Пример

Мой родственник, офицер-артиллерист, рассказывал о таком случае на фронте. К ним на батарею прибыл молодой офицер из училища, интеллигентный на вид. Рано утром батарея должна была начать артиллерийскую подготовку. Этому офицеру поручили командовать огнем, послали его к орудиям.

В назначенное время огня не было. Выбежавший кадровый офицер тут же уяснил обстановку: солдаты восприняли мягкий и тихий тон как шутку. Дело поправили быстро. Мгновенно был отдан приказ в резкой, громкой и мобилизующей на активные действия форме.

Производство — не фронт. Здесь нужен другой подход и другой тон. Но должно быть главное: четкость, краткость и однозначный смысл распоряжения.

Нельзя допускать крайностей. Существует прием искусственно создавать экстремальную обстановку и превращать производственную жизнь в сплошной аврал.

Такой стиль работы был характерен для многих предприятий в прошлом: план любой ценой, создание обстановки страха, поиски врагов и пр. Он свойственен руководителям, не умеющим управлять людьми. Для нормальной работы он не годен.

Одностороннее «тыканье»

Советско-партийная система вся была построена на одностороннем «тыкании». Я так и не понимаю, зачем это делалось. Но этим пороком страдали все: от генерального секретаря ЦК КПСС до самого мелкого чиновника.

При царе, в более или менее культурном обществе, «тыкать» другим мог один человек — сам царь. Это, видимо, было частью придворного этикета, которому царя учили с детства. Господа офицеры «тыкали» нижним чинам. В остальном служебные отношения были образцом культуры и взаимного уважения.

Советская власть ввела в норму хамский стиль служебных отношений: одностороннее «тыкание», когда любой начальник считал нормой «тыкать» не только своим подчиненным, но всем, кого он считает ниже по положению. Наверное, это следствие общей деградации культуры и неумения грамотно работать.

Встречается и в наши дни нелепая ситуация. Руководитель, насмотревшись фильмов, воображает себя маршалом и соответствующим образом ведет себя. Это противно. Такого деятеля надо ставить на место.

Конечно, давать советы легко. Говорить правду в глаза человеку, от которого зависит собственное служебное положение, опасно. Хам — человек ранимый и чувствительный. Он реагирует на сопротивление и запоминает его. Порой запоминает, чтобы отомстить. Тут, как говорится, каждый сам решает за себя. Автор в своей практике не раз ставил хамов на место. И ничего, остался жив и не потерял уважение к самому себе. Наоборот, испытывал удовольствие, когда чинуша терял дар речи после моего замечания: «Без тыкания!»

Такие руководители не редкость и сейчас. Недавно мы отказались от разработки проекта для подобного деятеля. Потеряли заказ, но сохранили достоинство. Мы не хотим, чтобы наши знания давали прибыль низкопробному человеку. Заказчик, в конце концов, должен понимать, что квалифицированная работа нужна ему самому.

Рабская психология

Увы, двадцатый век сформировал в нашей стране генотип советско-партийного раба с двойной моралью. На это обратил внимание еще в конце 20-х годов известный профессор-металлург В. Е. Грум-Гржимайло, рано ушедший из жизни. Он имел неосторожность прямо писать: «*Советская власть уничтожила слой независимых от правительства людей*».

Исчезло частное предпринимательство, все стали подчиненными. Безопасно высказывать свое мнение можно было только в очень ограниченных рамках. Бурной порослью расцвели сорняки: интриганы и подхалимы. Таких людей много и сейчас. Их нужно уметь распознавать.

В 1990-91 г.г. автор книги выступал с проблемными статьями и докладами. В частности, писал: «Советский строй создал небывалую в истории человечества концентрацию власти в одних руках. Государство централизовало полностью всю власть: политическую, идеологическую, экономическую — и взяло на себя регламентирование всего без исключения. Ни одно другое государство никогда в истории не брало на себя организацию и управление всей экономикой. Это подорвало независимость человека и заложило основу рабской психологии в наше время».

Не бояться начальства

Выпуск высококачественной продукции в современной конкурентной среде требует творческого и осознанного труда. Посещая передовые западные предприятия, мы видим контраст в отношениях между людьми там и у нас.

В чем это отличие? Там не боятся начальства. Руководителей уважают, подчиняются им, но не боятся их. Это глубокая мысль, имеющая исторические корни. Один профессор, военный, как-то мне сказал: «Что Вы хотите, русский офицер всегда боялся начальства». Это наследие нужно преодолеть. Многие независимые и мыслящие люди в нашей стране погибли, либо эмигрировали. Нам нужно восстанавливать культуру производства и культуру взаимоотношений, которые связаны неразрывно.

Пунктуальность

«Точность – вежливость королей». Эта поговорка имеет прямое отношение к производству. Точность должна быть во всем, начиная со своевременного прихода на работу.

Общение с сотрудниками

Не должно быть никакого общения «на ходу», в коридоре. У руководителя есть свое рабочее место – кабинет. Там и должно проходить общение.

Эстетика производства

В производстве лекарственных средств, в производствах с чистыми помещениями и в любом другом ответственном производстве ***эстетика функциональна***.

На рабочих местах, в цехах, служебных помещениях и на территории должна быть чистота и порядок. Они подтягивают работников и создают общий чистый фон задолго до прихода человека в рабочую зону. Но этого мало. Окружающая обстановка должна быть привлекательной, красивой, создавать позитивное настроение у людей. В такой атмосфере человек не может работать плохо (см. «японский сад», глава 2, стр. 61 книги).

17.8 Заключение

Самое опасное – думать, что есть волшебный или «научный» метод, которым, как архимедовым рычагом, можно поднять любую задачу управления, не вникая в детали. Давно известна закономерность: если упущено хоть что-то или взято «на-авось», там надо ждать сюрпризов. Исключений не бывает.

Нужно помнить, что за безопасность и качество продукции отвечают только ее изготовитель и ее разработчик. Остальные не отвечают ни за что. Исходя из этого, нужно понимать всю глубину своей *ответственности* и принимать решения самим.

Ответственность — особое чувство, не только правовая категория. Это ответственность за безопасность людей, материальные ценности, производство продукции, обеспечение коллектива зарплатой. Это чувство времени, способность принимать решения в быстро меняющейся обстановке и многое другое, настоящее и весомое. Производственники, руководители и вообще все, кто занимается делом, понимают это.

А понимая, нельзя идти на поводу малограмотных, пусть и очень активных, даже агрессивных советчиков.

Чувство ответственности не сравнимо ни с чем. Учить искусству управления может только тот, кто сам нес груз ответственности, знает плюсы и минусы реальной жизни.

К сожалению, менеджменты, валидации, анализы рисков и прочее потому и живучи, что большинство из нас само вносит в них мистический смысл, принимая абракадабру на веру.

Нужно все проверять, во все вникать. Есть старая поговорка: *«Подвергай все сомнению»*.

История человечества знает много примеров, когда «научные» доводы оказывались мифами. В течение тысячелетий египетские жрецы доказывали многократными экспериментами, что удар в гонг возвращает солнце на небо после затмения.

Рушились и другие мифы, покруче менеджментов и валидаций.

В 1961 г., когда вся пресса галдела о коммунизме и славила новую Программу партии, мне очень влетело от родителей. Я на уроке истории возмутился, что такой документ лишен доказательств, не обоснован никак. В то время это могло обойтись очень дорого.

Между этим примером и современным производством разница не только в масштабе. Разница в том, что за фантазии в прошлом никто не отвечал. А сейчас принимая ложное решение, полагаясь на анализ рисков по методу «весовых коэффициентов» или на другую химеру, можно упустить главное — безопасность и качество продукции.

Автор вывел для себя закономерность:

Если не знаете, по какому из двух путей идти и действуете наугад, Вы выберете ложный путь.

Это противоречит теории вероятностей, но подтверждено практикой. На одной из зарубежных конференций автор высказал эту мысль своему коллеге, зарубежному специалисту. Тот молчал весь день. Потом сказал: Ваш закон подтвердился!

Глава 18

GLP-GCP-GMP- ...

18.1 Комплекс документов GxP

Наименование документов по образцу правил GMP прижилось — между словами «*good*» (хороший) и «*practice*» (правила) ставят определяющее слово: «*laboratory*» (лабораторные), «*clinical*» (клинические), «*tissue*» (ткани) и пр.

Эти термины могут носить как общий характер для всех лекарственных средств (GLP, GCP, GMP), так и специализированный для отдельных видов продукции (клетки и ткани, медицинские газы и пр.), стадий производства или процессов. Общая схема правил для лекарственных средств показана на рис. 18.1.

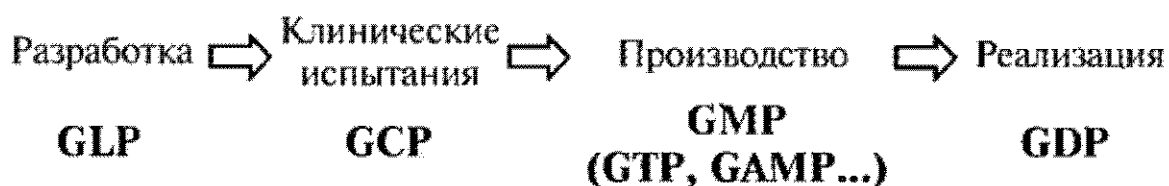


Рис. 18.1. Документы для стадий разработки, производства и реализации лекарственных средств

Во избежание путаницы в отношении лабораторий отметим, что встречается термин GCLP — *Good Control Laboratory Practice* — Правила работы контрольных лабораторий. Эти правила распространяются на производство лекарственных средств, в то время как правила GLP — на этап разработки.

В книге не рассматривается все множество аббревиатур GxP. Многие из них полезны, например, Правила работы с медицинскими газами FDA «*Guidance for Industry. Current Good Manufacturing Practice for Medical Gases*», некоторые носят искусственный характер (*Good Engineering Practice*).

Ряд правил GxP содержится в фармакопее Соединенных Штатов, например «*Good Storage and Shipping Practice*» — «Правила хранения и транспортирования» (*USP 34, (1079)*).

Появился аналог правил GMP для аптек — GPP (*Guideline on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmaceutical Services*) [46]. Это совместное издание FIP (*International Pharmaceutical Federation* — Международная фармацевтическая федерация) и ВОЗ.

18.2 Испытания в лабораториях — GLP

Правила GLP — *Good Laboratory Practice* — Правила испытаний в лаборатории — распространяются на доклинические испытания в лабораториях и вивариях с целью анализа безопасности испытуемых веществ, которые предполагается использовать в лекарственных средствах, причем исследуется безопасность для человека и окружающей среды.

Правила устанавливают требования к:

- помещениям для исследований;
- вивариям;
- оборудованию, материалам, реактивам и тест-системам;
- персоналу;
- документации;
- порядку проведения исследований и оформлению результатов;
- хранению документов и материалов;
- проведению инспекций и аудита.

До настоящего времени нет единого документа по GLP в ЕС (ICH) по аналогии с правилами GMP или GCP. Есть несколько руководств:

- *OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring. Number 1. OECD principles on Good Laboratory Practice* — Серия OECD по принципам GLP и контролю соответствия. №1. Принципы OECD по GLP (*OECD — Organisation for Economic Co-operation and Development* — Организация экономического сотрудничества и развития);

- *Good Laboratory Practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development. Handbook. — UNDP/World Bank/WHO Special Program for research and training in Tropical Diseases — GLP.* Правила обеспечения качества для регламентируемых неклинических работ по исследованиям и развитию. Справочник. ПРООН (Программа развития Организации Объединенных Наций)/Мировой банк/Специальная программа ВОЗ для исследований и обучения в области тропических болезней;

- проект правил GLP Таможенного Союза и др.

18.3 Клинические испытания — GCP

Правила GCP — *Good Clinical Practice* — Правила проведения клинических исследований — установлены Директивой 2005/28/ЕС от 8 апреля 2005 г. [20] и включают в себя требования к:

- организации и проведению клинических исследований с участием человека;
- оформлению и хранению документации;

- лицензированию и импорту лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований;
- маркировке лекарственных средств;
- образованию, подготовке и опыту всех лиц, участвующих в исследованиях;
- спонсорам исследований;
- руководству по проведению конкретного исследования;
- инспекторам и проведению инспекций.

Правила декларируют, что права, безопасность и благополучие **человека-субъекта** клинических исследований ставятся **выше интересов** науки и общества.

Требования к **производству** лекарственных средств для клинических исследований установлены приложением 13 к ГОСТ Р 52249–2009 [1].

Это приложение распространяет требования GMP на производство лекарственных средств для клинических исследований с учетом их специфики. Интересно отметить, что до 2003 г. в Европе не требовалась аттестация процессов приготовления (производства) препаратов для клинических исследований. Традиционно считалось, что во время испытаний процесс может модифицироваться, а серии продукции малы. В этих условиях аттестацию, т. е. подтверждение неизменности процесса и его соответствия заданным требованиям, выполнять трудно и, вроде бы, не очень актуально.

Теперь для этих препаратов в Европе введены требования GMP в полном объеме, включая аттестацию процессов и оборудования. Канада также приняла эти требования. FDA США требует контролировать критические параметры и прослеживаемость производства серий для клинических исследований.

Таким образом, требования GMP не ограничиваются серийным производством препаратов для коммерческого выпуска, они распространены и на этап исследований.

18.4 Оптовая торговля – GDP

18.4.1 Правила GDP ЕС

Первое Руководство по обращению лекарственных средств в системе оптовой торговли – *Good Distribution Practice (GDP)* – было принято в Европе в 1994 г. во исполнение требования Директивы 2001/83/ЕС.

В настоящее время подготовлен проект новой редакции правил GDP ЕС, обсуждение которого завершено 31 декабря 2011. Проект превышает GDP 1994 г. по объему и детализирует ряд положений.

Правила GDP близки по структуре к правилам GMP, но отражают специфику обращения лекарственных средств от предприятия-изготовителя до розничной торговли.

Требования сводятся к следующему:

Система качества у каждого оптового продавца должна гарантировать:

- работу в соответствии с законодательством;
- постоянное соблюдение условий хранения и транспортирования;
- исключение загрязнений продукта;
- правильный оборот продукции (первым пришло – первым ушло);
- обеспечение сохранности (от хищения) и безопасности;
- отгрузку продукции только по нужному адресу и в нужное время;
- отслеживание продукции, обнаружение любого дефектного продукта и оперативный отзыв продукции.

Требования к персоналу:

- в каждой точке распределения продукции должен быть представитель администрации, лично ответственный за выполнение установленных требований и имеющий необходимые полномочия;
- должны быть установлены требования к квалификации;
- персонал должен проходить обучение, а организация должна иметь систему обучения.

Документация

Даны требования к оформлению заказов, составлению инструкций и протоколов.

Помещения и оборудование

Указаны основные требования к приемке и хранению.

Отгрузка заказчикам

Установлено, что отгрузка может выполняться только:

- другому оптовому продавцу, имеющему лицензию или
- розничному продавцу, имеющему лицензию и реализующему продукцию населению.

Даны требования к транспортированию.

Возврат продукции

Установлен порядок возврата продукции, не имеющей дефектов, порядок срочного отзыва продукции, рассмотрены случаи подделки.

Самоинспекции

Следует проводить самоинспекции и документально оформлять их для контроля выполнения настоящих правил.

Ниже дается более полный перечень требований GDP ЕС (не исчерпывающий) по отдельным разделам.

Помещения должны удовлетворять требованиям к:

- безопасному обращению и хранению лекарственных средств с соблюдением необходимых условий (защиты от насекомых, грызунов и других животных, поддержания параметров микроклимата, освещения);
- разделению зон хранения, включая зоны для отклоненной и возвращаемой продукции, продукции с предположением о фальсификации, и исключению несанкционированного доступа в эти зоны;
- разделению зон приемки, хранения и отгрузки продукции с целью защиты находящейся на складе продукции от влияния погодных условий;
- специальным условиям хранения радиоактивной и другой опасной продукции;
- чистоте помещений;
- бытовым помещениям и т. д.

Оборудование:

- должно соответствовать своему назначению и подлежать техническому обслуживанию;
- компьютерные системы должны иметь защиту от несанкционированного доступа и от преднамеренного или случайного повреждения; должен быть определен порядок действий при сбоях в работе и восстановлении данных; сохранение данных должно осуществляться через определенные интервалы времени; данные должны храниться не менее пяти лет.

Квалификация поставщиков:

- оптовый поставщик несет ответственность за получение продукции только от лицензированных производителей или поставщиков;
- оборот лекарственных средств должен регистрироваться документально, вся цепь обращения лекарственного средства должна прослеживаться и быть документально оформлена;
- поставщик должен иметь необходимую подготовку; порядок выбора поставщика и требования к его квалификации должны быть определены инструкцией;
- следует обращать внимание на репутацию и надежность партнеров.

Индикаторами недобросовестности являются:

- подозрение о фальсификации;
- предложение продукции в больших объемах, если известно, что она выпускается малыми сериями;
- цены, выходящие за общепринятые пределы.

Квалификация покупателей

- оптовый поставщик может продавать продукцию только тем, кто сам имеет разрешение (лицензию) на розничную или оптовую продажу и т. д.

Приемка товара:

- проверка документации на товар и его поступление только от признанных поставщиков;
- проверка состояния товара.

Хранение:

- движение продукции следует организовать с учетом даты изготовления и срока годности;
- порядок хранения должен исключать перепутывание, загрязнение и повреждение продукции;
- не допускается хранить продукцию непосредственно на полу;
- должна проводиться периодическая инвентаризация складов.

18.4.2 Другие руководства по GDP**Руководство ВОЗ по GDP**

В отчете ВОЗ (*WHO Technical Report Series, No. 957, 2010*) [58] отражены основные требования к стадии оптовой торговли. Эти требования распространяются на всю цепь реализации (поставки) и предусматривают, в частности:

- прослеживаемость происхождения и движения продукции;
- утверждение поставщика официальным органом;
- порядок работы с транспортными компаниями.

Руководство PDA

В 2011 г. вышло руководство *PDA Guidance for Good Distribution practices (GDPs) For the Pharmaceutical Supply Chain. Technical Report No. 52. Parenteral Drug Association – PDA. 2011* (Руководство по GDP для системы обеспечения лекарственными средствами. Технический отчет № 52, PDA, 2011) [49].

Оно аналогично другим руководствам, но в нем даются более детальные требования к сохранению стабильности, поддержанию температурных условий, приводится подробный контрольный лист по всем основным вопросам.

18.5 Технологии клеток и тканей – GTP

Идет активная разработка и распространение технологий на основе клеток и тканей, создание искусственных органов, разработка новых методов лечения. Это совершенно новый мир. Он требует особого подхода, в том числе и особых требований к производству. Такие требования сформулированы в правилах *GTP – Good Tissue Practice – Правилах производства клеток и тканей и продукции на их основе.*

В США действует Кодекс федеральных нормативных актов *CFR 21 Part 1271 – Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue Based Products. Subpart D – Current Good Tissue Practice* (Клетки и ткани человека и продукция на основе клеток и тканей. Подраздел D – Правила работы с тканями).

Основной задачей правил является исключение загрязнений или перекрестных загрязнений при производстве клеток и тканей и продукции на их основе, предотвращение внесения, передачи или распространения заболеваний через них.

С этой целью правила GTP устанавливают требования к материалам и поставщикам, процессам, помещениям, оборудованию, и т. д. Правила GTP близки по структуре к правилам GMP, но детализируют ряд положений с учетом специфики клеток и тканей.

Правила GTP распространяются на отбор и проверку доноров, производство, хранение, маркировку, упаковку и реализацию продуктов на основе клеток и тканей. Кодекс *CFR 21 Part 1271* также устанавливает порядок регистрации продукции на основе клеток и тканей и проверки производств.

Поясняющий материал к правилам GTP содержится в Руководстве *FDA Guidance for Industry. Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)* (Руководство для промышленности. Правила обращения с клетками и тканями человека и продукции на основе клеток и тканей).

В мире бурно развиваются клеточная терапия и реконструктивная хирургия на основе технологий клеток и тканей. Синтез тканей и органов человека не только выводит медицину на качественно иной уровень, но и подрывает основу **криминального бизнеса**, связанного с торговлей человеческими органами.

18.6 GMP для производства продуктов питания и косметической промышленности

Правила *GMP по производству продуктов питания – 21 CFR Part 110 – Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Packing, or Holding Human Food* – «Правила производства, упаковки и обращения с продуктами питания для человека» [17], США, устанавливают общие требования и дают их конкретизацию по разделам:

- **Персонал;**

- **Здания и производственные площадки**

Указано, в частности, что необходимо:

- удаление мусора и отходов производства, подрезание травы в непосредственной близости от зданий и сооружений, чтобы не создавать условий (нор) для размножения вредителей;

- устройство и поддержание в порядке дорог, дворов и парковок автомобилей, чтобы загрязнения от них не попадали в зоны, где находятся продукты питания;
- устройство дренажей для предотвращения загрязнения продукции из-за протечек, внесения загрязнений на подошве обуви и борьбы с вредителями и т. д.;

- **Системы вентиляции и кондиционирования**

Эти системы предназначены для сведения к минимуму запахов и предотвращения загрязнения продукции;

- **Ограждения**

Ограждения предусматриваются для защиты от вредителей (при необходимости).

- **Производство и контроль качества**

Установлены требования (примеры) к:

- сырью и другим ингредиентам, порядку их контроля и хранения, в том числе в холодильниках и морозильниках;
- защите от загрязнений и параметрам микроклимата;
- пастеризации и другой обработке;
- анализу на наличие токсичных веществ;
- выполнению технологических операций;
- складам и порядку реализации.

Рассмотрены естественные или неизбежные дефекты в продуктах, которые не представляют угрозы для здоровья; FDA устанавливает для них предельно допустимые значения, причем эти уровни могут изменяться по мере развития технологии и получения новой информации.

Установлены также требования к:

- Санитарии и гигиене;
- Эксплуатации оборудования и поддержанию его в чистоте;
- Водоснабжению и канализация;
- Туалетам и умывальникам.

Аналогичные правила есть и для диетических добавок *21 CFR Part III – Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Packaging, Labeling or Holding Operations for Dietary Supplements* — Правила производства, упаковки, маркировки и обращения с диетическими добавками.

GMP для косметической промышленности

В 2007 г. был принят стандарт *ISO 22716:2007 Cosmetics. Good Manufacturing Practices (GMP). Guidelines on Good Manufacturing Practices* (ИСО 22716:2007 Правила GMP для производства косметических средств). Он в краткой форме устанавливает требования к производству косметических средств, включая персонал, помещения, оборудование, документацию и пр., по аналогии с правилами GMP для производства лекарственных средств.

Глава 19

ИНСПЕКЦИИ И АУДИТ

Материал главы основан на документах ЕС и США, анализе фактически проведенных инспекций, общении автора с инспекторами и специалистами.

19.1 Проверка соответствия требованиям GMP

Для того чтобы производства лекарственных средств работали по GMP, одних обязательных и грамотных нормативных документов мало. Нужен контроль соответствия этим документам.

Существуют две формы контроля соответствия: инспекции и аудит. Различие между ними носит принципиальный характер.

Инспекции проводятся *государственным органом*, который выполняет функцию надзора и наделен правом выдавать лицензии на производство лекарственных средств, отказывать в их выдаче или отзывать их. Решение, относящееся к лицензированию, принимается на основе проверки документов и фактического соответствия производства требованиям GMP.

Инспекционный контроль является *обязательным*. Подробно порядок инспектирования рассмотрен в п. 19.2.

Аудит может выполняться любым юридическим или физическим лицом, заявившем о своей способности и желании заниматься этим видом деятельности. Аудит проводится на *добровольной* основе. Предприятие может на свое усмотрение выбирать аудитора или вообще не прибегать к его помощи.

Аудитор не может дать никаких гарантий того, что производство успешно пройдет инспектирование. Он дает собственное заключение о соответствии производства требованиям GMP. Насколько это заключение совпадет с мнением инспектора зависит от квалификации аудитора (предполагается, что пришедший за ним инспектор является компетентным и добросовестным лицом).

Подробно порядок проведения аудита рассмотрен в п. 19.7. За рубежом термин «аудит» иногда используется как синоним термина «инспектирование», но устойчивой практикой является четкое разделение этих понятий.

Существует также термин *сертификация*, который используется как официально, надзорными органами, так и аудиторами, в добровольном порядке.

Mock inspection (репетиция инспекции)

Полезной формой аудита является «*mock inspection*» или репетиция, имитация инспекции. Она так же проводится негосударственной организацией или специалистом. Ее отличительной особенностью является то, что она проводится по той же схеме, что и сама инспекция и завершается отчетом по форме отчета инспекции. Это исключительно продуктивная форма подготовки к государственной инспекции.

На западе проведение «*mock inspections*» широко распространено. Ими занимаются лица, ранее работавшие инспекторами GMP FDA или ЕС. Это обстоятельство очень важно. Договариваясь о проведении «*mock inspection*» нужно выяснить, кто именно будет ее проводить и каков послужной список этого специалиста.

Сертификация

Часто встречается понятие «*сертификация на соответствие GMP*». Это запутанный вопрос, остановимся на нем подробнее.

В России существует два вида сертификации: обязательная и добровольная.

Требования GMP *не относятся* к сфере *обязательной сертификации*, которая распространяется только на утвержденный «Единый перечень продукции, подлежащей обязательной сертификации».

Вводить обязательную сертификацию производств лекарственных средств было бы большой ошибкой по трем причинам:

Во-первых, проверка на соответствие GMP требует глубоких специальных знаний. Крайне сомнительно, что соискатели на аккредитацию органа сертификации на соответствие GMP обладают хоть малой толикой этих знаний. Автор пишет об этом с полной ответственностью, видя, кто и как получает аккредитацию в данной области по линии добровольной сертификации.

Во-вторых, сертификация — это рынок. Органы по сертификации конкурируют друг с другом в борьбе за заказчика, продавая сертификаты. Сговорчивый «сертификатор», выдавая фальшивые сертификаты, будет иметь клиентов, а принципиальный — нет. Долго это не протянется, поскольку инспекция выведет всех на чистую воду. Но факт налицо: сертификату верить трудно. Мы сплошь и рядом видим рекламные объявления «*сертификаты: любые, быстро, дешево*».

В-третьих, обязательная сертификация означала бы дублирование функций инспекции. Это совершенно не нужно и вредно. Обязательная проверка соответствия требованиям GMP — дело слишком ответственное.

Нужно ли организовывать *добровольную сертификацию* в этом деле?

Чтобы ответить на этот вопрос, подумаем, чем отличается добровольная сертификация от аудита. Аудитора никто не назначает (аккредитует), а орган добровольной сертификации проходит аккредитацию в установленном порядке.

Прохождение процедуры аккредитации не означает, что орган сертификации будет компетентен в правилах GMP. По одной простой причине: сами аккредитуемые лица не компетентны в данном вопросе. Поэтому придавать аудиту форму добровольной сертификации смысла нет, если отбросить рекламный ярлык самого термина «добровольная сертификация».

Часто встречаются заявления, что производство «сертифицировано» зарубежной фирмой или получило *европейский сертификат соответствия GMP*.

Если говорить о Европе, то возможны два случая:

1. Сертификат выдан надзорным органом (*инспекцией GMP*) одной из стран-членов ЕС. Это официальный документ, выданный государственным органом. Ему можно верить, особенно если он выдан инспекцией с большим опытом работы. Порядок инспектирования и форма сертификата даны в приложениях 6 и 7.

2. Сертификат выдан «валидационной» фирмой или другой негосударственной структурой. Эти фирмы применяют английское слово «*certification*», не связывая его с аккредитацией государственным органом. Слово «*audit*» заменяется словом «*certification*», которое потом переводится на русский как «сертификация» и доверчивыми людьми воспринимается всерьез. Такая «сертификация» построена на игре слов и никого ни к чему не обязывает.

Рассматривая сертификат GMP, нужно уяснить, кем и на каком основании он выдан. Полезно проверить его по реестру сертификатов.

За рубежом слово «сертификация» имеет значительно более широкий смысл, чем у нас. Это может ввести в заблуждение, особенно при неправильном переводе.

На таможене аэропорта Мюнхена есть надпись «*export certification*». Это никакая не сертификация в нашем понимании, а всего лишь оформление экспортной декларации.

В России и в странах «третьего мира», не создавших систему работы и инспектирования по GMP, имеет хождение сертификация по ИСО 9000. Кое-кто пытается свести GMP к «менеджменту» качества. Это коммерческая затея, не имеющая никакого отношения к качеству. Многие примеры в России и за рубежом показывают, что предприятия с сертификатом ИСО 9000 могут не иметь ни одного элемента GMP. Потребителям нужны не системы «менеджмента» качества, а само качество, которое обеспечивается всем комплексом работ по внедрению GMP (глава 14 и приложение 4).

Проверка на соответствие GMP, на основании которой дается право на выпуск и продажу лекарственного средства, во всем мире проводится только *государственным органом — инспекцией*.

Другое дело, что при подготовке к инспекции и вообще при подготовке к работе по GMP нужны знания, опыт и квалифицированная помощь.

Проверка на соответствие GMP — дело государства. Так принято во всем мире. Если думать иначе, то нужно ответить на вопрос: а зачем государство нужно вообще, если оно пускает на самотек такой ключевой вопрос как безопасность лекарственных средств?

☐ **Вернемся к теме сертификации.**

Организация или лицо, выполняющее добровольную сертификацию на соответствие требованиям GMP, находитесь в деликатном положении. Производство лекарственных средств несоизмеримо сложнее любого отдельно взятого изделия, подлежащего сертификации.

Для того, чтобы оценить производство в полном объеме, нужны глубокие и разносторонние знания и очень много времени. Инспекция и не проверяет производство в полном объеме.

Проверка ведется *выборочно*.

☐ Аудитор (орган добровольной сертификации), чтобы не попасть впросак, должен проводить *полную проверку*. Если проводить выборочную проверку, то инспекция может обратить внимание на пропущенные элементы. Налицо конфликт. Полная проверка аудитором стоит очень дорого и требует значительных расходов времени (от нескольких месяцев до года, в зависимости от состояния и сложности объекта). Это не очень реально. Даже после полной проверки аудитором всегда существует опасность, что что-то упущено и инспектор на это может обратить внимание или придаст повышенное значение, казалось бы, незначительному событию.

Вывод прост: аудит и добровольная сертификация не являются гарантией успешного прохождения инспектирования. Аудиторы должны оговаривать это с заказчиком, если не хотят подвергнуться штрафным санкциям и вообще преследованию.

19.2 Инспекции

19.2.1 Кто проводит инспекции?

Как отмечалось выше, инспектирование производств лекарственных средств является функцией государственного надзорного органа. В Европе, США, Японии, Австралии и других странах за последние 40–50 лет сложилась система инспектирования на соответствие GMP и накоплен большой опыт. Россия находится в начальной фазе становления такой системы.

Целью проведения инспекции является установление соответствия производства требованиям GMP для принятия решения о выдаче лицензии на производство и права на реализацию продукции на территории данной страны (группы стран). Никакой другой орган (ВОЗ, PIC, профессиональные организации и пр.) такими полномо-

чиями не обладают, поэтому их заключения носят лишь информационно-рекомендательный характер.

В странах, где правила GMP имеют обязательную силу, инспектирование выполняется национальным органом, либо органом другой страны, с которой заключено соглашение о *взаимном признании* инспекций.

Примером взаимного признания инспекций является Европейский Союз. Результаты инспектирования одной из стран-членов ЕС обязательны для признания другой страной-членом ЕС.

Для такого взаимного признания нужны два фактора:

- эквивалентность правил GMP;
- одинаковый уровень проведения инспекций.

В Европе *эквивалентность* норм обеспечена тем, что действуют единые правила GMP ЕС.

С *уровнем проведения* инспекций дело обстоит сложнее. Сама Европа неоднородна. Есть страны с буквально полярным уровнем развития. Показательно отношение США: инспекции одних европейских стран они признают, других – нет.

Проблема взаимного признания инспекций не проста и рассмотрена в главе 23 в отношении системы PIC.

Соответствие требованиям GMP проверяется путем проведения инспекции самого производства, на месте. Инспекция проверяет производство не только своей страны, но и стран-импортеров лекарственных средств.

В чем отличие GMP инспекций ЕС и FDA от аудитов ВОЗ, PIC/S и других организаций?

Отличие состоит в том, что соответствие GMP FDA или ЕС и успешное прохождение инспекции открывает дорогу на рынки этих стран и других стран, признающих инспекции США и Европы. Аудит ВОЗ или PIC/S на соответствие GMP этих организаций никого ни к чему не обязывает и является лишь декларацией.

Российские предприятия подлежат инспектированию надзорными органами России, а при поставке лекарственных средств за рубеж – надзорными органами стран-потребителей. Не случайно АСИНКОМ с начала 90-х годов добивается введения в России правил GMP ЕС. Соответствие им открывает дорогу на зарубежные рынки, защищает внутренний рынок от недоброкачественного импорта и поднимает работу отечественных предприятий до передового уровня.

В России приняты правила GMP ЕС в качестве национального стандарта ГОСТ Р 52249, имеющего рекомендательную силу (на момент издания книги). Придание им обязательного статуса – объективно необходимый шаг, который можно и нужно было сделать еще 20 лет назад.

В компетенцию российской инспекции должны входить инспектирование предприятий России и зарубежных предприятий, поставляющих лекарственные средства в Россию.

Главное для производителя — соответствие требованиям GMP. Инспекция проверяет выполнение требований правил GMP и других обязательных документов в сфере своей деятельности.

Системы инспектирования хорошо развиты в США и Европе и рассмотрены в п. 19.5, 19.6 и приложениях 6-10.

Успешное прохождение инспекции FDA и допуск на рынок США являются мерилем уровня производства и качества продукции. Ранее отсталые страны «третьего» мира увеличивают объем продаж лекарственных средств в США, пройдя проверку FDA и переходя в разряд стран с высокотехнологичными производствами.

19.2.2 Подготовка к инспекции

Цель инспекции — проверка соответствия производства требованиям GMP.

Чтобы не было «неожиданных случайностей», следует убедиться в этом до приезда инспекторов или понять, что нужно сделать. Без соответствия требованиям GMP инспекторов приглашать нечего.

Как понять, соответствует производство GMP или нет? Это можно сделать самим, если предприятие располагает специалистами нужной квалификации, или пригласить стороннюю фирму для проведения аудита или «*mock inspection*». Главное, чтобы эта фирма была компетентна. Ни в коем случае нельзя приглашать деятелей из области ИСО 9000 и менеджментов качества/рисков.

Аудит предприятия может быть внутренним и внешним.

Как минимум, нужно провести *внутренний аудит*, т. е. аудит силами самого предприятия. Для этого следует создать рабочую группу по подготовке к инспекции под руководством директора по качеству. В эту группу должны входить руководители и специалисты основных подразделений, чтобы группа могла уяснить реальную готовность предприятия к инспекции, его соответствие требованиям GMP и четко зафиксировать недостатки для самих себя. Часть этих недостатков может быть устранена до приезда инспектора, часть после, независимо от того, обнаружит их инспектор или нет.

Внутренний аудит должен найти как можно больше недостатков. Очень важно создать конструктивную атмосферу, чтобы работники цехов и отделов не скрывали недостатки и не боялись о них говорить. Аудит — не полицейская проверка. Он не влечет за собой никаких санкций для предприятия и этим принципиально отличается от проверки надзорным органом. Он должен быть открытым и выяснить все, без защитной реакции со стороны проверяемых под-

разделений. Это при проверке надзорным органом действует «презумпция невиновности», когда для проверяющего необнаруженный недостаток не существует. При проведении внутреннего аудита недомолвок быть не должно. Скрытая информация может стать известной инспектору. Лучше принять меры до его приезда.

Полезно провести *внешний аудит*, т. е. аудит силами сторонней организации или специалиста.

Начинать проверку производства нужно с проекта, его соответствия правилам GMP, затем оценить, соответствует ли производство проекту, рассмотреть систему документации и т.д., по всем вопросам, которые регламентируются правилами GMP.

Все сотрудники, причастные к проведению инспекции, должны быть предупреждены о ней. К их числу, наряду со службой качества, производственными подразделениями и инженерной службой, относятся склады, юридический отдел, административно-хозяйственная, кадровая и другие службы. Рекомендуются предупредить поставщиков и предприятия, работающие по контракту.

Полезно узнать подробнее об инспекторе, его квалификации, опыте прошлой работы, на что он, как правило, обращает внимание по опыту предыдущих проверок.

Практические советы

Предприятие должно быть готово к приезду инспектора, причем готово не только в плане соответствия требованиям GMP, но и в плане организационном. Распространенные ошибки в поведении работников, отсутствие дисциплины, субординации и элементарной этики могут сослужить плохую службу.

Можно дать следующие советы, основываясь на анализе литературы [26 и др.] и собственном опыте:

1. *Помещение для работы* инспектора должно быть *выбрано* так, чтобы ничто не мешало работе. Ужасающее впечатление производит ситуация, когда рядом идет стройка, рабочие не способны разговаривать нормально, кричат, пересыпая речь «перлами» непечатного содержания, или в коридоре шум, беготня, громкие разговоры, в том числе по мобильному телефону.

Это вообще ненормально. В такой ситуации у инспектора сложится совершенно правильное мнение: он приехал на предприятие низкой культуры, на котором организация труда отсутствует, и оно вряд ли соответствует элементарным требованиям GMP.

Если инспекция проводится двумя-тремя инспекторами, то следует предусмотреть для них отдельные помещения, чтобы создать условия для параллельной и независимой работы.

2. *Помещение* должно быть *подготовлено*, быть чистым, иметь исправную мебель в нужном количестве, стол достаточных для работы размеров, стол для документов предприятия и оргтехнику (мультимедийный проектор с экраном для демонстрации наглядных материалов, компьютер, доску с фломастерами или мелом, планшет с откидными листами и пр.).

Должны быть обеспечены благоприятный микроклимат и подача наружного воздуха. Форточная вентиляция допустима, но нужно помнить, что в конце мая-июне цветут тополя и при открытых окнах комната быстро заполняется пухом. Предприятие, которое предоставляет комнату переговоров со спертым воздухом и температурой летом 30°C, само рисует свой портрет с первых шагов инспектора на своей территории.

3. Все оборудование должно быть исправным и проверено перед началом работы. Есть известный *«закон подлости»*. Согласно ему неприятности случаются в самый неподходящий момент. Но этот закон любит плохо организованные системы, когда многое пущено на самотек, волю случая, «на авось» и не контролируется. Там, где есть четкая организация и ответственность, где все своевременно проверяется, и случайностям нет места, *«закон подлости»* не работает.

4. Почему-то на некоторых предприятиях болезненным вопросом является поддержание элементарных требований *гигиены* в туалетах. Речь идет не только о чистоте. Должны быть туалетная бумага, устройства для распределения мыла и сушки рук (фены, салфетки и пр.). Иногда исчезают только что заправленные в держатель рулоны туалетной бумаги. За наличием этих нехитрых материалов нужно следить, как в мужских, так и женских комнатах. Весь инвентарь должен быть исправен.

Если предприятие не может обеспечить этих элементарных условий, то ни о каких GMP не может быть и речи.

Состав участников

На совещаниях и в присутствии инспекторов не должно быть лишних людей, но обязательный минимум руководителей и специалистов, способных ответить на возникающие вопросы, должен быть. Крайне неприятна ситуация, когда для ответа на каждый второй вопрос начинаются поиски нужного работника.

Инспектор приехал не для того, чтобы терять время на ожидание и наблюдать неорганизованность сотрудников предприятия. Конечно, возможны вопросы, для ответа на которые требуется время. Но таких вопросов, как правило, немного. Легко отличить вопрос, требующий подготовки, от того, на который ответ должен быть дан сразу.

19.3 Проведение инспекции

Следует заранее узнать или определить:

- цель проведения инспекции;
- продолжительность инспекции (число дней);
- состав сотрудников предприятия, принимающих участие в инспекции.

Этот состав должен быть минимальным, но представительным и включать в себя руководителей и главных специалистов основных служб.

В США инспекции могут быть внезапными, в ЕС о них предупреждают.

Рекомендуется, чтобы предприятие само документально оформило результаты проверки, не зависимо от действий инспекторов. В состав этой документации должны входить, как минимум:

- программа инспекции (включая ее предмет, наименование инспектируемого производства и длительность инспекции);
- состав инспекторов;
- состав работников предприятия, участвовавших в инспекции;
- перечень рассмотренных документов предприятия;
- маршрут осмотра или перечень осмотренных подразделений и опрошенных лиц;
- рассмотренные вопросы;
- вопросы инспекторов и ответы на них;
- замечания инспекторов.

По завершению каждого дня работы инспекторов и после их отъезда следует провести заседание с анализом замечаний. Те замечания, которые могут быть устранены к следующему дню или до отъезда инспекторов, должны быть устранены быстро и результат следует показать инспектору. Примерами могут служить исправление инструкций или табличек на дверях, проведение анализов, и пр. Это не только полезно по существу, но и показывает позицию предприятия, его способность конструктивно реагировать на замечания. Инспектор увидит, что предприятие подходит серьезно к улучшению своей работы.

Устранение других замечаний может потребовать времени и средств. Для работы над ними должен быть составлен и утвержден План организационно-технических мероприятий.

Прием инспектора

Есть разные советы относительно того, как встречать инспекторов, где их поселять, куда должны выходить номера гостиницы, в какой машине его возить и пр. Все это второстепенные или вообще праздные, не имеющие отношения к делу, разговоры. Конечно, нужно соблюдать общепринятые правила деловой этики, вежливости и гостеприимства, но в меру, без угождения.

Бывают крайности, которых допускать нельзя.

Пример из практики

Инспектор FDA рассказывал о поездке на предприятие в одну из азиатских стран. В столичном аэропорту его никто не встретил. С грехом пополам ему удалось найти стойку посадки на самолет местной авиакомпания и прибыть в удаленный город. Его там тоже никто не встретил, и никто вообще не говорил по-английски. Каким-то образом инспектору удалось добраться до предприятия. Оказалось, что директор по качеству, который должен был его принять, уехал на две недели на семинар.

Что делать? — Пришлось начать инспекцию. Она была недолгой. При беглом осмотре был обнаружен реактор для приготовления раствора, ржавый внутри.

Инспекторам нужно создать хорошие условия для работы и максимум удобства для отдыха в нерабочее время. Полезно учитывать индивидуальные особенности. Например, инспекторы из отдельных стран ожидают, что будут размещены в пятизвездочном отеле.

Но все это не главное.

Главное — это работа инспекторов на предприятии и работа предприятия с ними.

Грамотный инспектор увидит суть быстро. Если сделаны замечания, нужно понять их смысл, и, если они справедливы, принять к сведению и исполнению. Пытаться переубедить инспектора, когда недостаток очевиден, и выдать черное за белое — задача неблагодарная и чреватая отрицательными последствиями.

Анализ замечаний инспекций Европы и США показывает, что инспекторы правы, несправедливых замечаний не видно.

При необходимости следует дать пояснения по неясным или неочевидным вопросам.

Проведение заседаний

Руководитель предприятия должен открыть заседание, представить инспектору других присутствующих работников и дать основную информацию о предприятии.

Следует кратко рассказать об истории предприятия, его структуре, номенклатуре и объеме выпуска продукции, поставщиках материалов и потребителях продукции. Нужно сделать краткий обзор выполнения требований GMP, включая обеспечение качества, документацию, техническое оснащение, организацию испытаний (аттестации), систему обучения персонала, работы по контрактам (при их наличии), внутренние аудиты или самоинспекции, контроль изменений, работу по анализу рисков, анализ отклонений от спецификаций и принимаемые меры.

Выступление должно сопровождаться демонстрацией слайдов на мультимедийном проекторе и длиться не более 15-20 мин.

Дальнейшее присутствие руководителя предприятия не обязательно. Хорошо, если он периодически интересуется ходом проверки. На заключительном заседании его присутствие (или замещающего его лица) обязательно.

По специальным вопросам (система документации, организация производства и пр.) полезно подготовить отдельные сообщения, на всякий случай, если инспектора это заинтересует. Эти сообщения могут делать разные люди, но стиль выступлений должен быть единым.

Все сообщения должны соответствовать действительности.

Инспектора должен кто-то сопровождать. Это должно быть лицо достаточно высокого ранга, лучше директор по качеству.

Лиц, участвующих в инспекции, нужно проинструктировать, как себя вести. Неисправимых выскочек, несдержанных людей и болтунов лучше не допускать к общению с инспектором.

Немного об этике

Центральной фигурой от предприятия является, как правило, директор по качеству. Он ведет все переговоры. Остальные участники присутствуют и хранят молчание. Если потребуется их мнение, то директор по качеству даст слово или задаст вопрос.

Отвечать нужно только на **поставленный вопрос**, конкретно, без лишней детализации. Если потребуется пояснение, инспектор задаст дополнительные вопросы. Если пренебречь этим правилом и рассказывать пространно обо всем, то можно навести инспектора на мысль, которой он не задавался. А эта мысль может привести к не всегда желательным результатам.

Инспектор за отведенное ему время должен составить общее представление и выборочно проверить отдельные пункты. Заметим, выборочно. На проверку всего не хватит и месяца. Поэтому наводить инспектора на возможные недостатки не стоит. Лучше их устранить самим.

Ни в коем случае нельзя перебивать, пытаться вставить свои фразы в чужой ответ. Нужно помнить, что слово — не воробей, вылетит — не поймаешь.

Категоричность суждений не всегда полезна. Мы, когда судим о чем-либо, основываемся на собственном знании предмета и собственном опыте. В то же время могут быть факторы, которых мы не знаем, неучтенные и непредвиденные моменты. А инспектор их может знать.

Полезно вообще всегда иметь в виду, что другой человек может знать то, чего Вы не только не знаете, но и не подозреваете о его существовании.

Самоуверенные и не в меру категорично рассуждающие люди попадают впросак, особенно когда берутся судить о предметах, далеких от сферы их понимания. Конечно, в принципиальных вопросах нужно твердо стоять на своем, иначе можно проиграть все. В этих случаях категоричность полезна.

Компетентная категоричность убеждает других, если не скатываться к мелочам.

Молчание — выигрышная схема поведения. Недаром говорят: *молчание — золото*. Это правило справедливо вообще, но во время инспекции оно является законом, который должен соблюдать каждый.

После вводного сообщения руководителя предприятия и решения организационных вопросов должна быть тишина в помещении, которую нарушить может только инспектор. Сотрудники предприятия лишь отвечают на его вопросы.

Если вопросов нет, нужно хранить молчание столько, сколько нужно, не переговариваясь, не выказывая нетерпения и не отпрашиваясь решить какие-то неотложные дела. Более важного дела, чем успешно пройти инспекцию, у предприятия нет. Это должны понимать все. В любой ситуации, на совещании или учебных занятиях уход кого-либо из аудитории воспринимается всеми как неуважение к окружающим, если только он не оговорен заранее. Во время инспекции такие отлучки абсолютно не допустимы.

Отвечать на вопрос должен только один человек, например, директор по качеству. Остальные могут что-то говорить, только когда этот человек даст им слово.

Объем ответа на вопрос

Нужно видеть, когда следует ограничиться одним словом «да» или «нет», а когда дать развернутый ответ. Как правило, односложные формулировки не совсем вежливы и могут вызвать впечатление, что отвечающий не владеет вопросом или не хочет раскрывать суть. Это невыигрышно.

Всегда нужна мера, золотая середина, компромисс между подробностью ответа и стремлением не выйти за рамки вопроса. Ответ должен быть исчерпывающим, по возможности, немногословным и не уводить в сторону.

Конструктивность диалога

Дискуссия во время инспекции — нормальное явление. Но ее нельзя начинать, не поняв вопроса. Бывает, что вопросы ставятся неконкретно или происходит путаница в терминологии, особенно если инспектор — иностранец, а переводчик — не специалист в данном предмете. Отвечать на вопрос, не поняв его — большая ошибка. Она может привести к тому, что инспектор обратит внимание на предметы, которые он и не собирался рассматривать.

Особым случаем является ясный и понятый вопрос, неприятный для отвечающего. Существуют разные уловки для увода в сторону внимания спрашивающего, но эта технология не работает в отношении грамотных инспекторов и здесь не рассматривается.

Есть люди, которые намеренно отвечают *не на тот вопрос*, который был поставлен, чтобы затянуть время и увести обсуждение в сторону. Это опасная схема.

Мы акцентируем внимание на четком понимании того, что спрашивает инспектор и четком ответе на вопрос.

Еще раз подчеркнем: нельзя выходить за рамки вопроса.

Если вопрос не понят, то нужно переспросить, возможно, посоветоваться с коллегами. Нельзя гадать и приписывать свои мысли другому человеку.

Существует хорошее правило: «если сомневаешься, спроси».

Нельзя давать непродуманные ответы.

Если директор по качеству, отвечающий на вопрос, не знает ответа, это не страшно. Знать все невозможно. Но нужно знать, к кому следует обратиться, чтобы оперативно получить квалифицированный ответ. Конечно, такой квалифицированный специалист должен быть в составе предприятия или оказывать ему услуги на договорной основе.

В армии устав требует от командира, получившего задание, выполнить четыре действия:

- уяснить задачу;
- оценить обстановку;
- принять решение и
- отдать приказ.

Отвечать на вопрос, не уяснив его смысл, нельзя. Только поняв вопрос, оценив варианты ответа и их последствия, можно принимать решение, что и как говорить. Нельзя переходить к следующему пункту, не пройдя предыдущие.

При обсуждении, когда очевидна правота предприятия, нужно спокойно, но настойчиво попытаться ее объяснить.

Как уже отмечалось, анализ замечаний инспекций Европы и США показывает, что инспекторы правы, несправедливые замечания не встречаются. Бывает, что требуется дать пояснения по неясным или неочевидным вопросам. Например, инспектор одной из европейских стран, рассматривая ламинарную зону асептического производства, усомнилась в том, что стерильность продукции не подвергается риску. После того, как были даны пояснения, как обеспечена защита критических мест и как это подтверждено при испытаниях, замечание было снято.

Из анализа работы инспекций FDA и Европы видна главная черта: инспектор пишет *правду*, не скатывается к собственным изобретениям и не пропускает существенных моментов.

Отличным стимулом повышения ответственности инспектора является публикация писем-предупреждений, введенная в США (глава 20).

Если замечание все-таки несправедливо, и инспектор не соглашается с очевидными доводами, нужно настоять на том, чтобы в отчете были не просто общие фразы о несоответствии чего-то «правилам GMP», а указан конкретный пункт, требования которого нарушены.

Это единственный способ вывести на чистую воду недобросовестного инспектора.

Нельзя заводить дискуссию в тупик или делать ее бесконечной, допускать перепалку и нервозность. Бесконечная дискуссия раздражает инспектора и создает неблагоприятный фон для дальнейшей работы.

Обычной ситуацией является проведение обсуждения в плане уточнения вопроса и пояснения, как предприятие выполняет данное требование GMP и почему считает свою схему работы доказательной. Это не всегда очевидно. Инспектор может не знать всего в такой широкой области как производство лекарственных средств. Ему нужно помочь разобраться, объяснить ситуацию и убедить его.

Нельзя становиться в глухую оборону с первых же шагов. Нужен конструктивный диалог, в ходе которого была бы достигнута полная ясность с обеих сторон.

Нет смысла продолжать дискуссию, если очевидно, что инспектор не принимает и не примет доводов предприятия, даже если он неправ. В этом случае нужно самим понять, а право ли предприятие. Если да, то коллизию нужно оформить для дальнейшего рассмотрения на более высоком уровне.

Нужно быть вежливыми и доброжелательными, но не скатываться к заискиванию и позе: «*Чего изволите?*» Инспектор, должен знать, что он тоже отвечает за качество своей работы.

Документация

Основная документация должна находиться в рабочей комнате. К ней относятся регистрационные документы, информация о предприятии, основные разделы проекта производства, программы обучения и другие документы, с которыми инспектор знакомится обязательно. Все остальное должно быть представлено по требованию в течение нескольких минут. Если для этого требуются часы или дни, то ясно, что документация бессистемна или отсутствует совсем.

Общая документация представляется инспектору в самом начале. Далее нужно давать только тот документ, который инспектор запросит, а не приносить, например, все инструкции или протоколы серий. Исполнитель может не знать о собственных упущениях и ошибках в документации и нет смысла давать инспектору широкое поле для деятельности по поиску таких ошибок. Лучше их устранить самим.

Копии документов

Копии документов предприятия можно предоставлять только по требованию, зафиксировав это документально. На копии следует поставить гриф «конфиденциально» и второй экземпляр копии хранить на предприятии в составе документов о проведении инспекции с указанием, кому и когда был выдан первый экземпляр

Фото- и видеосъемка

Как правило, они не допускаются. Запрет может быть оформлен внутренним распоряжением руководства предприятия. Если инспектор настаивает на этом и предприятие идет ему навстречу, то нужно сделать копии отснятых материалов и приложить их к документации по инспекции.

Приемы работы инспекторов

Не все недостатки предприятия видны сразу. На более или менее хорошем предприятии многие недостатки носят скрытый характер. У инспекций есть свои приемы их обнаружения.

Например, инспекторы FDA любят задавать *один и тот же вопрос разным работникам* и сравнивают их ответы. Ответы также сравниваются с тем, что написано в *документации*. Наличие противоречий — уже недостаток. Дальнейший анализ позволяет выяснить причину, которая может носить критический характер.

Этот прием не нов. Он широко применяется полицией и следователями, используется мастерами детективного жанра, но, несмотря на это, работает безотказно.

Полезно, не ожидая инспектора провести моделирование его работы, используя это в учебных целях и по всему спектру работы предприятия. На это нельзя жалеть времени. Результаты того стоят.

Инспектор, сделав замечание, потом проверит, как оно устранено. Замечание может быть не устранено, на него может быть дана отписка или устранение выполнено совсем не так.

Эти рядовые явления, абсолютно простые, прозрачные и очевидные. Они встречаются на каждом шагу и поэтому особенно досадны.

Инспектор FDA во время посещения предприятия одной из латиноамериканских стран, установил, что документация недостаточна по объему и содержанию. Предприятие с ним согласилось. К следующей инспекции была проведена большая работа и представлена подробная документация на английском языке.

На каком языке говорят работники предприятия? — спросил инспектор.

— На португальском.

На этом инспекция была закончена.

Из анализа писем-предупреждений FDA видно, что инспекторы не являются универсалами. Как правило, они обладают общими знаниями по всем вопросам, но отдельные знают в совершенстве, например аналитические методы, микробиологический анализ, защиту от перекрестных загрязнений и пр.

В то же время инспекторы FDA имеют широкий кругозор, их готовят к работе. FDA имеет руководства по инспектированию различных объектов и процессов. Эти руководства доступны в сети интернет и являются хорошим подспорьем при внутреннем аудите и подготовке к визиту инспектора.

Нерабочее время

Следует выполнить обычные для приема важного гостя правила гостеприимства: пригласить инспектора на обед или ужин, предложить культурную программу. Инспектор сам решит, принять приглашение или нет. Ничего зазорного в принятии приглашения нет. В цивилизованном мире это не воспринимается как получение взятки. Это нормальная схема взаимоотношений нормальных людей.

Но могут быть разные случаи. Предприятие может быть слабым или замеченным в недобросовестности. Тогда контакты в нерабочее время могут принять двусмысленный оттенок.

Есть люди, которые предпочитают в нерабочее время отдыхать, особенно, если разница в часовых поясах велика. Инспектор на предприятии работает напряженно, и общение с работниками в нерабочее время может быть для него утомительным.

Автор считает, что контакты в вечернее время лучше ограничить по следующим причинам:

- для работы с представителями предприятия достаточно дневного, рабочего времени, если нет, то можно попросить остаться нужных работников и получить требуемую информацию на самом предприятии, в официальной обстановке;

- рестораны, поездки за город и пр. создают обстановку выхода за официальные границы; инспектору, возможно, придется давать отрицательное заключение или критические замечания и переходить рубеж официальности не стоит; нужно отделить работу от отдыха и не создавать иллюзии неких неформальных обязательств;

- проведение инспекции требует напряжения не только от предприятия, но и от проверяющих; вечернее время лучше использовать для отдыха;

- вечером полезно осмыслить проделанную работу и наметить задачи на следующий день; это лучше сделать в узком кругу группы инспекторов, без посторонних лиц; то же относится и к предприятию, его работникам нужно обсудить итоги дня и принять оперативные решения.

Это отражает лишь личную позицию автора, тем не менее, основанную на опыте. В любом случае предприятию следует учитывать настроение и желания инспекторов и не проявлять чрезмерной настойчивости.

В толковой публикации [26] дается свод того, что можно и чего нельзя делать во время инспекции:

Нужно	Нельзя
Ограничить число участников	Гадать
От предприятия говорит только один человек	Выходить за рамки поставленного вопроса
Непонятно – спроси	Давать копии без запроса
Показывать только запрашиваемые документы	Проводить фото- и видеосъемку
Соблюдать тишину	Разводить бесконечные дискуссии

19.4 После инспекции

После завершения инспекции нужно, не откладывая, сделать следующее:

1. Оформить документацию о проведении инспекции и ее результатах. Нужно выделить замечания инспектора и собственные открытия недостатков, не обнаруженных инспектором. Положительное заключение инспектора не говорит о том, что все производство соответствует требованиям GMP. Инспектор мог чего-то не увидеть из-за недостатка времени или отсутствия знаний в данной области. Следующий инспектор на это может обратить внимание.

2. Ознакомить руководителей и специалистов с результатами инспекции и поставить задачи по устранению недостатков.

3. Подготовить проект письма в надзорный орган с указанием мер по устранению недостатков и доказательствами своей правоты в случае несогласия с мнением инспектора.

4. Следует, не откладывая, разработать план организационно-технических мероприятий по устранению замечаний и довести его до сведения инспекции. Важно, чтобы план был реальным и отражал меры по ключевым вопросам. Инспектор должен видеть, какие именно меры будут приняты, и почему требуется дополнительное время.

Распространенной ошибкой является составление планов на много страниц. Планы и программы из сотни пунктов невыполнимы, за ними не видно сути проблемы и за деталями теряется главное.

Следует выделить несколько ключевых пунктов, лучше один-два, реально их выполнить и показать свое движение вперед. Потом можно браться за остальное.

19.5 Инспекции FDA США

Требования США являются ориентиром для всех по простой причине: по данным Бостонской консультативной группы (*Boston Consulting Group*) объем продаж лекарственных средств в США в 2010 г. равен 466 млрд. дол. США. Это составляет 60% объема десяти ведущих фармацевтических рынков мира.

Порядок инспектирования

В США функцию надзора в области производства лекарственных средств выполняет FDA – *Food and Drug Administration*. При инспектировании выполняется проверка на соответствие требованиям Кодекса федеральных правил 21 CFR Part 210/211, 600, 808, 812 и 820.

Поскольку рынок США является наиболее емким, а процедура допуска, в том числе оценки соответствия производств требованиям GMP хорошо отработана, понятна и прозрачна, любой мало-мальски думающий о перспективе производитель лекарственных средств стремится соответствовать требованиям FDA США и быть готовым к инспектированию этим органом.

FDA различает следующие виды инспекций:

- первоначальная (pre-approval):

- при открытии нового производства или постановке на производство новой продукции;
- при намерении зарубежной фирмы поставлять продукцию в США;
- при внесении существенных изменений в действующее производство;

- периодическая (routine):

- проводится один раз в два-три года для проверки того, что соответствие требованиям GMP поддерживается;

- внеплановая (for-cause) инспекция проводится в случае:

- получения претензий потребителей или аптек;
- отзывов продукции;
- обнаружения отклонений от требований по результатам контроля лекарственных средств.

Результаты инспектирования основаны на выборочном контроле и отражают точку зрения конкретного инспектора. Положительный результат не означает, что требования GMP выполнены полностью. Не все недостатки могут быть замечены инспектором. Разрыв между положительным заключением и действительным состоянием дел может объясняться дефицитом времени для проведения полной проверки или недостатком знаний инспектора в каком-либо вопросе.

Поэтому положительный результат не должен успокаивать. Следует самым досконально разбираться во всем, постоянно следить за изменениями техники, технологии и нормативных требований.

Инспектор FDA работает по инструкциям, которые составлены для различных процессов и производств. FDA может проводить инспекции внезапно, в отличие от Европы.

Результаты инспектирования

Результатами инспектирования могут быть (при наличии отклонений):

- форма 483 (*Form 483*);
- письмо-предупреждение (*Warning Letter*);
- отзыв лицензии (*Revocation of approval*);
- помещение в «черный список» (*Debarment*);
- возбуждение уголовного дела, привлечение к ответственности (*Trial*).

Форма 483

При обнаружении отклонений от требований GMP во время проведения инспекции составляется отчет об отклонениях (нарушениях) по установленной форме (форма 483 – *Form 483*). Получив этот отчет, предприятие в течение двух-трех недель должно направить в FDA ответ с указанием мер по устранению нарушений, которые оно обязуется выполнить.

Если инспекция проводится впервые, то процесс выдачи лицензии задерживается до тех пор, пока инспекция не примет положительного решения. Возможны дополнительные вопросы, особенно если FDA не удовлетворена ответами.

Если инспектируется действующее производство, ранее благополучно прошедшее проверку (инспекция проводится по плану периодических проверок) и FDA принимает ответы, то инспектирование на этом заканчивается.

В противном случае предприятие получает письмо-предупреждение.

Пример замечаний по форме 483 дан в приложении 9, оригинал помещен на сайте FDA.

Письма-предупреждения FDA США

При обнаружении критических нарушений или неудовлетворительном ответе на форму 483 оформляется письмо-предупреждение (*Warning Letter*). Этим письмом устанавливается срок, до которого предприятие должно объяснить, как оно намерено устранить нарушения и какие меры будут приняты по исключению их в будущем.

Письмо-предупреждение готовится центральным или региональным офисом FDA. Его аргументы проверяются руководящим аппаратом соответствующего офиса.

Письма-предупреждения публикуются открыто на сайте FDA: www.fda.gov/foi/warning.htm.

Любой может открыть этот сайт и увидеть все письма-предупреждения, начиная с 1996 г. Это позволяет видеть уровень *работы предприятия* и уровень *компетентности инспекции*. Такая система исключительно полезна и демократична.

Суть ее состоит в открытом, публичном порядке работы инспекции. С одной стороны все видят уровень работы производителя лекарственных средств, а с другой — компетентность инспекции.

Этот порядок подрывает основу коррупции и выводит на чистую воду как недобросовестных, так и малограмотных инспекторов.

В США действует Акт «О свободе информации» — «*Freedom of Information Act*». Он гарантирует публичный доступ к данным государственных органов. Это обеспечивает право граждан знать (*right-to-know*), что делается в системе управления государством и является основой открытого общества. Публикация в интернете писем-предупреждений — пример работы этого Акта.

Автором выполнен анализ всех писем-предупреждений FDA за 2010 г. Сводные данные анализа приведены в главе 20. Перевод на русский язык одного из писем-предупреждений в приложении 10.

Отзыв лицензии (продукции)

Если обнаруженные FDA нарушения настолько серьезны, что риск для потребителей не может быть устранен простыми мерами, выносятся решение о запрете допуска данной продукции на рынок и об отзыве продукции с рынка (*Revocation of approval*).

Помещение в «черный список»

В случае запрета продукции к реализации FDA может внести в свой «черный список» ответственных лиц, причастных к ее выпуску (*Debarment*). Лица, попавшие в этот список, не допускаются к производству лекарственных средств, предназначенных для рынка США. Список опубликован на сайте: www.fda.gov.org, раздел «*FDA Debarment List*».

Привлечение к ответственности

Лица, нарушившие закон, привлекаются к ответственности в судебном порядке вплоть до уголовной (*Trial*).

19.6 Инспекции в Европе

Порядок проведения инспекций по GMP в Европе установлен Европейским агентством по лекарственным средствам ЕМА (*European Medicinal Agency*). Перевод отдельных положений этого документа приведен в приложении 6.

Ниже рассматриваются основные требования к проведению инспекций в Европе. Использован указанный документ и опыт Национального агентства по лекарственным средствам Финляндии (*National Agency for Medicines – NAM*) по материалам семинара в Хельсинки 6 сентября 2006.

Есть разные формы проведения инспекций:

- производства в целом;
- производства отдельных видов продукции;
- отдельных процессов (стерилизации, проведения анализов и пр.)

Предметами инспекций по GMP являются:

- производства лекарственных средств;
- производства и лаборатории, работающие по контракту;
- производства активных фармацевтических субстанций;
- производства лекарственных средств для клинических исследований;
- фирмы-поставщики лекарственных средств, находящиеся за пределами ЕС.

Проводятся инспекции **трех видов**:

- первоначальная;
- периодическая;
- специальная.

Первоначальная инспекция (*Pre-GMP Inspection*) выполняется:

- до принятия решения о выдаче лицензии на производство (разрешения на реализацию);
- при внесении критических изменений в лицензию на производство (разрешение на реализацию).

Периодическая инспекция (*Routine follow-up GMP Inspection*) проводится один раз в два-три года.

Специальная инспекция (*Special Case GMP Inspection*) проводится при необходимости.

Рассмотрение заявки на выдачу лицензии на производство занимает 90 дней, заявки на внесение изменений — 30 дней.

Срок выдачи официального отчета по GMP устанавливается инспекцией.

Кто проводит инспекции в Европе?

Организация инспекций на соответствие GMP имеет в Европе свои особенности. Единого надзорного органа для всего Евросоюза нет. Инспекции проводят органы стран-членов ЕС по утвержденному списку. В большинстве стран действует одна инспекция на всю страну. Исключением является Германия, в которой исторически лицензии на право производства лекарственных средств выдаются землями. Этот порядок сохранен и в ЕС.

Любая из этих инспекций может выдавать сертификат на соответствие GMP от имени ЕС.

Отчет инспектора

Отчет инспектора должен включать:

- программу проведения инспекции;
- общие данные о предприятии;
- наблюдения инспекторов и замечания со ссылкой на пункт правил GMP, стандарта или другого нормативного документа, который нарушен;
- указание на критические недостатки;
- заключение о соответствии производства требованиям GMP, сделанное в конкретной и четкой форме;
- рекомендуется указать сроки, в которые производитель представит план мероприятий по устранению замечаний с указанием сроков выполнения.

Форма отчета дана в приложении 8.

По результатам инспекции надзорный орган принимает решение, зависящее от характера замечаний. Возможно назначение инспекции в ранние сроки для проверки выполнения устранения замечаний.

Отчет направляется в адрес предприятия в течение 30 дней после проведения инспекции. Ответ на замечание должен быть получен инспекцией в течение 30 дней с предложениями и сроками устранения замечаний.

Если ответ будет признан инспекцией удовлетворительным, то сертификат соответствия GMP будет выдан снова.

Требования к инспекторам

В ЕС установлены следующие требования к инспекторам:

1. Инспектор должен создавать открытую и непринужденную атмосферу. Он должен отвечать на вопросы по предмету инспекции и давать пояснения, раскрывающие суть замечаний, но не превращаться в консультанта или преподавателя.

Работники предприятия должны иметь достаточную подготовку и знать требования GMP.

2. Инспектор должен быть зрелым и уравновешенным лицом, понимать сложность производства, давать объективные и обоснованные заключения, уметь их доказать, быть настойчивым, но и уметь видеть реальность ситуации.

3. Он должен быть компетентным и уметь излагать предмет в ясной форме как устно, так и письменно, официальным языком.

4. Инспектор должен знать фармацевтическую промышленность, в том числе:

- правила GMP;
- законы, нормативные и правовые документы, организацию системы надзора в своей области, структуру и принципы работы коммерческих организаций, рынок и порядок допуска на него и пр.;
- микробиологию, технологические процессы и системы вентиляции, приборы и аналитические методы, компьютерные системы, испытания и аттестацию процессов, отбор и анализ проб;
- оптовую торговлю лекарственными средствами;
- порядок проведения инспекций, аудитов и выдачи лицензий;
- знать принципы обеспечения качества и пр.

Желательно, чтобы инспектор имел квалификацию уполномоченного лица.

Говоря кратко, инспектор должен:

- знать предмет инспектирования и цель;
- знать требования и быть компетентным;
- знать свои права и обязанности;
- подготовить программу проведения инспекции;
- быть доброжелательным и корректным.

Инспектору следует помнить, что его заключение должно быть объективным. При получении отказа на осмотр помещений или ознакомление с документами инспектор может потребовать, чтобы отказ был дан в письменной форме. В случае необходимости он может прибегнуть к помощи полиции.

В Финляндии, как правило, требуется, чтобы инспектор имел университетское образование в области фармации и практический опыт работы не менее одного-двух лет в промышленности или связанных с GMP областях.

Комментарий автора

Обязательные морально-этические требования к инспекторам и любым чиновникам — это то, что крайне необходимо России.

Инспектор-хам или сноб — явления абсолютно неприемлемые. Чванство, фанаберия и высокомерная некомпетентность чиновников — это наш национальный позор. Инспектор, как и любой чиновник, находится на содержании общества, живет на средства налогоплательщиков и должен уважать их. Инспектор должен понимать значимость своей роли, но и не выходить за допустимые рамки, знать свое место в обществе.

19.7 Аудит

19.7.1 Виды аудита

Аудит, в отличие от инспектирования, проводится на добровольной основе.

Как упоминалось в п. 19.2.2, есть следующие виды аудита:

- внутренний аудит (самоинспекции), выполняемый силами самого предприятия;
- внешний аудит (аудит), проводимый сторонними независимыми организациями и лицами, не работающими на данном предприятии.

Аудит, проводимый работниками объединения (организации), в состав которого входит данное предприятие, или которое является собственником (одним из собственников) данного предприятия, и не отвечающий требованиям независимости, не является внешним. К внешнему аудиту не относится также аудит, проводимый лицами, не работающими на данном предприятии постоянно, но связанными с ним трудовыми отношениями.

19.7.2 Цель аудита

Целью аудита является установление соответствия производства требованиям GMP (ГОСТ Р 52249) и других относящихся к нему стандартов и правил.

Предметом аудита может быть производство в целом либо его отдельные элементы (документация, процессы, оборудование, помещения, лаборатории и пр.), что указывается в программе аудита. Предметом аудита могут являться также предприятия и результаты работы отдельных лиц по договорам с заказчиком аудита (например, радиационная стерилизация, обработка одежды для чистых помещений, проведение анализов и пр.)

Результаты внешнего аудита могут использоваться надзорными и иными органами при принятии решения о выдаче или отзыве лицензии на производство.

19.7.3 Аудиторы

Внешний аудит (аудит) проводится независимыми от данного предприятия организацией или лицом, имеющими достаточный опыт работы в данной области.

Важным условием является репутация исполнителя.

Он должен быть не замечен в фальсификациях, введении в заблуждение и пр.

19.7.4 Проведение аудита несколькими организациями

При проведении аудита несколькими организациями или независимыми физическими лицами следует определить генерального аудитора, которому поступают материалы от других аудиторов (субаудиторов).

Такой аудит носит комплексный характер и рассматривает разные стороны деятельности предприятия.

Генеральный аудитор несет ответственность за качество и независимость аудиторских проверок, выполняемых субаудиторами.

Договоры с субаудиторами могут заключаться генеральным аудитором, либо непосредственно заказчиком. Во втором случае генеральный аудитор должен иметь возможность контролировать работу субаудиторов в необходимом объеме, включая получение первичных данных (актов испытаний) и наблюдение за работой субаудитора.

19.7.5 Порядок проведения аудита

Аудит проводится в следующем порядке:

- а) подается заявка на проведение аудита (п. 19.7.6);
- б) исполнитель готовит программу аудита (п. 19.7.7), определяя при необходимости субаудиторов, состав которых согласовывается с заказчиком; в случае, если часть работ по аудиту уже выполнены третьими организациями или предполагается их привлечение, орган, выполняющий аудит, оценивает эти организации и принимает одно из трех решений:
 - признать заключения этих организаций,
 - отклонить их,
 - поставить условие специального рассмотрения материалов, представленных этими организациями;
- в) программа согласовывается с заказчиком;
- г) исполнитель готовит договор на проведение аудита, который, в случае согласия, подписывается заказчиком;
- д) исполнитель, при необходимости, запрашивает и изучает данные о подлежащем аудиту объекте;
- е) заказчик выполняет подготовку к аудиту (п. 19.7.8);
- ж) аудит проводится в установленные сроки;
- з) исполнитель готовит отчет о проведении аудита;
- и) указанный отчет передается заказчику и проводится его обсуждение;
- к) разрабатывается комплекс мер, направленных на устранение замечаний (при их наличии);
- л) при необходимости проводится повторный аудит.

19.7.6 Заявка на проведение аудита

Основанием для начала работы является заявка заказчика на проведение аудита. Заявка подается заказчиком в организацию, проводящую аудит.

В заявке указываются:

- наименование и адрес заказчика;
- номенклатура и объем выпуска продукции;
- характеристика производства (численность работающих, производственные площади, в т. ч. чистых помещений);
- наименование участков, процессов, оборудования и пр., подлежащего аудиту, или указание на проведение аудита всего производства на соответствие требованиям GMP;
- предполагаемые сроки проведения аудита.

19.7.7 Программа аудита

Программа аудита включает в себя следующее:

- наименование и адрес заказчика;
- наименование и адрес аудитора (генерального аудитора и суб-аудиторов);
- состав лиц (экспертов), привлекаемых к аудиту;
- руководителя группы аудиторов;
- предмет аудита с детализацией до видов работ (документации, процессов, оборудования, помещений и пр.);
- план-график работ по проведению аудита.

19.7.8 Подготовка к аудиту

Заказчик в соответствии с программой аудита и нормативными документами проверяет соответствие объекта установленным требованиям и назначает лицо, ответственное за проведение аудита.

В функции этого лица входят:

- организация подготовки объекта к аудиту в соответствии с программой аудита, в том числе подготовка помещений и оборудования;
- предоставление необходимой информации;
- обеспечение присутствия лиц, которые могут потребоваться при проведении аудита, имея в виду, что потери времени исполнителя, вызванные отсутствием необходимых документов или лиц, подлежат компенсации;
- проверка наличия всех требуемых нормативных документов и фактического соответствия объекта этим документам;

В целом подготовка к аудиту аналогична подготовке к инспектированию.

19.8 Примеры типичных нарушений требований GMP

Открытая система инспектирования существует в США. Письма-предупреждения предприятиям (*Warning Letters*) публикуются FDA на своем интернет-сайте. Это позволяет провести полный анализ замечаний и получить цельную картину соответствия GMP предприятий, поставляющих лекарственные средства в США. Результаты этого анализа приведены в главе 20.

В данной главе рассматриваются:

- закономерности изменения характера замечаний (нарушений) по GMP за рубежом;
- типичные нарушения требования GMP на примере инспекций Финляндии и Италии;
- положение в России.

19.8.1 Закономерности изменения замечаний по GMP в США

В США общей закономерностью является снижение числа замечаний и изменение их характера. Массовые грубые нарушения элементарных требований уходят в прошлое, и акцент переносится на более глубокую работу по снижению риска для продукции. Это не означает, что грубых нарушений нет совсем, их много, причем самых очевидных, но процент таких нарушений снижается (исключения составляют предприятия за пределами США, претендующие на поставку лекарственных средств в эту страну, но не имеющие достаточного опыта).

Аналогичная картина характерна, в основном, и для Европы. Это является следствием четкой работы надзорных органов, наличием обязательных и хорошо отработанных нормативных требований.

Инспекции в странах, начинающих работу по GMP, допускают следующие ошибки:

- поверхностный подход, лицензирование производств с грубыми отклонениями от GMP; возможными причинами этого являются некомпетентность инспектора или аудитора, коррупция и отсутствие должных обязательных норм;
- излишне жесткие требования;
- увод в сторону от сути дела вообще; примерами служат система ИСО 9000 или акцентирование внимания на несущественных мелочах, упуская главное; за этим опять же стоят некомпетентность и/или корысть.

Предъявление излишне жестких или несуществующих требований — болезнь известная.

Эта проблема рассматривалась в главе по подготовке производства, где отмечалось, что распространенной ошибкой при проектировании является задание существенно более жестких требований по сравнению

с правилами GMP, называемое на английском языке «*over specify*». Это приводит к ненужному удорожанию производства, о чем заказчик или инвестор могут и не подозревать.

Та же проблема может возникнуть при инспектировании или аудите. Ее причины: некомпетентность проверяющего, его желание «показать себя» и прорехи в нормативной базе.

Возвращаясь к западной практике, можно условно выделить ранний период и последующие периоды, в течение которых решались специальные задачи по выполнению требований GMP:

60-80-е годы, ранний период

В это время вводились в действие правила GMP, происходило становление инспекций по GMP и выявлялись грубые нарушения элементарных требований, например:

- низкая культура производств;
- плохое состояние зданий, помещений и непригодность площадей для производства лекарственных средств;
- несоответствие технических характеристик оборудования показателям назначения;
- отсутствие испытаний (аттестации) оборудования, помещений и процессов при вводе в эксплуатацию и при текущей работе;
- отсутствие документации или низкий уровень ее ведения;
- низкая квалификация персонала;
- отсутствие должного контроля исходных и упаковочных материалов и работы с поставщиками;
- низкий уровень работы контрольных лабораторий и подразделений контроля качества;
- перепутывание продукции, неправильные планировочные решения и пр.
- и многое другое.

В последующие периоды работа по устранению этих замечаний продолжалась и продолжается сейчас, но можно выделить важные этапы качественного ужесточения требований и прорыва вперед в плане обеспечения безопасности и качества по целым направлениям.

Указанные «старые» замечания распространены сейчас в России и других странах, вступивших на путь внедрения GMP позднее.

Стерилизация готовой продукции

В 1970-1971 г.г. в США, произошел громкий скандал в связи с выпуском в реализацию нестерильной серии инфузионных растворов предприятием, расположенным в Скалистых горах. В тот период было понято, что контроль на стерильность готовой продукции не выявляет даже грубых отклонений от требований к стерильности и обеспечить стерильность готовой продукции можно только за счет:

- построения процесса стерилизации, гарантирующего стерильность продукции;

- доказательства эффективности процесса стерилизации для конкретной продукции и процесса, выполняемого предприятием-изготовителем лекарственных средств, путем испытаний процесса:

- непрерывным контролем параметров стерилизации;
- периодических испытаний процесса стерилизации.

За истекшее время разработаны требования к процессам стерилизации, поставлено на производство оборудование, отвечающее требованиям GMP, отработаны методики испытаний и порядок текущего контроля стерилизаторов. Неслучайно к 2010 г. FDA предъявлено немного замечаний к процессам производства стерильной продукции с финишной стерилизацией [10].

Подготовка воды

В конце 80-х годов было установлено неудовлетворительное качество воды. Это привело к появлению новых методов контроля воды и изменению фармакопейных требований (глава 8, п. 8.6.3).

Процессы очистки оборудования

В 80-е и 90-е годы распространенной причиной отклонения и отзывов серий продукции было наличие в них посторонних веществ: остатков предыдущей продукции, выпускавшейся на том же оборудовании, остатков моющих средств и других материалов из-за неудовлетворительной очистки оборудования.

Это послужило причиной громкого процесса в США в 1993 г., известного как «процесс США против *Barr Laboratories*».

В судебном решении было сказано:

«Производитель не может ждать, когда загрязнения или другие факторы укажут на неприемлемость метода очистки».

Было указано на необходимость разработки и применения методов очистки оборудования, моющих средств и методов аттестации процессов очистки. Конкретно был приведен пример измельчителей, как одного из основных видов оборудования. В целом решение суда относилось ко всем процессам производства.

Указано также, что один успешный процесс очистки при проведении аттестации не является основанием для признания того, что процесс аттестован.

С того времени прошло примерно двадцать лет, но процессы очистки продолжают оставаться одним из уязвимых мест производства лекарственных средств. Это объясняется разнообразием оборудования, необходимостью применения во многих случаях ручных методов очистки, сильным влиянием персонала и сложностью проблемы вообще.

Подробно аттестация процессов очистки рассмотрена в главе 10.

Отклонение от спецификаций

Проблема отклонения от спецификаций прозвучала на том же процессе США против *Barr Laboratories*. Суд указал, что термин «отклонение от спецификации» — «*out-of-specification*» (OOS) более точно отражает суть дела, чем термин «несоответствие продукции» — «*product failure*», который использовался FDA. Причина состоит в том, что полученные при анализе данные об отклонении от спецификации могут быть следствием ошибки лаборатории, а не являться указанием на несоответствие продукции.

Отклонение от спецификации может быть следствием:

- лабораторной ошибки;
- ошибки, не относящейся к процессу, или ошибки оператора;
- ошибки в технологическом процессе или производстве.

Суд указал на необходимость проведения анализа отклонений от спецификаций, проведения повторного контроля и т. д.

Случаи отклонения от спецификаций и отсутствие должного анализа являются предметом многих замечаний и в настоящее время.

В судебном решении есть фраза, важная для понимания разграничения обязательных и рекомендательных требований в США:

«Суд постановил, что принятые в США стандарты являются абсолютными и предприятия не могут отклоняться от них. Стандарты устанавливают критерии, по которым предприятия выпускают свою продукцию».

Это очень важная мысль. Она поставила точку на умозаключениях о «необязательности стандартов».

Асептическое производство

Стерильность продукции в асептическом производстве, подвержена высокому риску из-за отсутствия стадии финишной стерилизации. Эта проблема была и остается актуальной, учитывая рост производства термолабильных препаратов [10]. Для обеспечения стерильности развиты методы стерилизующей фильтрации, изолирующие технологии, методы испытаний с наполнением средами, установлены высокие требования к чистоте воздуха. Несмотря на это число замечаний к асептическим производствам велико. Следует ожидать ужесточения требований к этим производствам в будущем.

Документация в электронной форме

Компьютерная техника и ведение документации в электронной форме породило новые проблемы. Нужна защита от несанкционированного доступа в компьютер и изменения внесенных с него данных. Особенно это относится к защите протоколов серий, первичных данных анализов, испытаний и результатов их обработки.

Другие проблемы

По прежнему много замечаний к контролю качества, аналитическим методам и их аттестации, исходным и упаковочным материалам, проектным решениям.

19.8.2 Замечания инспекций ЕС

Ниже приводятся замечания инспекций стран ЕС на примере Финляндии и Италии.

Финляндия

Публикуется по материалам инспекции GMP Финляндии, представленным на семинаре АСИНКОМ в Хельсинки, сентябрь 2006 г.

Производство и проведение анализов по контракту

Субподряд в производстве лекарственных средств, т. е. выполнение отдельных технологических операций или проведение анализов сторонней организацией по договору (контракту) представляет повышенный риск и требует особого внимания как со стороны заказчика этих услуг, так и со стороны надзорных органов. В этом плане финской инспекцией отмечены следующие недостатки:

- контракт (соглашение между заказчиком и исполнителем) недостаточно конкретен;
- нечетко определено разделение ответственности;
- не проводится оценка риска, связанного с новым продуктом;
- отклонения не анализируются должным образом;
- заказчик не получает информации об отклонениях;
- система контроля изменений отсутствует или недостаточна, заказчик не информирует об изменениях.

Пример 1

Организована вторичная упаковка инъекционных препаратов, получаемых в балк-форме от производителя в третьей стране. При этом не проведена оценка партнера.

Пример 2

Этап финишной стерилизации *лекарственных средств* передан фирме, специализирующейся на стерилизации медицинских изделий.

Процесс стерилизации не соответствует GMP и выполнение этого требования не оговорено в контракте.

Пример 3

Заказчик (производитель продукции в балк-форме) заключил несколько контрактов с другими фирмами на выполнение существенных этапов работ (рис. 19.1). Эта схема слишком сложна и не контролируется. Гарантировать качество при работе по такой схеме нельзя.

Разделение ответственности при работе по контрактам: работает ли оно?



Рис. 19.1. Схема работы по контрактам, которую трудно контролировать

Помещения

В производстве стерильных препаратов:

- контроль концентрации частиц в воздухе проводится лишь один раз в год, периодический контроль частиц с размерами 5 мкм не проводится совсем;
- контроль частиц не является непрерывным и критические стадии процесса не контролируются;
- помещение для мойки ампул классифицировано как зона F; такая классификация отсутствует в GMP ЕС.

Персонал

Уязвимым местом является подготовка персонала, например:

- лица, выполняющие уборку чистых помещений, не обучены поведению в них;
- операторы не обучены порядку переодевания для работы в чистых помещениях; процесс переодевания не аттестован.

Наполнение средами (асептическое производство)

Асептическое производство — это производство с высоким риском для продукции. Инспекция уделяет ему особое внимание и отмечает следующие недостатки:

- квалификация персонала не достаточна;
- лица, работающие в асептической зоне, не прошли испытания в процессах с наполнением средами (в испытаниях должны участвовать **все операторы**);
- не все флаконы, наполняемые средами, прошли инкубацию;
- критические вмешательства в процесс не выполнялись при наполнении средами (должны выполняться **все вмешательства**).

Технология

Примеры недостатков:

- стерилизующая фильтрация выполняется не непосредственно перед наполнением (должна выполняться *непосредственно* перед ним);
- процесс мойки флаконов не аттестован.

Стерилизация

Замечания к процессам стерилизации материалов и готовой продукции:

- не проводятся повторные испытания, как требуют GMP;
- не проводятся повторные испытания стерилизаторов один раз в год для каждого процесса стерилизации.

Италия

Ниже приводятся данные о замечаниях по результатам 40 инспекционных проверок асептических производств в Италии (в каждой проверке было дано несколько замечаний), приведенных в докладе инспектора GMP Италии на Симпозиуме ASSCA в Милане, ноябрь 2006 г. (рис.19.2) [18]:

	Причина	Кол-во	%
1	Документация	50	15,9
2	Риск загрязнения	33	10,5
3	Персонал	28	8,9
4	Помещения (проект и эксплуатация)	22	7,0
5	Контроль качества	19	6,1
6	Аттестация процессов (наполнение средами)	19	6,1
7	Технология	18	5,7
8	Оборудование (конструкция и эксплуатация)	18	5,7
9	Система вентиляции и кондиционирования	18	5,7
10	Контроль окружающей среды	15	4,8
11	Анализ отклонений от спецификаций	14	4,5
12	Обеспечение качества	13	4,2
13	Рекламации и отзывы продукции	11	3,5
14	Калибровка приборов	9	2,9
15	Испытания (аттестация) оборудования: IQ-OQ-PQ	8	2,5
16	Аттестация процессов очистки	7	2,2
17	Подготовка воды	7	2,2
18	Несоответствие лицензии	5	1,6
	Всего	314	100,0%

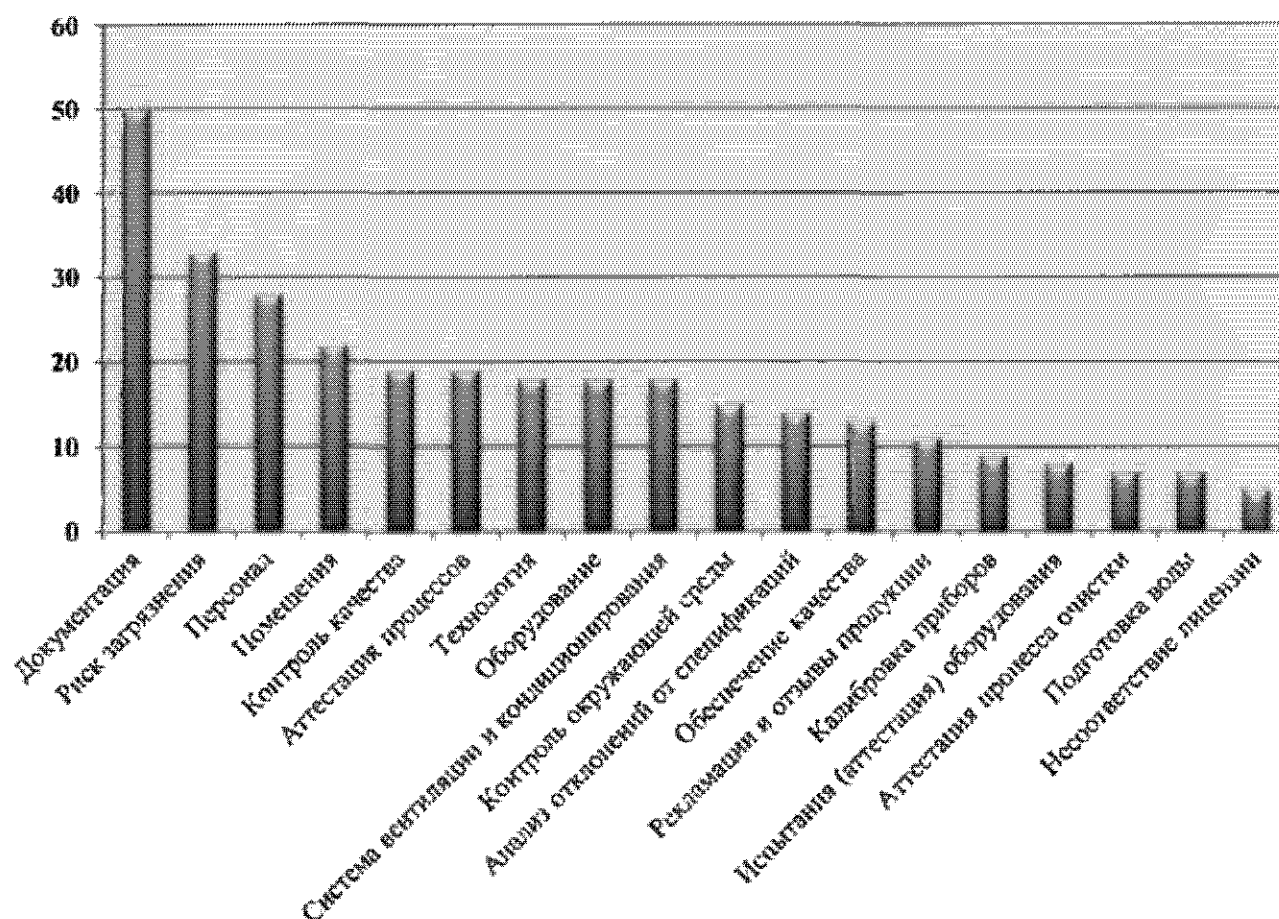


Рис.19.2. Замечания по результатам инспекций в Италии

По приезду на предприятие итальянский инспектор уделяет первостепенное внимание:

- документации;
- риску загрязнений;
- обучению персонала и его поведению.

19.8.3 Типичные недостатки в России

К типичным недостаткам в России (по опыту автора и его коллег) относятся:

1. Отсутствие проекта и принципиальные ошибки в нем

Подробно этот вопрос рассмотрен в главе 3.

Распространенным явлением в 1990-е годы было строительство вообще без проекта. Затем стали строить по проектам, не соответствующим GMP с неправильными планировочными решениями, ошибками в системах вентиляции и кондиционирования и пр.

2. Документация:

- отсутствует Информация о предприятии (досье предприятия);
- отсутствует документация в полном объеме;
- нет планов помещений с расстановкой оборудования;

- нет технологических схем;
- нет спецификаций оборудования;
- нет документации на инженерные системы (вентиляции и кондиционирование, подготовку воды очищенной и воды для инъекций, сжатого воздуха и пр.);
- нет инструкций или они представлены в неполном объеме;
- наименование инструкции не соответствует содержанию;
- инструкция перегружена ненужной информацией, копиями материалов ГОСТов, но не содержит информации по существу;
- инструкцию невозможно выполнить;
- документация не соответствует фактической технологии, в нее не вносятся изменения;
- протоколы серий ведутся неудовлетворительно.

3. Испытания, аттестация:

- нет методик испытаний;
- не выделено критическое оборудование, на вопрос «Какое оборудование является критическим?» работник отвечает: «Все оборудование»;
- документация по испытаниям подменена общими рассуждениями, много копированных материалов из стандартов, книг без привязки к своему производству;
- протоколы испытаний не полны, не соответствуют методикам, фальсифицированы или отсутствуют совсем.

4. Риск загрязнений:

- не исключены перекрестные загрязнения;
- не предусмотрена специализация оборудования, где это необходимо;
- очистка оборудования проводится не удовлетворительно;
- методы очистки не аттестованы;
- упаковочные материалы имеют загрязнения;
- чистые помещения эксплуатируются с нарушениями правил или выполнены с ошибками.

5. Эксплуатация:

- помещения убираются плохо;
- нет графиков и журналов технического обслуживания;
- персонал не обучен.

6. Контрольные лаборатории:

- аналитические методики не аттестованы;
- помещения не соответствуют элементарным нормам, в том по числу квадратных метров площади на одного человека;
- нет ламинарных шкафов, а там, где есть, не выполняются требования к их периодическим испытаниям и работе с ними.

7. Персонал:

- не определена ответственность персонала;
- нет порядка действий персонала в экстремальных ситуациях;
- нет системы обучения персонала;
- сотрудники не знают правил работы, не выполняют требования поведения, гигиены, передевания и пр.;
- операторы не опрятны, был случай работы оператора в асептической зоне с фурункулом на лице и т.д.

8. Качество, анализ отклонений:

- много общих слов без реального смысла;
- нет анализа отклонений от спецификаций;
- нет данных о мерах по устранению причин отклонений;
- нет плана и нет документального подтверждения работы по-вышению качества.

Приведенные замечания являются отдельными примерами и не претендуют на полноту. Ниже рассмотрим другие случаи.

Пример того, что инспектор «не увидела»

Нам показали лабораторию микробиологического контроля как образцовое подразделение предприятия спустя короткое время после его посещения инспектором. Действительно, стены и потолок были оштукатурены и покрашены, установлены пластиковые окна и двери, словом, выполнен «евроремонт».

Мы обратили внимание на то, что приготовление и розлив питательной среды в чашки Петри выполнялся в обычном помещении, без ламинарного шкафа. Со слов персонала лаборатории у них никогда не было проблем с тестами на микробиологическую чистоту и стерильность. Это странно. На питательную среду открытой чашки в обычном (не чистом) помещении обязательно оседают частицы с микроорганизмами, т. е. возможен ложноположительный результат.

Персонал лаборатории был одет в обычные халаты, волосы были открыты, косметика присутствовала в больших количествах, т. е. сам персонал вдобавок к не слишком чистому воздуху помещения вносил существенные загрязнения. В таких помещениях концентрация микроорганизмов достигает 400–500 КОЕ/м³. Для того, чтобы в пробу ничего не осело, воздух должен быть стерильным.

Ламинарный шкаф для того и нужен, чтобы исключить привнесение загрязнений до и после отбора проб. Если в отчетах о проведении анализов без ламинарного шкафа данные благополучны, то следует потребовать проведения контрольных анализов и разобраться в таком феномене. Грязный воздух в лаборатории и чистые пробы — явление настораживающее.

Расхождение между истинными результатами контроля и тем, что пишут в документах, бывает везде. Даже в США, в условиях жесткого контроля со стороны FDA встречаются случаи фальсификации протоколов анализов (глава 20).

Пример фальсификации испытаний

Еще один пример, касающийся ламинарных шкафов.

Наша лаборатория была приглашена для аттестации примерно десяти ламинарных шкафов с горизонтальным потоком воздуха на одном из крупных предприятий. На каждом шкафу была этикетки с надписью «валидировано» и датой на неделю раньше нашего приезда. HEPA фильтры ламинарных шкафов не просто текли, они пропускали гигантское число частиц. Пристальный осмотр показал, что в месте стыка фильтрующего материала с рамой материал был продран по всей длине. Оказалось, что персонал лаборатории решил очистить фильтры тряпкой перед нашим приездом.

Выводы: персонал предприятия не обучен элементарным приемам, а документация о «валидации» фальсифицирована.

Сухожаровой шкаф

На одном из небольших асептических производств инспектор сделала замечание о том, что сухожаровой шкаф находился в зоне одностороннего потока воздуха. Никакие доводы о том, что это требуется технологией, что была выполнена визуализация одностороннего потока, подтвердившая правильность принятого решения, не действовали.

Такие инспектора понимают только один язык — гласность.

19.9 Качество работы инспекции

Как уже отмечалось, что первым условием качества являются грамотные и передовые нормы. А последним условием является *грамотная, честная и гласная проверка* соответствия требованиям этих норм, для производств лекарственных средств — работа инспекции по этим принципам.

Это то, чего у нас нет.

Может ли Россия в обозримый период времени создать инспекцию по GMP, которая действительно будет проверять соответствие этим правилам? — Да, может. Если действовать правильно.

Что делать?

Выход прост.

1. Нужно заключить соглашение с ЕС или FDA о проведении в России инспекций этими странами. На платной основе. Это не так дорого, возможно, дешевле, чем инспектирование существующим аппаратом.

2. Нужно готовить собственные кадры инспекторов. Это должны быть люди, ни дня не работавшие на российских предприятиях, не зараженные бациллой двойной морали, прошедшие обучение или повышение квалификации на западе. Они должны проработать на передовых предприятиях года по три и на практике участвовать в инспекциях, проводимых ЕС или США.

3. Нужно уволить всех без исключения чиновников и заменить их людьми нужной формации.

Это крутые решения. Но только они могут вытащить Россию из болота, в котором она находится.

Предвижу вопли сторонников «суверенитета».

Суверенитет, основанный на безграмотности и коррупции, нам не нужен. Нам нужен не суверенитет от западных технологий и методов работы, а суверенитет от собственного жулья и бездари.

4. Следует ввести процедуру *дисквалификации инспекторов*, причем как за чрезмерные, незаконные требования, так и за «не замечание» критических недостатков.

5. Необходимо ввести в России открытую публикацию отчетов инспекторов или писем-предупреждений. Это элементарно простая, но крайне необходимая мера. Она требует полной реорганизации системы инспектирования и полной замены кадров. Пора понять, что чиновничий аппарат, в том числе надзорных органов, должен служить обществу, а не наоборот. Из диалектики известно, что если форма не соответствует содержанию, то ее нужно менять и чем быстрее, тем лучше.

Если ввести такой порядок, то кое-кто из широко рекламирующих себя компаний потеряет лицо. Всем будет видно лицо и другой стороны — инспекции.

Сказанное относится к любому надзорному органу, будь то санэпиднадзор или пожарная инспекция. Их бесконтрольность и безответственность наносят ущерб. За этот ущерб нужно платить.

Инспектор должен отвечать трем условиям:

- быть компетентным;
- иметь личный опыт работы на производстве;
- быть добросовестным и нацеленным на подъем отечественной промышленности до мирового уровня.

На сайте FDA США есть извещение: если Вы считаете, что служащий FDA не выполняет требования GMP FDA (21 CFR 10.115) или руководства «*The Office of Management and Budget's Bulletin No. 07-02 (M-07-07). Final Bulletin for Agency Good Guidance Practices*» (January 18, 2007), то следует обратиться к руководителю этого служащего. Если вопрос не будет решен, то следует обратиться выше, к чиновнику, рассматривающему претензии.

Глава 20

ОБЗОР ПИСЕМ-ПРЕДУПРЕЖДЕНИЙ FDA США

20.1 Общая характеристика

Автором выполнен анализ писем предупреждений FDA США за 2010 г.

Письмо-предупреждение — это серьезный шаг со стороны FDA. Оно оформляется в случае нереагирования или неудовлетворительного реагирования предприятия на замечания инспектора, форму 483 или в случае обнаружения грубых нарушений и фальсификации.

В сферу действия FDA входит контроль:

- лекарственных средств для человека и животных и условий их производства;
- активных фармацевтических субстанций;
- лекарственных средств для клинических исследований и лабораторных испытаний;
- медицинских изделий;
- продуктов питания для человека и условий их производства;
- диетических продуктов;
- кормов для животных и условий их производства;
- состояния здоровья животных, используемых для производства молока и мяса;
- табачной продукции;
- лечебных учреждений;
- санитарного состояния различных объектов, включая самолеты, суда и пр.

В 2010 г. FDA были направлены 607 писем-предупреждений, из которых 149 относятся к производству лекарственных средств для человека (таблица 20.1).

Ниже подробно рассматриваются письма-предупреждения производителям:

- лекарственных средств в связи с нарушениями требований GMP по результатам инспектирования производств;
- лекарственных средств в связи с незаконной реализацией лекарственных средств и недобросовестной рекламой по результатам анализа интернет-сайтов и пр.;
- активных фармацевтических субстанций;
- продуктов питания;
- кормов для животных и в связи с нарушениями требований к содержанию и лечению животных.

Таблица 20.1

Письма-предупреждения FDA США за 2010 г.

Объект предупреждения	Количество писем-предупреждений
Производство лекарственных средств для человека (GMP)	149
Производство активных фармацевтических субстанций (GMP)	11
Лекарственные средства для клинических исследований (GCP)	24
Испытания лекарственных средств в лаборатории (GLP)	1
Производство препаратов из клеток и тканей	3
Производство медицинских изделий	169
Производство лекарственных средств для животных (GMP)	6
Производство продуктов питания для человека (GMP)	172
Производство диетических продуктов (GMP)	11
Производство кормов для животных (GMP)	6
Наличие остатков препаратов у дойных коров	1
Наличие остатков препаратов у забитых животных	40
Производство табачной продукции	5
Больницы	7
Самолеты	1
Суда	1
Всего	607

20.2 Производство лекарственных средств для человека

В 2010 г. FDA направила 149 писем-предупреждений производителям лекарственных средств для человека в связи с нарушениями требований GMP, обнаруженными при инспектировании производств.

При этом было дано 291 замечание (в одном письме-предупреждении содержится, как правило, несколько замечаний). Подсчет числа замечаний носит в определенной степени условный характер, поскольку зависит от степени детализации замечаний. Но это не меняет дела: анализ писем-предупреждений производствам, находящимся в США и за их пределами, дает системную картину отклонений от требований GMP и показывает характерные трудные места.

В таблице 20.2 все замечания разделены на 21 группу. Асептическое производство (п. 16) выделено в самостоятельную группу ввиду особых требований к нему и сложностей выполнения требований GMP.

Таблица 20.2

Систематизация замечаний в письмах-предупреждениях FDA по группам (производство лекарственных средств для человека)

№	Группа Замечаний	Количество	% к общему числу
1	Материалы и поставщики	8	2,8
2	Контроль качества	76	26,1
3	Документация	21	7,2
4	Отклонения от спецификаций	28	9,6
5	Склады	5	1,7
6	Испытания, аттестация	22	7,6
7	Аналитические методы	15	5,2
8	Помещения	6	2,1
9	Чистые помещения	12	4,1
10	Производство	13	4,5
11	Технологический процесс	3	1,0
12	Загрязнения продукции, перекрестные загрязнения	11	3,8
13	Компьютеры	4	1,4
14	Лаборатории	5	1,7
15	Оборудование	16	5,5
16	Асептическое производство	17	5,9
17	Обучение	12	4,1
18	Этикетки	1	0,3
19	Анализ рисков	3	1,0
20	Отсутствие разрешений на применение, недобросовестная реклама в интернете	12	4,1
21	Уловки	1	0,3
	Всего	291	100,0

Наибольшее число замечаний (рис. 20.1) относится к:

- контролю качества (76 замечаний или 26,1%);
- анализу отклонений от спецификаций (ООС) или отсутствию его (28 замечаний или 9,6%);
- испытаниям или аттестации процессов и оборудования (22 замечания или 7,6%);
- документации (21 замечание или 7,2%);
- асептическому производству (17 замечаний или 5,9%);
- оборудованию (16 замечаний или 5,5%);
- аналитическим методам (15 замечаний или 5,2%);
- производству (13 замечаний или 4,5%);
- чистым помещениям (12 замечаний или 4,1%).

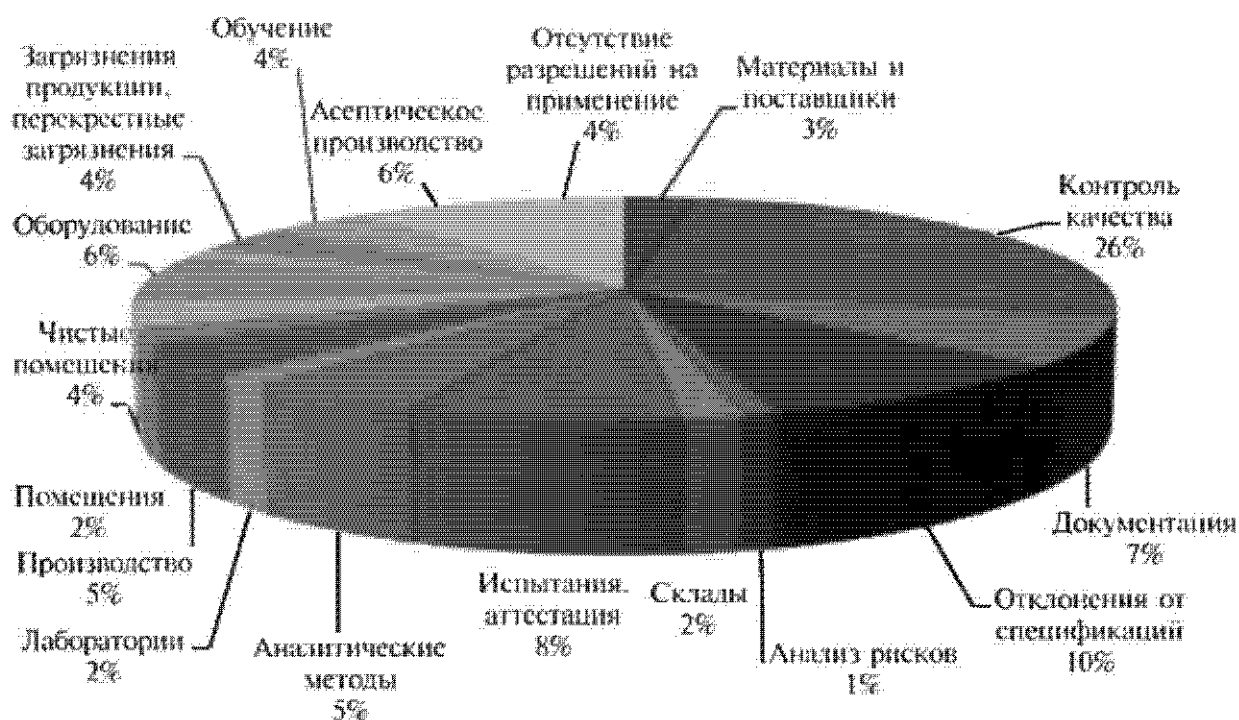


Рис. 20.1. Систематизация замечаний в письмах-предупреждениях FDA (производство лекарственных средств для человека), цифры округлены

Эти процентные соотношения дают приближенную картину.

Например, доля асептических процессов в общем объеме производства лекарственных средств не очень невелика. Если на них приходится в среднем 6 % всех замечаний вообще, то на самих асептических участках несоответствия GMP встречаются значительно чаще, чем в других производствах.

Чистые помещения используются далеко не везде, и на производствах, где они есть, процент замечаний по ним значительно выше усредненного по всем предприятиям уровня.

Замечания в разделе «Анализ рисков» также условны, поскольку каждое из 291-го замечания относится к риску для продукции.

Подробный анализ замечаний FDA по результатам инспекций производств лекарственных средств приведен в таблице 20.3.

Тем не менее, выполненный анализ дает цельную картину, и дает представление, в чем состоят несоответствия требованиям GMP, и каковы их причины.

Таблица 20.3

Замечания FDA и их число по результатам инспектирования производств лекарственных средств в 2010 год

№	Замечание	Число
1	Материалы и поставщики	
1.1	Неудовлетворительна оценка материалов и поставщиков. Примеры: - не были взяты представительные пробы от каждой серии получаемых материалов; - не выполняются инструкции по приему, идентификации, хранению, допуску в производство или отклонению исходных и упаковочных материалов, включая материалы для укупорки	5
1.2	Не проверяются анализы, сделанные поставщиками Примеры: - нет уверенности в надежности анализа (входной контроль) результатов контроля субстанции ее изготовителем через определенные интервалы времени; например, нет подтверждения того, что поставщик может постоянно поставлять сырье нужного качества; не проводится регулярная проверка поставщиков, нет данных о том, как производится субстанция (<i>methysalicylate</i>) и о соответствии ее производства cGMP; - не выполняется, по крайней мере, один тест на идентичность исходных материалов от поставщиков; - в сертификате на субстанцию от поставщика нет данных о результатах контроля на наличие растворимых остатков	2
3	Отсутствуют эталоны (стандарты) для контролируемых субстанций, полученные из официальных источников	1
	Всего замечаний по материалам и поставщикам	8
2	Контроль качества	
2.1	Отдел качества работает неудовлетворительно, нет документации о пригодности исходных и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции или их отклонении	1
2.2	Нет научно обоснованных и требуемых спецификаций, стандартов, планов отбора проб и методов контроля для обеспечения идентичности, эффективности, качества и чистоты лекарственных средств	15
2.3	Отдел контроля качества не рассматривает протоколы серий	3
2.4	Нет инструкции, предусматривающей рассмотрение стандартов качества не реже одного раза в год	3
2.5	Нет должного контроля качества Примеры: - не выполняется контроль всех серий по всем показателям в лаборатории для доказательства соответствия каждой серии требованиям; - отклонили серию из-за того, что субстанция загрязнена посторонним материалом, но из той же субстанции сделали другую серию, которая была реализована; - в серии продукции были обнаружены частицы и обуглившиеся материалы, но серия не была отклонена	3
2.6	Нет протоколов на каждую серию или их нет совсем	3

2.7	Нет методик внутрипроизводственного контроля (ВПК). ВПК не соответствует требованиям, процессу или продукту	4
2.8	Нет полного лабораторного контроля на идентичность и эффективность для каждой серии и пр.	3
2.9	Нет анализа предыдущей работы	1
2.10	Нет инструкций отдела качества (ОК), а те, которые есть, не выполняются. Нет документации по ответственности в ОК.	3
2.11	Не выполняются инструкции отдела качества, в т. ч. по аналитическим методам. Примеры: - не проводится повторный анализ компонентов, как указано в инструкции; - не выполняются инструкции для отдела качества, например, о нанесении на карту (схему) температур в печи, подготовке воды очищенной, отборе проб, испытаниях, обучении	7
2.12	Нет оценки готовой продукции (нет тщательного анализа соответствия серии спецификациям)	5
2.13	Не отклоняются (допускаются в реализацию) лекарственные средства (ЛС), не соответствующие спецификации	3
2.14	Не проводится анализ рекламаций и жалоб, нет инструкций по их рассмотрению. Не предпринимаются меры по устранению их причин. Пример: - не выполняются инструкции по работе с письменными и устными жалобами (например, 45 жалоб оставлены без внимания)	4
2.15	Не выполняется отзыв серии продукции в случае обнаружения несоответствия требованиям	1
2.16	Не отбраковываются субстанции и компоненты, имеющие отклонения от спецификаций, в т. ч. по результатам ВПК	3
2.17	Отдел качества не проверяет лекарственные средства, изготовленные по контракту	1
2.18	Сроки годности продукции не подтверждены испытаниями на стабильность. Не выполняется тест на стабильность	2
2.19	Нет методик оценки стабильности для определения условий хранения и срока годности, либо инструкция есть, но не выполняется. Пример: - есть инструкция " <i>Stability Protocol</i> ", которая требует завершения испытаний на стабильность до выпуска продукции; в действительности 11 серий выпущено до завершения испытаний на стабильность; - 6 мг субстанции " <i>Flash beads – Grape Flavour</i> " отгрузили до начала испытаний на стабильность	2
2.20	Помещение для проведения испытаний на стабильность не соответствует предъявляемым к нему требованиям. Пример: За три недели до приезда инспекторов офисное помещение было выделено для проведения испытаний на стабильность. При этом: а) поддержание температуры и влажности не было обеспечено; б) использовались три бытовых увлажнителя и бытовой обогреватель, не обеспечивающие требуемого режима;	1

	с) карта температуры и влажности не составлялась; d) образцы хранились во всем объеме помещения от пола до потолка; е) двери и крыша помещения не были герметизированы	
2.21	Отдел качества не проверяет участок упаковки и этикетирования непосредственно перед работой, чтобы убедиться в том, что вся предыдущая продукция удалена, в том числе с оборудования	1
2.22	Есть программа борьбы с перепутыванием, но нет оценки ее эффективности – много жалоб от потребителей	1
2.23	Хранение контрольных образцов организовано неудовлетворительно	1
2.24	Контроль изменений не удовлетворителен. Возможно неконтролируемое и несанкционированное изменение результатов контроля методом хроматографии. Нет ограничения к доступу в базу данных о контроле	1
2.25	Не предусмотрены корректирующие и профилактические меры	1
2.26	Не завершено проведение 178 анализов за 30 дней с оформлением отчетов	1
2.27	Нет критериев приемлемости для отбора проб и контроля	1
2.28	Нет возможности идентифицировать отклоненные материалы, находящиеся в карантине	1
	Всего по контролю качества	76
3	Документация	
3.1	Документация отсутствует или неполная. Пример: - отсутствуют требуемые инструкции для производства и контроля процесса, в т. ч. по контролю материалов, работоспособности оборудования, техническому обслуживанию (ТО), фильтрации	9
3.2	Нет инструкций по очистке и ТО или они не полны	3
3.3	Нет инструкций по переработке серий продукции Пример: - не удовлетворительны инструкции по переупаковке, переработке и присвоению новых номеров серий и их выполнение	4
3.4	Протоколы серий не хранятся	1
3.5	Путаница в документации, есть противоречия в инструкциях, не ясно, как ими пользоваться	2
3.6	Используются просроченные регламенты	1
3.7	Протокол серии не подписан	1
	Всего по документации	21
4	Отклонения от спецификаций (ООС)	
4.1	Не проводится анализ ООС, в т. ч. для серий продукции. Нет системы регистрации отклонений	24
4.2	Нет анализа положительных тестов на стерильность	1
4.3	Не проводится анализ причин отклонения серий	1
4.4	Результаты контроля микробиологической чистоты препарата для наружного применения, проведенные лабораторией предприятия и независимой лабораторией, существенно различаются. Анализ причин различия не выполнен	1
4.5	Не проведен анализ выхода за пределы спецификаций 25 проб воды очищенной	1
	Всего по отклонениям от спецификаций	28

5	Склады, хранение	
5.1	Нет надлежащих условий хранения. Нет контроля условий хранения исходных материалов и ЛС, в т. ч. температуры, влажности и освещенности.	4
5.2	Срок годности не соответствует условиям хранения и не подтвержден испытаниями на стабильность при определенных условиях хранения	1
	Всего по складам	5
6	Испытания, аттестация	
6.1	Нет оценки проекта, аттестации оборудования и процессов	3
6.2	Не проводится аттестация стерилизующих фильтров	1
6.3	Нет протоколов испытаний, показывающих влияние размера серии на качество продукции. Примеры: - испытания проведены для одного размера серии, в действительности выпускаются серии других размеров; - при испытаниях не учтен размер серии	2
6.4	Не показано, при каких значениях параметров обеспечивается однородность смешивания материалов	1
6.5	Аттестация не соответствует действительности	1
6.6	Нет полной документации об испытаниях автоклавов	1
6.7	Аттестация не проведена полностью или частично	2
6.8	Нет методик контроля и аттестации процессов	3
6.9	Нет анализа влияния изменений параметров на качество Продукции	1
6.10	Не проводится аттестация процессов очистки оборудования. Методы оценки чистоты не удовлетворительны. Примеры: - не аттестованы процессы очистки оборудования с целью предотвращения перекрестного загрязнения, в том числе предназначенного для выпуска разной продукции; - выполненная аттестация процессов очистки неспециализированного оборудования не показывает снижения остатков ниже допустимого уровня; - анализ эффективности отбора проб (<i>recovery</i>) методом мазков проведен не удовлетворительно	3
6.11	Аттестация процессов переупаковки не проведена	1
6.12	Плохо ведется документация об испытаниях, в частности, в 2007 г. отчет об испытаниях процесса был утвержден через четыре месяца после их проведения	1
6.13	При испытаниях не подтверждена стабильность процесса (при производстве трех контрольных серий должны быть получены воспроизводимые результаты)	1
6.14	Не проведена аттестация системы подготовки воды деионизованной, используемой для приготовления воды для инъекций. Не указаны точки отбора проб и нет методики аттестации	1
	Всего по испытаниям	22
7	Аналитические методы	
7.1	Нет методики отбора проб	3
7.2	Повторные анализы дают разные результаты. Аналитические методы не аттестованы	1

7.3	<p>Не удовлетворительны методики контроля и методы отбора проб.</p> <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> - тест на специфичность ароматического масла, облегчающего боль, признан не адекватным, поскольку не показано, что он обнаруживает возможные загрязнения; при анализе стабильности и контроле серии были обнаружены несколько пиков, но не было сделано попыток объяснить их происхождение; - при анализе используются шприцы 10 мл, в то время как принятый метод анализа требует объема инъекционного препарата 0,2 мл; предприятию предложено представить доказательство того, что шприц 10 мл может точно отмерять 0,2 мл раствора; - не проводится тест на работоспособность метода газовой хроматографии (<i>suitability test</i>); руководитель лаборатории объяснил, что этот тест не выполняется ввиду того, что при анализе субстанция вводится методом инъекции без разбавления и эффективность оценивается по площади пика; предприятию разъяснено, что предусмотренный тест на работоспособность обязателен, в противном случае сходимость (<i>precision</i>) метода не обеспечивается; - порядок отбора проб не удовлетворителен; при входном контроле субстанции предусмотрен отбор четырех проб независимо от размера поставленной серии 	5
7.4	<p>Методы контроля не аттестованы.</p> <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> - не обоснования применения аналитических методов; - не проводится проверка работоспособности метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) 	4
7.5	Нет методик оценки стабильности для определения условий хранения и сроков годности	2
Всего по аналитическим методам		15
8	Помещения	
8.1	Полы, стены и пр. не приспособлены к очистке	1
8.2	<p>Планировочные решения помещений не соответствуют требованиям.</p> <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> - не выделены зоны для предотвращения загрязнений и перепутывания при асептических операциях; - нет отдельных зон или других мер по предотвращению перекрестных загрязнений и перепутывания; люди и материалы могут свободно перемещаться между помещениями и остальным зданием 	2
8.3	Нет выделенных зон для производства и контроля	1
8.4	Не разделены зоны переупаковки пенициллина от другой продукции	1
8.5	Не достаточна вытяжка. Система вентиляции и кондиционирования выполнена неправильно	1
Всего по помещениям		6
9	Чистые помещения	
9.1	<p>Перепад давления в критических зонах не поддерживается.</p> <p>Отсутствует непрерывный контроль перепада давления</p>	3

9.2	Счет частиц в процессе производства не ведется. Не удовлетворителен мониторинг окружающей среды	2
9.3	Точки отбора проб не указаны	1
9.4	Инструкции по обеспечению стерильности, в т. ч. по поведению персонала, не выполняются. Есть инструкция по поведению персонала, требующая медленного движения, в действительности она не выполняется	2
9.5	Одежда для чистых помещений имеет дефекты изготовления	1
9.6	Нет гарантии того, что одежда остается стерильной при нахождении на полке в комнате переодевания до ее использования	1
9.7	Нет инструкции по проносу радиотелефона в асептическое помещение	1
9.8	Указано, что для чистых помещений приобретается автоклавируемая бумага, но на самом деле она не автоклавируется	1
	Всего по чистым помещениям	12
10	Производство	
10.1	Серии имеют разные размеры, а в технологических инструкциях указано одно и то же время независимо от размера серии	1
10.2	Нет документального оформления всего	1
10.3	В работе есть отклонения от инструкций. Производственные инструкции не выполняются	2
10.4	Нет документации о том, что очистка оборудования проведена удовлетворительно	1
10.5	Компоненты добавляются в разных количествах без обоснования верхнего предела	1
10.6	Есть противоречия между протоколами испытаний и протоколами серий в отношении критических параметров	1
10.7	Возможно перепутывание материалов и/или продукции	1
10.8	Неправильно упаковываются чувствительные к свету таблетки	1
10.9	Не сходятся даты в документах. Пример: - не сходятся даты в документах (брак покрытия таблеток из-за отключения электроэнергии обнаружен 8 мая 2009 г., а отчет об исправлении брака датирован 7 мая 2009 г.)	1
10.10	Есть расхождения в количестве израсходованных материалов. Пример: - предприятие не имеет эталонных и рабочих протоколов - <i>Master Production and Control records</i> , из которых видны расхождения в количестве материалов, необходимых для приготовления готовых форм [21CFR 211.186(b)(4)]; например, некоторые продукты имели превышение содержания активных ингредиентов; предприятие сослалось на потери в процессе, но никаких объяснений, почему это происходит, и никакого документального подтверждения потерь не было дано	1
10.11	Есть грубые нарушения в переработке продукции Примеры: - отделом качества была возвращена серия препарата для обработки угрей в виду несоответствия ее спецификации; эта серия была переработана без документального оформления и представлена как готовый продукт	2
	Всего по производству	13

11	Технологический процесс	
11.1	Проблемы с покрытием таблеток. Фактическая скорость нанесения покрытия не соответствует скорости при аттестации процесса	1
11.2	Критические параметры не определены и их контроль отсутствует	1
11.3	Цвет капсул не соответствует спецификации. Причины не выяснены	1
	Всего по технологическим процессам	3
12.1	Загрязнения в продукции, перекрестные загрязнения	
12.1	В таблетках есть металлические включения. Анализа нет	1
12.2	В продукции обнаружены частицы. Причины не установлены. Примеры: - в инъекционных растворах есть посторонние включения; - при контроле глазных капель в шести единицах продукции обнаружены частицы; - в продукции обнаружены комары, мошки, пауки и их части; причина появления этих загрязнений не исследована (процесс производства или исходные материалы)	3
12.3	Не контролируется присутствие пенициллина в другой продукции	1
12.4	Не предусмотрена защита от перекрестных загрязнений. Пример: - продукт может находиться в открытом виде и подвергаться перекрестному загрязнению, в то же время отсутствуют инструкции по исключению этих событий.	1
12.5	Обнаружено микробное загрязнение продукции	3
12.6	Нет инструкций по предотвращению микробного загрязнения продукции, которая должна быть стерильной	1
12.7	Не выполняются требования инструкции по анализу причин появления микроорганизмов в воде очищенной, не проводится обработка системы подготовки воды	1
	Всего по загрязнениям в продукции	11
13	Компьютеры	
13.1	Нет инструкции по внесению данных в компьютер	1
15.2	Электронные записи не заблокированы. Пример: - есть возможность несанкционированного внесения изменений в протоколы	2
13.3	Нет защиты от замены программ. Пример: - возможна замена программы без ее контроля (HPLC)	1
	Всего по компьютерам	4
14	Лаборатории	
14.1	Работа ведется неаккуратно, есть проливы питательной среды, нарушаются инструкции	3
14.2	Инкубаторы не аттестованы, нет анализа температур внутри инкубатора	1
14.3	Результаты контроля не хранятся в течение установленного Времени	1
	Всего по лабораториям	5

15	Оборудование	
15.1	Сжатый воздух. Не показано, что процесс работает удовлетворительно в пределах изменения скорости компрессора в производстве таблеток	1
15.2	Контроль работы оборудования отсутствует	2
15.3	Калибровка приборов не проводится	6
15.4	Не проводится должная очистка и ТО оборудования с требуемой периодичностью, либо периодичность не установлена	1
15.5	Не контролируется качество воды очищенной для последнего ополаскивания миксеров для приготовления нестерильной продукции	1
15.6	Есть загрязнения на оборудовании и в воде. Примеры: - оборудование из нержавеющей стали для приготовления эмульсий загрязнено частицами; - пробы воды загрязнены частицами; - используемые в производстве наконечники имеют следы ржавчины, разрушения и остатков продукции; - персонал не обучен и др.	3
15.8	Не исследованы причины изменения влажности в камере стабилизации	2
	Всего по оборудованию	16
16	Асептическое производство	
16.1	Нет отдельных зон для предотвращения перекрестных загрязнений	2
16.2	Транспортируются частично открытые и частично укупоренные продукты	1
16.3	Нет обоснования классов чистоты в зонах транспортирования	1
16.4	Не проверяется однородность скорости однонаправленного потока воздуха, в т. ч. по пути следования (открытого) продукта в асептической зоне. Не проводится визуализация дымом	3
16.5	Не предусмотрены мероприятия по предотвращению микробных загрязнений	2
16.6	Персонал не выполняет требования асептики, например, входит в зону 5 ИСО (зону А) без надобности, и не выполняет требования дисциплины, за персоналом нет должного контроля со стороны службы качества, нет оценки эффективности обучения работе в асептической зоне (проверки того, чему работника учили). Пример: - операторы не выполняют асептических требований (берут флаконы руками в перчатках в процессе наполнения, выполняют опасные движения и действия: наклоны над открытым продуктом и линией наполнения)	2
16.7	Испытания с наполнением средами не проводятся в условиях реального процесса и не учитывается влияние персонала и других факторов риска на загрязнение продукции; при разработке методики испытаний не проводится анализ реальной работы и влияющих на стерильность продукции факторов	1
16.8	Зона загрузки/выгрузки лиофильных сушилок не защищена от операторов (ручные операции) и представляет высокий риск	1
16.9	Нет системы мониторинга для раннего предупреждения об отклонениях	1
16.10	Нет инструкции по аттестации операторов, работающих в асеп-	1

	тической зоне	
16.11	Не выполняются требования к асептическому производству и контролю качества	1
16.12	Не проводится анализ единиц, наполненных средами. Пример: - в производстве глазных капель не проводится анализ единиц, наполненных средами, после 14 дней инкубации	1
	Всего по асептическому производству	17
17	Обучение	
17.1	В программе обучения нет разделов по предотвращению микробного загрязнения	1
17.2	Нет системы обучения или обучение организовано плохо. Пример: - нет документации об обучении; не организовано обучение и нет документального подтверждения обучения и опыта или любых их комбинаций, позволяющих работнику выполнять свои функции (нет документации об обучении аналитиков и микробиологов)	5
17.3	Операторы не обучены работе	3
17.4	Операторы не знают языка, на котором написана документация Пример: - технологические инструкции и вся документация написаны на английском языке (предприятие находится в Сингапуре, где английский язык является официальным). Оператор линии по производству пластырей не владел английским и не мог пользоваться инструкцией. На просьбу инспектора прочесть пункт инструкции и выполнить действие оператор показал на панель с данными о температуре, не имеющими отношения к предмету	1
17.5	Персонал, выполняющий очистку оборудования, не обучен	2
	Всего по обучению	12
18	Этикетки	
18.1	Этикетки выполнены неправильно	1
	Всего по этикеткам	1
19	Анализ рисков	
19.1	Нет оценки риска перекрестных загрязнений	1
19.2	Для упаковки жидкостей используется пластик. Нет данных о том, что он с ней не реагирует.	1
19.3	Не исследуются причины загрязнений, в т. ч. в пробах воды	1
	Всего по анализу рисков	3
20	Отсутствие разрешения на применение и недобросовестная реклама в интернете. Примеры: - выпуск в розничную продажу без разрешения на применение; - отсутствие ежегодной регистрации в FDA; - переупаковка продукции без регистрации в FDA	12
21	Уловки Производство остановлено перед приездом инспекторов. Трудно оценить его работу и изменения по сравнению с предыдущей инспекцией	1
	Всего замечаний	291

20.3 Ложная реклама и выпуск без разрешения на применение

xx.12.2010 Фирма ХХХ

На интернет-сайте компании размещена реклама продуктов: «Черничные капсулы для глаз», «Экстракт красного стручкового перца», «Сироп боярышника для сердца», «Формула циркуляции крови», «Формула иммунной системы», «Формула поджелудочной железы», «Формула холодного сезона», «Порошок чеснока, шиповника и петрушки» и «Капсулы для легких и бронхов».

Согласно рекламе:

- «Черничные капсулы для глаз» используются для профилактики глаукомы, близорукости и дегенеративных изменений глаз;
- «Экстракт красного стручкового перца» обладает антиканцерогенными свойствами, лечит аритмию, болезни сердца, атеросклероз, колит и пр.;
- «Сироп боярышника для сердца» лечит ангину, атеросклероз, глаукому и множество других болезней.

Характеристика остальных «препаратов» аналогична.

Указанные в рекламе данные о терапевтических свойствах этих продуктов говорят, что они являются лекарственными средствами, предназначенными для постановки диагноза, лечения, облегчения состояния, ухода или профилактики болезни, согласно п. 201(g)(1)(B) Акта FDA [21 U.S.C. §321(g)(1)(B)].

Рекламируемые продукты не признаны безопасными и эффективными, информация на этикетках неудовлетворительна, от указанных болезней человек сам не может назначать себе лечение. Размещение их на рынке США незаконно.

20.4 Производство активных фармацевтических субстанций

В США правила GMP распространяются на производство активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

Характер нарушений сходен с нарушениями при производстве готовых лекарственных средств: перекрестные загрязнения, ошибки персонала, нарушения требований гигиены, отсутствие документации или ее неудовлетворительное ведение и т.д. Свод замечаний по письмам предупреждениям FDA за 2010 г. для субстанций приведен в таблице 20.4.

Особое внимание уделяется выполнению требований к чистоте и асептике при производстве стерильных субстанций, не подлежащих последующей стерилизации.

Таблица 20.4

**Систематизация замечаний FDA
по результатам инспектирования производств субстанций в 2010 год**

№	Замечание	Число
1	Материалы и поставщики	
1.1	Неудовлетворительна оценка материалов и поставщиков. Примеры: - контроль исходных материалов недостаточен для принятия решения об их приеме или отклонении; - нет оценки однородности материалов	3
	Всего замечаний по материалам и поставщикам	3
2	Контроль качества	
2.1	Нет системы качества	1
2.2	Нет работы с рекламациями	1
2.3	Отсутствует система ежегодного анализа продукции	1
2.4	Путаница в документации по проведению анализов	1
2.6	Не определены границы ответственности в отделе качества и ответственность за выполнение требований GMP	2
2.7	Нет документального оформления действий, относящихся к качеству, сразу после их выполнения	1
2.8	Отдел качества не отклоняет субстанции, загрязненные посторонними веществами	1
2.9	Нет уверенности, что процент содержания активного ингредиента в серии соответствует спецификации, что может привести к отрицательным клиническим последствиям	1
	Всего по контролю качества	9
3	Документация	
3.1	Нет системы документации (контроля изменений, анализа отклонения от спецификаций, от параметров процесса)	1
3.2	В спецификациях на субстанции отсутствуют предельно допустимые концентрации загрязнений	1
3.3	Протоколы серий не полные	1
3.4	Нет системы контроля изменений	2
3.5	Есть противоречия в инструкциях по очистке	1
3.6	Не пересматриваются и не утверждаются документы, относящиеся к качеству	1
3.7	Протоколы серий не включают все стадии производства	1
3.8	Нет контроля за обращением документов (их распространением, отменой и пр.)	1
	Всего по документации	9
4	Отклонения от спецификаций (ООС)	
4.1	Не проводится анализ ООС, в т. ч. критических	6
	Всего по отклонениям от спецификаций	6
5	Склады, хранение	
5.1	Нет возможности отличить возвращенные субстанции от годных. И те и другие хранятся вместе	1
	Всего по складам	1

6	Испытания, аттестация	
6.1	Процессы не аттестованы	3
6.2	Аттестация методов очистки неудовлетворительна	1
6.4	Не показано, что критические параметры определены и аттестация проведена	1
6.5	Испытания нового оборудования не проводятся	1
	Всего по испытаниям	6
7	Аналитические методы	
7.1	Не выполняется контроль стабильности. Нет методик контроля стабильности. <i>Примечание:</i> В программе проверки на стабильность должен быть предусмотрен контроль стабильности по крайней мере одной серии субстанции в год, но этого нет	5
7.2	Не показано, что все методы отбора проб "научно обоснованы"	1
7.3	Не проводятся тесты на работоспособность методов (<i>suitability</i>) по всему процессу, гарантируя ее точность и надежность	1
7.4	Нет надлежащей системы и методик отбора проб	2
7.5	Методы контроля не аттестованы Пример: - не аттестованы аналитические методы (контроля микробиологической чистоты, эндотоксинов, стабильности, проверки работоспособности методов хроматографии)	4
7.6	Нет системы контроля изменений аналитических методик	1
	Всего по аналитическим методам	14
8	Здания и помещения	
8.1	Здания и помещения не поддерживаются в надлежащем порядке с целью предотвращения загрязнений. Пример: - вблизи технологического оборудования есть грязь, краска от блистеров, ржавчина, капли масла; - на полу грязь, обрывки упаковочной ленты и пр.	3
8.2	В помещениях летают комары	1
8.3	Эксплуатация здания ведется плохо, помещения не приспособлены к уборке. Есть опасность перекрестного загрязнения продукции	1
8.4	При уборке используется грязная вода	1
	Всего по зданиям и помещениям	6
9	Чистые помещения	
9.1	Не ведется счет частиц и анализ	1
	Всего по чистым помещениям	1
10	Производство	
10.1	При смене продукции не выполняется очистка удовлетворительным образом (оборудование неспециализированное, на нем выпускается разная продукция), а в журналах отмечено проведение очистки	1
	Всего по производству	1

12.1	Загрязнения продукции	
12.1	Неудовлетворительны меры по предотвращению микробных загрязнений	1
12.2	Пыль и дебрис на продукции	1
12.3	Обнаружены загрязнения. Записано, что оно привнесено при лабораторном контроле, но причина не найдена	1
12.5	В субстанции обнаружены кусочки краски	1
	Всего по загрязнениям в продукции	4
14	Лаборатории	
14.1	Результаты аналитического контроля не подтверждены второй подписью	1
14.2	Не предотвращены манипуляции с первичными данными при аналитическом контроле	1
14.3	Нет методов контроля субстанций, подтверждающих их соответствие стандартам	1
14.4	Нет первичных данных (результатов анализов)	1
14.5	Нет адекватного лабораторного контроля и протоколов	1
14.6	Нет документации, подтверждающей, что лаборанты выполняют аналитические методы по USP (фармакопея США)	1
	Всего по лабораториям	6
15	Оборудование	
15.1	Не аттестованы методы очистки	1
15.2	Нет документации о проведении очистки	1
15.3	Приборы не калиброваны	2
15.4	Нет системы калибровки и технического обслуживания критического оборудования	1
15.5	Оборудование не приспособлено к очистке и не предусматривает удобство эксплуатации и технического обслуживания, необходимые для данного вида производства	1
15.6	Вода Качество воды неудовлетворительно. Не разработаны и не аттестованы инструкции по контролю параметров воды. Не показано, что уровень микробной чистоты воды удовлетворяет требованиям. FDA ожидает от производителей нестерильных субстанций, что при производстве субстанций, предназначенных для приготовления парентеральных лекарственных средств, вода на последних стадиях подготовки и очистки должна контролироваться на общее содержание микроорганизмов, содержание специфических микроорганизмов и эндотоксинов	1
	Всего по оборудованию	7
16	Асептическое производство субстанций	
16.1	Нет инструкций по предотвращению микробных загрязнений субстанций, которые должны быть стерильными	1
16.2	При испытаниях с наполнением средами не выполняются технологические операции, предусмотренные процессом	1
16.3	Не выполнены требования к питательным средам.	1

	При наполнении средами (плацебо) следует оценивать: <ul style="list-style-type: none"> • их способность поддерживать рост микроорганизмов, • их ингибирующее действие на микроорганизмы 	
16.4	Не проводится визуализация дымом для демонстрации того, что персонал не привносит загрязнения в стерильную субстанцию при асептическом наполнении	1
	Всего по асептическому производству	4
17	Обучение	
17.1	Система обучения отсутствует	2
17.2	Недостаточно персонала, обученного производству субстанций в соответствии с требованиями GMP	1
	Всего по обучению	3
18	Персонал	
18.1	Одежда не соответствует требованиям. Персонал носит одежду неправильно.	1
	Всего по персоналу	1
20	Отсутствие разрешения на применение Пример - не все субстанции зарегистрированы в США.	1
	Всего замечаний	82

Классификация зависит от степени детализации замечаний при проведении анализа, тем не менее, выполненный анализ дает цельную картину несоответствия требованиям GMP и связанных с ними причин.

20.5 Производство продуктов питания

В США производство продуктов питания также регламентируется правилами cGMP [17]. Недостатки и грубые дефекты в этих производствах сходны с дефектами в производстве лекарственных средств. В 2010 г. письма-предупреждения получили 172 производства продуктов питания.

Пример

Данный пример относится к заготовке молока морских ежей, но суть замечаний сходна с остальными производствами (письмо-предупреждение от 02 декабря 2010 г.):

- нет контроля патогенных микроорганизмов в критических контрольных точках, который предусмотрен имеющейся системой анализа рисков;

- не соблюдается периодичность контроля для температуры в критических точках для замороженной, свежей и готовой к употреблению продукции;

- нет документации о санитарном состоянии воды, соприкасающейся с продуктом и поверхностями, вступающими в контакт с про-

дуктом, чистоте этих поверхностей, предотвращении перекрестных загрязнений;

- не выполняются требования к маркировке, хранению и использованию токсичных компонентов;

- нет документации о проведении очистки (уборки);

- нет сифонов в системах водоотведения для предотвращения противотока воды;

- многоразовые резиновые перчатки для работы с продукцией хранятся в беспорядке на ржавых металлических рамах, шкафах, в раковинах для мытья рук, на разных крючках и в любых местах производственной зоны; резиновые фартуки и комбинезоны хранятся в беспорядке или приносятся из дома;

- инструменты и оборудование для обработки готовых к употреблению в пищу продуктов не моются систематически и не очищаются перед мытьем;

- персонал, обрабатывающий готовую к употреблению продукцию, моет в той же одежде бетонный пол и прикасается к грязным предметам, моет грязные резиновые перчатки перед работой (а не после нее);

- женщины в зоне упаковки носят серьги и цепочки на шее и т. д.

20.6 Производство кормов и содержание животных

FDA проверяет соответствие кормов для животных установленным требованиям, в т. ч. по отсутствию посторонних включений.

Пример

Письмо-предупреждение от 12 мая 2010 г.

В партии семян хлопка, поставившейся в качестве корма для животных, были обнаружены посторонние включения, напоминавшие кусочки резины от автомобильных покрышек и проволоки. Было установлено, что грузовик, перевозивший корм, использовался также для перевозки других грузов. Водитель не очищал кузов после перевозки груза, не проверял его чистоту перед следующей погрузкой и не был проинструктирован выполнять эти действия. Инструкция по очистке автомобиля отсутствовала.

Нарушения порядка содержания животных относились к:

- неправильному применению ветеринарных препаратов, ведущему к изменению состава мяса (наличию в нем недопустимого количества лекарственных средств: флумиксина, пенициллина, неомицина и пр.);

- изменению состава молока по той же причине;

- отсутствию документации и контроля за введением препаратов;

- антисанитарному состоянию ферм.

Состояние животных перед продажей для забоя должно удовлетворять установленным требованиям и проверяться на ферме.

Такой контроль выявляет неправильное применение ветеринарных препаратов, которое ведет к превышению концентрации активных ингредиентов в организме животного и которое не допустимо.

Пример 1

Направленный для забоя телянок, предназначавшийся для приготовления продуктов питания, содержал препарат флумиксин. Введение этого препарата телятам в таких случаях запрещено.

Причиной явилось отсутствие контроля на ферме за применением препарата, инструкций по применению с указанием наименования препарата, дозы, способа применения и пр. Согласно п. 402(a)(2)(C)(ii) Акта, 21 U.S.C. § 342(a)(2)(C)(ii), корм считается фальсифицированным, если он содержит новый ветеринарный препарат, признанный небезопасным, либо находился в антисанитарных условиях.

Пример 2

В письме-предупреждении от 01 декабря 2010 г. приводятся факты грубого нарушения порядка применения препаратов и питания животных, ввиду чего их мясо оказалось не пригодно для употребления в пищу.

В частности, содержание остатков препаратов в тканях теленка значительно превышало допустимые нормы (*ppm* — одна миллионная часть):

Препарат	Обнаружено	Ткань	Допустимый предел
Неомицин	16,36 <i>ppm</i>	Почки	7,2 <i>ppm</i>
Сульфадиметоксин	1,51 <i>ppm</i>	Печень	0,1 <i>ppm</i>
Сульфадиметоксин	1,21 <i>ppm</i>	Мышцы	0,1 <i>ppm</i>

В связи с этим мясо теленка признано фальсифицированным (*adulterated*).

Причиной явилось отсутствие должной документации, в том числе о фактическом введении препаратов, нарушение инструкций по их применению и содержание животных в антисанитарных условиях, при которых возможно неконтролируемое попадание препаратов в корм.

Пример 3

В письме-предупреждении от 02 июля 2010 г. указано о неправильном применении ряда препаратов (сульфадиметоксин, окситетрациклин и пр.) для дойных коров, что недопустимо ввиду опасности изменения состава молока.

Глава 21

ФАРМАКОПЕЯ И GMP

Назначение фармакопеи и ее отличия от GMP

Правила GMP говорят, *как сделать* лекарственное средство, и устанавливают требования к производству, помещениям, оборудованию, документации, персоналу и пр. При выполнении этих требований гарантируется соответствие лекарственного средства заданным требованиям.

Фармакопея говорит, *каким должно быть* лекарственное средство и *как его контролировать*. С этой целью фармакопея устанавливает требования к:

- составу лекарственного средства;
- его чистоте (стерильности);
- ингредиентам (составляющим) лекарственного средства;
- упаковочным материалам;
- воде, пару и другим материалам, используемым в производстве;
- методам контроля исходных материалов, готовой продукции и т. д.

Оба вида требований «*как сделать продукцию*» и «*каким требованиям она должна удовлетворять*» находятся в диалектическом единстве.

Фармакопея устанавливает требования к *составу и методам контроля* лекарственного средства, а правила GMP – *порядок производства, гарантирующий* выполнение требований фармакопеи.



Рис. 21.1. Фармакопея и правила GMP

В компетенцию производителя не входит разработка состава лекарственного средства и методов его контроля. Они производителю задаются фармакопеей или другим документом и являются для него исходными данными. В свою очередь, разработчики фармакопеи и лекарственных средств не занимаются деталями производства – это другая сфера деятельности, которая требует привлечения других специалистов.

Мы 20 лет добиваемся введения в России правил GMP ЕС и определенные результаты есть, благодаря тому, что сами, ни у кого не спрашивая разрешения, перевели их, издали отдельной книгой, а затем провели в качестве ГОСТа Р 52249.

Примерно с 2000 г. мы ставим задачу прямого введения в России Европейской фармакопеи. Результат равен нулю. Похоже, что интересы населения не нужны никому: ни чиновникам, ни «науке», ни промышленности. Одни не знают и боятся передовых решений, понимая, что в здоровой системе им места нет, другие бессовестно и бесстыдно потребляют бюджетные средства на изобретение «велосипеда», третьи не хотят внедрения современных объективных методов контроля, поскольку им и так хорошо.

По-прежнему навязываются фармстатьи, компилирующие соответствующие разделы зарубежных фармакопей с внесением в них совершенно неоправданных отличий.

В мире действуют разные фармакопеи. Вначале каждая страна имела собственную фармакопею, затем четко обозначилась задача выработки единых подходов.

В настоящее время основными Фармакопеями являются Фармакопея Соединенных Штатов и Европейская фармакопея.

Фармакопея Соединенных Штатов

История и статус

1 января 1820 г., почти двести лет тому назад, 11 врачей-практиков на встрече в Капитолии приняли решение о создании Фармакопеи Соединенных Штатов. Они поставили цель разработать сводный документ на лучшие и наиболее хорошо отработанные лекарственные средства, дать им удачные наименования и рецепты приготовления. Примерно через год, 15 декабря 1820 года вышло в свет первое издание Фармакопеи Соединенных Штатов (*The Pharmacopoeia of the United States – USP*).

С течением времени содержание *USP* менялось. Из сборника рецептов она превратилась в свод документально оформленных стандартов на идентичность и качество со ссылками на стандарты сравнения, используемые при контроле. Периодичность публикации *USP* также менялась. С 1820 по 1942 г.г. она переиздавалась один раз в 10 лет, с 1942 по 2000 год один раз в пять лет, а начиная с 2002 г. ежегодно.

Следует различать:

- *USP* – организацию «Фармакопея Соединенных Штатов»;
- *USP* (курсив) – свод документов «Фармакопея Соединенных Штатов».

В 1888 г. другая организация — Американская Фармацевтическая Ассоциация (*American Pharmaceutical Association*) опубликовала первый Национальный Формуляр (*National Formulary — NF*) для **неофициальных** препаратов. Как *USP*, так и *NF* были признаны в 1906 г. Федеральным актом по продуктам питания и лекарственным средствам (*Federal Food and Drug Act*) в 1906 г. и Федеральным актом по продуктам питания, лекарственным и косметическим средствам (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*) в 1938 г.

В 1975 г. организация «Фармакопея Соединенных Штатов» (*USP*) приобрела Национальный Формуляр, который теперь содержит стандарты на добавки. С тех пор издается единый документ *United States Pharmacopoeia — National Formulary (USP-NF)*.

В штат *USP* входят около 600 ученых, специалистов и административных работников, которые работают в штаб-квартире организации в Роквилле, Мэриленд (*Rockvill, Maryland*), США, в Швейцарии и лабораториях Индии, Китае и Бразилии.

Обязательна ли Фармакопея Соединенных Штатов?

Встречаются публикации и разговоры о том, что Фармакопея Соединенных Штатов необязательна, поскольку разработана негосударственной организацией. К сожалению, ряд изданий и семинаров очень засорен дезинформацией, которая вводит людей в заблуждение.

Да, Фармакопея Соединенных Штатов разработана и издается объединением специалистов, негосударственной организацией, аналогом наших некоммерческих партнерств или общественных организаций. Разве это плохо? Разве это хуже, чем наши СНИПы, СанПиНы, ОСТы и пр., создаваемые назначенными для того организация-ми или лицами?

Ответ на эти вопросы очевиден и однозначен, если сравнить качество указанных документов и Фармакопею Соединенных Штатов, а также других разработок, сделанных негосударственными организациями: уровень работы этих негосударственных организаций несравнимо выше.

Вопрос, **кто разработал или издал** фармакопею — не главный. Главное, как к этому **относится государство**. Если государство своим решением признало этот документ обязательным, дальнейшие разговоры неуместны.

Фармакопея Соединенных Штатов — *USP* — **признана законом** во многих странах. В США она имеет законную силу согласно Федеральному акту по продуктам питания, лекарственным и косметическим средствам 1938 г. Этим актом определен термин «официальное руководство» (*official compendium*), к которым относятся официальная Фармакопея Соединенных Штатов (*USP*), официальный Национальный формуляр (*NF*) и официальная Гомеопатическая Фармакопея Соединенных Штатов (*Homeopathic Pharmacopoeia of the United States*).

Лекарственное средство с наименованием, указанным в *USP-NF*, должно соответствовать требованиям к идентичности согласно *USP*, а также требованиям к эффективности, качеству и чистоте, если на этикетке не указаны все отличительные факторы. Неофициальные наименования должны иметь ясные отличия от наименований по официальному документу. Лекарственные средства с наименованиями по *USP-NF*, не соответствующие стандарту на упаковку и маркировку, считаются неправильно маркированными, что запрещено.

Фармакопея Соединенных Штатов признана и широко используется во всем мире, поскольку она основана на передовых достижениях, обладает авторитетом, порядок ее разработки прозрачен и заслуживает доверия (www.usp.org).

Содержание Фармакопеи Соединенных Штатов

Фармакопея Соединенных Штатов *USP 34* и Национальный формуляр *NF 29*, вступившие в силу с 1 мая 2011 г., изданы в трех томах, затем вышло несколько дополнений [54].

Содержание трех томов *USP 34* и *NF 29*:

Том 1

- Общая информация и требования;
- Общие разделы:
 - Общие испытания и анализы;
 - Общие требования к испытаниям и анализам;
 - Оборудование для проведения испытаний и анализов;
 - Методы микробиологического контроля;
 - Методы биологического контроля и проведения анализов;
 - Методы химического контроля и проведения анализов;
 - Методы физического контроля;
 - Общая информация;
 - Диетические добавки;
- Реагенты, индикаторы и растворы:
 - Спецификация на реагенты;
 - Индикаторы и индикаторная бумага;
 - Растворы;
 - Хроматографические колонки.
- Базовые таблицы;
- Диетические добавки.

Национальный формуляр *NF 29*

- Дополнения;
- Вспомогательные вещества;
- Официальные статьи *NF 29*.

Том 2

Официальные статьи *USP 34*

Том 3

Официальные статьи *USP 34*

Другие документы

Хроматографические колонки (*Chromatography Columns*) – полный свод информации, необходимой для проведения хроматографического анализа по *USP-NF*.

Фармакопея USP для аптекарей (*USP Pharmacists Pharmacopeia*) издается с учетом нужд фармацевтов-практиков, работающих в аптеках. Содержит относящийся к ним текст *USP-NF* и другую официальную информацию.

Словарь USP (*USP Dictionary*) содержит современные наименования лекарственных средств, принятые в США, официальные наименования по *USP-NF*, наименования химических веществ, графические обозначения, химические формулы, веса и т. д.

Руководство по диетическим добавкам USP (*USP Dietary Supplement Compendium*) – сборник стандартов на диетические добавки.

Кодекс химических веществ, применяемых в продуктах питания (*Food Chemical Codex*) – свод признанных в международном сообществе стандартов и методов контроля чистоты и качества ингредиентов для продуктов питания, например, консервантов, ароматизаторов, красителей и питательных веществ.

Европейская фармакопея

Конвенция об основании Европейской фармакопеи (*European Pharmacopoeia*) была основана под эгидой Совета Европы и вступила в действие в 1964 г. Европейская фармакопея устанавливает единые требования к лекарственным средствам и единые методы контроля.

В Конвенцию входят 36 стран-членов ЕС и сам Европейский Союз. Наблюдателями являются Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и 22 страны, включая Австралию, Бразилию, Канаду, Китай, Российскую Федерацию и США. Таким образом, Европейская фармакопея получила распространение на большей части планеты.

Европейская фармакопея является обязательной для стран-членов ЕС и процессов регулирования в Европейском Союзе.

С 2011 г. действует 7-е издание Европейской фармакопеи [23]. В настоящее время она переиздается один раз в три года. Три раза в год выпускаются дополнения, которые отражают работу Комиссии по Европейской фармакопее, экспертов и рабочих групп.

Целью Европейской фармакопеи является охрана здоровья людей путем предоставления стандартов, следование которым позволяет обеспечить качество лекарственных средств. Эти стандарты являются основой безопасного использования лекарственных средств. Европейская фармакопея:

- способствует свободному движению лекарственных средств в Европе;

- дает основу для обеспечения качества лекарственных средств и их компонентов, импортируемых в Европу или экспортируемых из нее.

Она предназначена для использования:

- надзорными органами;
- всеми, кто связан с контролем качества лекарственных средств и их компонентов;
- производителей лекарственных средств и материалов для них.

7-е издание Европейской фармакопеи состоит из томов, которые содержат общие и специальные статьи (*monographs*).

Российская фармакопея

В России о GMP говорят много и давно.

Но GMP – это только часть дела.

Прямое введение Европейской фармакопеи подменено созданием Российской фармакопеи, которая на самом деле никакая не российская, а собрание статей Европейской фармакопеи, только с искажениями, чтобы внести свой «вклад».

Рассмотрим два примера: тест на пирогенность и тест на аномальную токсичность. Тексты обеих российских фармстатей (ОФС 42-0061-07 и ОФС 42-0060-07) для этих методов повторяют дословно тексты соответствующих статей Европейской фармакопеи. Отличия показаны в таблицах 21.1 и 21.2.

Таблица 21.1

Пирогенность

Показатель	Европейская Фармакопея 7.0 (2.6.8)	Россия ОФС 42-0061-07
Масса кролика	Не менее 1,5 кг	От 2,0 до 3,5 кг
Глубина введения термометра в прямую кишку	Примерно 5 см	От 5 до 7,5 см

Таблица 21.2

Аномальная токсичность

Показатель	Европейская Фармакопея 7.0 (2.6.9)	Россия ОФС 42-0060-07
Масса мыши	От 17 до 24 г	От 19 до 21 г
Введение раствора	В течение 15-30 с	Со скоростью 0,1 мл/с
Период наблюдения	24 ч	48 ч

В тесте на пирогенность изменены требования к массе кролика и глубине введения термометра в прямую кишку. Зачем?

В тесте на аномальную токсичность изменены требования к массе мыши, порядку введения раствора и периоду наблюдения.

Ужесточены требования к массе мыши: вместо европейских пределов «от 17 до 24 г» указаны «от 19 до 21 г». Зачем? Понимают ли авторы юридический смысл того, что они делают?

Требования Российской фармакопеи распространяются на все лекарственные средства, допускаемые к реализации в России, независимо от их происхождения, или только российского производства?

Если для всех, то нужно проверять всех зарубежных поставщиков на соответствие Российской фармакопее. Многие из них не пройдут. В Российскую фармакопею искусственно заложены *технические барьеры в торговле*, на устранение которых направлено специальное соглашение Всемирной торговой организации. В оправданных случаях барьер может быть, но он должен быть объясним.

Если они касаются только российского производства, то российский производитель ставится *заведомо в более жесткие*, почти невыполнимые условия, потому что диапазон массы мыши «от 19 до 21 г» слишком узок. Остальных, что, нужно отбраковывать? А как быть с естественным колебанием массы мыши?

Дальше — хуже. Европейская Фармакопея при проведении теста на аномальную токсичность предусматривает введение раствора в хвостовую вену мыши в течение 15–30 с. Это понятно и легко проверяемо. А по Российской Фармакопее нужно вводить раствор со скоростью 0,1 м/с. Как эту скорость измерять? — Ответ на этот вопрос уже есть. Изобретен прибор, есть его изготовитель, есть метрологи, которые хотят «поверить» это прибор. Не от них ли идет этот постоянный зуд ненужного усложнения простых методов?

Преднамеренное установление более жестких требований для отечественных предприятий по сравнению с зарубежными есть нанесение вреда стране. Понятно ли это? И не пора ли этим заняться тем, кого принято называть «компетентными органами».

Нужно сделать первый шаг — ввести «двойной стандарт», то есть разрешить предприятиям пользоваться на выбор либо отечественной фармакопеей, либо европейской. Ввод Европейской фармакопеи должен происходить в те же сроки, что и ввод правил GMP.

Иногда звучат заботливые ноты: предприятия не могут контролировать качество по Европейской фармакопее, у них нет для этого средств. А вот тут, господа, нечего решать ни за предприятия, ни за потребителей.

Нам нужны современные лекарственные средства и методы их производства.

Глава 22

СТАНДАРТЫ И ПРАВИЛА

Стандарты, связанные с GMP

GMP – большая и сложная область. Для того чтобы проектировать предприятия, выбирать оборудование и организовывать производства, нужно знать, как это делать. Необходимые критерии и требования для этого даются в стандартах, правилах, руководствах. Правила GMP – общий системообразующий документ, который устанавливает основные требования без их детализации по видам процессов, оборудования, методов контроля и пр., которая решается специализированными документами (рис. 22.1):



Рис. 22.1. Структура нормативных документов по GMP

Многое в этом плане сделано, многое предстоит сделать. Перечень стандартов, относящихся к GMP, приведен ниже. Все они подготовлены АСИНКОМ и техническими комитетами по стандартизации ТК 184 «Обеспечение промышленной чистоты» и ТК 458 «Производство и контроль качества лекарственных средств». В основном,

это переводы стандартов ИСО и ЕН, но есть собственные разработки, например:

- ГОСТ Р 52537–2006 Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования;
- ГОСТ Р 52550–2006 Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация
- ГОСТ Р 52896–2007 Производство лекарственных средств. Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм. Общие требования;
- ГОСТ Р 52539–2006 Чистота воздуха в лечебных учреждениях. Общие требования.

Стандарт на чистоту воздуха в больницах ГОСТ Р 52539 вызвал интерес за рубежом. Автор выступил с докладами на эту тему во многих странах, и интерес к ней не ослабевает. Публикация об этом стандарте отмечена престижной премией английского профессионального общества (см. введение к книге).

Общие стандарты по правилам GMP

- 1 ГОСТ Р 52249–2009** Правила производства и контроля качества лекарственных средств (**GMP EC**)
- 2 ГОСТ Р 52537–2006** Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования
- 3 ГОСТ Р 52550–2006** Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация
- 4 ГОСТ Р 52896–2007** Производство лекарственных средств. Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм. Общие требования
- 5 ГОСТ Р 53699–2009** Первичные упаковочные материалы для лекарственных средств. Частные требования по применению ГОСТ Р ИСО 9001–2008 с учетом правил GMP
- 6 ГОСТ Р ЕН 12296–2009** Биотехнология. Оборудование. Методы контроля эффективности очистки

Стандарты по асептическому производству

- 1 ГОСТ Р ИСО 13408-1–2000** Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования
- 2 ГОСТ Р ИСО 13408-2–2007** Асептическое производство медицинской продукции. Часть 2. Фильтрация
- 3 ГОСТ Р ИСО 13408-3–2011** Асептическое производство медицинской продукции. Часть 3. Лиофилизация
- 4 ГОСТ Р ИСО 13408-4–2011** Асептическое производство медицинской продукции. Часть 4. Очистка на месте
- 5 ГОСТ Р ИСО 13408-5–2011** Асептическое производство медицинской продукции. Часть 5. Стерилизация на месте
- 6 ГОСТ Р ИСО 13408-6–2009** Асептическое производство медицинской продукции. Часть 6. Изолирующие системы

Стерилизация

- 1 **ГОСТ Р ИСО 11138-1-2000** Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 1. Общие требования
- 2 **ГОСТ Р ИСО 11138-2-2000** Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 2. Биологические индикаторы для стерилизации оксидом этилена
- 3 **ГОСТ Р ИСО 11138-3-2000** Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 3. Биологические индикаторы для стерилизации влажным теплом
- 4 **ГОСТ Р ИСО 11134-2000** Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Промышленная стерилизация влажным теплом
- 5 **ГОСТ Р ИСО 13683-2000** Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Стерилизация влажным теплом в медицинских учреждениях
- 6 **ГОСТ Р ИСО 11737-1-2000** Стерилизация медицинской изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции
- 7 **ГОСТ Р ИСО 11737-2-2003** Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, проводимые при валидации процессов стерилизации
- 8 **ГОСТ Р ИСО 11135-2000** Медицинские изделия. Валидация и текущий контроль стерилизации оксидом этилена
- 9 **ГОСТ Р ИСО 14160-2003** Стерилизация одноразовых медицинских изделий, содержащих материалы животного происхождения. Валидация и текущий контроль стерилизации с помощью жидких стерилизующих веществ

Чистота воздуха в лечебных учреждениях

- 1 **ГОСТ Р 52539-2006** Чистота воздуха в лечебных учреждениях. Общие требования

Стандарты по чистым помещениям

- 1 **ГОСТ ИСО 14644-1-2002** Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха
- 2 **ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001** Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Требования к контролю и мониторингу для подтверждения постоянного соответствия ГОСТ Р ИСО 14644-1
- 3 **ГОСТ Р ИСО 14644-3-2007** Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний
- 4 **ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002** Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию
- 5 **ГОСТ Р ИСО 14644-5-2005** Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 5. Эксплуатация
- 6 **ГОСТ Р ИСО 14644-6-2010** Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 6. Термины
- 7 **ГОСТ Р ИСО 14644-7-2007** Чистые помещения и связанные с ними

- контролируемые среды. Часть 7. Изолирующие устройства (укрытия с чистым воздухом, боксы перчаточные, изоляторы и мини-окружения)
- 8 **ГОСТ Р ИСО 14644-8-2008** Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 8. Классификация молекулярных загрязнений в воздухе
 - 9 **ГОСТ ИСО 14698-1-2005** Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Контроль биозагрязнений. Часть 1. Общие принципы и методы
 - 10 **ГОСТ ИСО 14698-2-2005** Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Контроль биозагрязнений. Часть 2. Анализ данных о биозагрязнениях
 - 11 **ГОСТ Р 52538-2006** Чистые помещения. Одежда технологическая. Общие требования
 - 12 **ГОСТ Р ЕН 12469-2010** Биотехнология. Технические требования к боксам микробиологической безопасности

Фильтры

- 1 **ГОСТ Р 51251-99** Фильтры очистки воздуха. Классификация. Маркировка
- 2 **ГОСТ Р ЕН 779-2007** Фильтры очистки воздуха общего назначения. Определение эффективности фильтрации
- 3 **ГОСТ Р ЕН 13779-2007** Вентиляция в нежилых зданиях. Технические требования к системам вентиляции и кондиционирования
- 4 **ГОСТ Р ЕН 1822-1-2010** Высокоэффективные фильтры очистки воздуха ЕРА, НЕРА и ULPA. Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка

Сжатый воздух

- 1 **ГОСТ Р ИСО 8573-1-2005** Сжатый воздух. Часть 1. Загрязнения и классы чистоты
- 2 **ГОСТ Р ИСО 8573-2-2005** Сжатый воздух. Часть 2. Методы контроля содержания масел в виде аэрозолей
- 3 **ГОСТ ИСО 8573-3-2006** Сжатый воздух. Часть 3. Методы контроля влажности
- 4 **ГОСТ Р ИСО 8573-4-2005** Сжатый воздух. Часть 4. Методы контроля содержания твердых частиц
- 5 **ГОСТ ИСО 8573-5-2006** Сжатый воздух. Часть 5. Методы контроля содержания паров масла и органических растворителей
- 6 **ГОСТ Р ИСО 8573-6-2005** Сжатый воздух. Часть 6. Методы контроля загрязнения газами
- 7 **ГОСТ Р ИСО 8573-7-2005** Сжатый воздух. Часть 7. Метод контроля загрязнения жизнеспособными микроорганизмами
- 8 **ГОСТ Р ИСО 8573-8-2007** Сжатый воздух. Часть 8. Методы определения массовой концентрации твердых частиц
- 9 **ГОСТ Р ИСО 8573-9-2007** Сжатый воздух. Часть 9. Методы определения содержания воды в жидкой фазе

Виды стандартов

В настоящее время существуют следующие виды стандартов:

Международные стандарты:

- Стандарты ИСО (ИСО – Международная организация по стандартизации, *ISO – International Organization for Standardization*);
- Стандарты ЕН – стандарты Европейского союза, (*CEN – Comité Européen de Normalisation*);
- Специализированные стандарты, например, стандарты МЭК – Международной электротехнической комиссии (*IEC – International Electrotechnical Commission*).

Межгосударственные стандарты СНГ:

- ГОСТ;
- ГОСТ ИСО (стандарты, принятые прямым введением соответствующих стандартов ИСО).
- ГОСТ ЕН (европейские стандарты, введенные в СНГ).

Национальные стандарты России:

- ГОСТ Р;
- ГОСТ Р ИСО (стандарты, принятые прямым введением соответствующих стандартов ИСО);
- ГОСТ Р ЕН (европейские стандарты, введенные в России).

Важно, чтобы стандарты разных уровней соответствовали друг другу, и в системе стандартизации не было противоречий.

Руководства профессиональных обществ

В мировой практике широко используются руководства и рекомендации профессиональных обществ, в первую очередь:

- Руководства (*Baselines*) ISPE – *International Society of Pharmaceutical Engineers* (Международное общество инженеров фармацевтической промышленности);

- Технические отчеты (*Technical reports*) PDA – *Parenteral Drug Association* – Ассоциация по парентеральным лекарственным средствам,

а также отчеты и рекомендации ВОЗ и PIC/S.

Другие нормативные документы

Национальные стандарты России развиваются в русле международных требований.

Иначе обстоит дело с другими нормативными документами. Проблема фармакопеи рассмотрена в главе 18. Еще одним видом документов, непосредственно затрагивающих производство лекарственных средств, являются Санитарно-эпидемиологические правила.

В этой области царит полный хаос. Нормы либо безнадежно устарели и переиздаются документы 50-60-х годов разработки, либо готовится смесь из переводов зарубежных норм и собственных представлений, противоречащих мировой практике и логике вообще.

Примером являются Санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней». Эти правила устанавливают классификацию микроорганизмов по группам патогенности. Число групп патогенности равно четырем, как в ВОЗ, Европе и США, а номера групп поставлены в *обратном порядке* (таблица 22.1).

Таблица 22.1

Классификация патогенных микроорганизмов
в России и в остальном мире

Группы патогенности	
Европа, США, Канада, Япония, ВОЗ	Россия
1	IV
2	III
3	II
4	I

Во всем мире к группе I отнесены микроорганизмы, потенциально не являющиеся возбудителями заболеваний человека и животных, а в России — возбудитель чумы, одной из самых опасных инфекций. К группе IV, наоборот, российские санитарные правила относят неопасные микроорганизмы, а принятая в мире классификация — патогенные микроорганизмы, вызывающие серьезные заболевания, против которых эффективных мер в большинстве случаев не существует.

Кто-нибудь может объяснить, зачем введена эта путаница? Или за этим опять стоят докторские диссертации с «национальной» спецификой?

Для России многие проекты выполняются зарубежными фирмами, которые переносятся на нашу почву вместе с классификацией. Это уже привело к неразберихе и ненужным затратам. Но это и опасно! Это все равно, что авиадиспетчеры разных стран будут путать понятия «верх» и «низ».

Обязательные требования и рекомендации

Ясность в этом вопросе — отправная точка любой системы нормирования. В СССР существовала четкая система стандартизации, действовали несколько видов нормативных документов:

- ГОСТы были обязательными для всей страны;
- Отраслевые стандарты — ОСТы — были обязательными для отрасли и утверждались самими отраслями;
- Стандарты предприятия распространялись на деятельность предприятия и утверждались им самим.

Все эти документы были обязательными в пределах своей области действия. Существовали методические указания (МУ), руководящие документы (РД) и пр., носившие вспомогательный характер.

Это была разумная система. Отраслевые требования утверждались отраслевым ведомством, которое несло ответственность за данный специфический вид деятельности. Разработка была *профессиональной*, ею занимались *специалисты*, без ненужного вовлечения множества чиновников, депутатов и пр.

В 2003 г. вступил в действие «Закон о техническом регулировании». Он поставил все с ног на голову. Этот закон ввел новые термины: «техническое регулирование» и «технический регламент». Все нормативные документы были разделены на два вида: технические регламенты и национальные стандарты. Отраслевые стандарты были отменены, за ведомствами осталось право издавать только рекомендации. С тех пор обязательные требования относятся только к безопасности и могут устанавливаться только *техническими регламентами*. Эти требования должны носить *исчерпывающий* характер. Технический регламент принимается Федеральным законом, постановлением Правительства Российской Федерации или указом Президента Российской Федерации.

Никто не задал простой вопрос: а реально ли это? Никто не предложил сделать простой шаг: организовать деловую игру, опробовать работу закона на практике, изучить возможные плюсы и минусы. Это, по меньшей мере, странно. При постановке на производство любого, даже несложного изделия, проводится целая последовательность испытаний. Благодаря испытаниям, на практике, зримо, выявляются недостатки общего замысла, конструкции и технологии, изделие дорабатывается, снова проводят испытания и, в конце концов, появляется пригодный для использования продукт. С законом, регламентирующим порядок установления требований безопасности и контроля за их выполнением, этого не произошло. Это грубый просчет, недопустимый в серьезном деле.

Закон «О техническом регулировании» имеет два фундаментальных порока: уход в сторону непрофессионализма и попытка решить

все множество специальных вопросов в одном центре. Рассмотрим это подробнее.

1. Все множество требований к безопасности, до мельчайших деталей, должно рассматриваться и утверждаться на высшем уровне управления — в Государственной Думе. Произошел принципиальный поворот от *профессионализма* к *некомпетентности*. Да, депутаты Государственной Думы абсолютно некомпетентны в технических вопросах. Автор это видел своими глазами в феврале 2004 г., когда этими лицами была провалена европейская схема работы по GMP.

Не исключено, что среди депутатов случайно окажется компетентный в данном вопросе человек. Но он будет в меньшинстве, и его голос ничего не значит. Депутаты это понимают и проводят множество совещаний с приглашением разных людей, которые также ничего голосованием решить не могут. Результат — гигантский размер затрат с нулевой пользой для дела.

Зачем депутату принимать специальное техническое решение, например, о требованиях к уровню стерильности, которое должно быть обязательным по определению? Депутат для этого не нужен. Специальные решения должны принимать специалисты.

Другое дело, что должны быть заданы требования к процедуре принятия таких обязательных специальных решений. Одно из требований — соответствие нормативного документа *мировому уровню*.

Это — центральная задача. В СССР она решена не была и не могла быть решена. Государство утверждало требования к продукции и само определяло план производства, который и должно было выполнять (все предприятия находились в государственной собственности). В этих условиях попытки ввести стандарты «мирового уровня» были обречены на провал: стандарты подстраивались под возможности предприятий.

В рыночной экономике ситуация совсем другая: государство задает требования и никоим образом не отвечает за выполнение плана производства. Производство — дело предпринимателей. Те, кому удастся выполнить требования и извлечь прибыль, остаются на плаву.

2. Положение закона о том, что требования технического регламента должны быть *исчерпывающими*, является принципиальной ошибкой. Высший орган государственной власти не только не должен утверждать все множество специальных технических требований, он не может это делать без вреда для самого дела. Причины две:

- процедура принятия закона длительна и сложна;
- в ней участвует множество людей, не имеющих и малейшего представления о предмете, в таких условиях утрата смысла неизбежна.

В силу этих причин произошло то, что должно было произойти: закон «О техническом регулировании» не работает. Дело приняло опасный оборот: оказалась разрушенной вся система надзора за безопасностью.

Первыми забили тревогу строители. В результате в 2010 г. распоряжением Правительства РФ от 21 июня 2010 № 1047-р «Об утверждении перечня национальных стандартов и сводов правил (частей таких стандартов и сводов правил), в результате применения которых на обязательной основе обеспечивается соблюдение требований Федерального закона «Технический регламент о безопасности зданий и сооружений» придана обязательная сила восьми ГОСТам и ряду СНиПов.

В строительстве все вернулась «на круги своя», стандарты и СНиПы (строительные нормы и правила) стали снова обязательными, пусть по ограниченному списку и в старых редакциях (есть ГОСТ 1973 г.). «Реформаторы» забыли, а возможно, и не знали, что жизнь идет вперед и стандарты надо периодически пересматривать.

В последние десять лет укоренилась опасная практика в разработке нормативных документов. Это непрофессионализм и кулуарность, закрытость разработки, нереагирование авторов документов на замечания специалистов.

Нормативные документы должны быть:

- передовыми;
- профессиональными;
- процесс обсуждения их должен быть открытым.

Без этого любые разговоры о процессе, заботе о людях, модернизации экономики — пустая трата времени.

Глава 23

ОРГАНИЗАЦИИ, РАБОТАЮЩИЕ В ОБЛАСТИ GMP

Наряду с Европейской комиссией, FDA США и правительственными органами разных стран в области GMP активно работает ряд международных организаций.

ICH

Международная конференция по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для человека (*The International Conference on Harmonisation – ICH*) была основана в 1990 г. Она объединяет надзорные органы и представителей фармацевтической промышленности Европы, США и Японии для обсуждения научных и технических аспектов, связанных с регистрацией лекарственных средств.

К настоящему времени выпустила ряд руководств, в частности, по аналитическим методам, системам качества, анализу рисков (www.ich.org).

ISPE

Международное инженерное фармацевтическое общество (*International Society for Pharmaceutical Engineering – ISPE*) было образовано в 1980 г. по инициативе инженеров Северной Америки с целью распространения практического опыта, новых разработок и информирования специалистов об изменениях в законодательстве и нормативных документах. Деятельность его в короткий период времени приобрела международный масштаб. Общество основано на индивидуальном членстве. В настоящее время в ISPE входят 22 тыс. человек из 90 стран мира (www.ispe.org).

Основные направления деятельности:

- разработка руководств (*Baselines*), которые охватывают ряд основных направлений (производство активных фармацевтических субстанций, твердых форм, стерильных лекарственных средств, подготовку воды и пара и др.);

- разработка других руководств;

- издание журнала «*Pharmaceutical Engineering*» с периодичностью один раз в два месяца, который распространяется только среди членов ISPE.

- издание газеты *ISPEAK* (остроумное сочетание из «I speak» – «я говорю», и наименования общества – ISPE);

- проводит конференции и семинары, в том числе по сети интернет.

Члены ISPE имеют доступ к материалам ISPE в электронной форме (к журналу и газете бесплатно, к руководствам и участию в конференциях и семинарах - по сниженным тарифам).

ISPE имеет отделения во многих странах мира.

PDA

Ассоциация по парентеральным лекарственным средствам (*Parenteral Drug Association* — PDA) была основана в США в 1946 г. Ее деятельность быстро вышла за рамки страны и приобрела международный характер под девизом:

«Соединяя людей, науку и нормативные акты».

Ассоциация распространяет научную, техническую и нормативную информацию, проводит обучение и обмен опытом для специалистов фармацевтической и биофармацевтической промышленности. Объединяет более 9500 членов (www.pda.org).

Основные задачи:

- распространять передовые знания в своей области;
- проводить всемирные форумы научной общественности, официальных (надзорных) органов и специалистов предприятий;
- способствовать развитию и испытаниям новых технологий;
- организовывать обучение в международном масштабе и в учебном и исследовательском институте PDA (*Training and Research Institute* — TRI);
- способствовать профессиональному росту своих членов;
- обеспечивать информацией и влиять на процессы глобальной гармонизации.

PDA издает журнал «*Journal of Pharmaceutical Science and Technology*», который публикует текущие новости.

PDA разрабатывает технические отчеты — «*Technical reports*», которые являются ценными руководствами по выполнению требований FDA и других органов.

PHSS

Научное общество в области фармации и здравоохранения Великобритании — «*The Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society*» (PHSS) было основано в 1981 г. Его деятельность направлена на развитие исследований, разработок, производства и контроля лекарственных средств и медицинских изделий. Члены общества активно работают в области GMP, GCP, GLP, входят в рабочие группы по этим документам и занимают активную позицию (www.phss.co.uk).

Общество издает журнал «*The European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences*» — «Европейский журнал парентеральных и фармацевтических наук», и разрабатывает технические отчеты по актуальным направлениям развития производства лекарственных средств.

PIC, PIC/S

Организация **PIC** (*Pharmaceutical Inspection Convention*) – Конвенция по инспектированию фармацевтических предприятий – была создана в 1970 г. с целью взаимного признания результатов работы инспекций стран-членов PIC и обмена отчетами о проведении таких инспекций. Первоначально в ее состав вошли Австрия, Дания, Финляндия, Исландия, Лихтенштейн, Норвегия, Португалия, Швеция, Швейцария и Великобритания.

Отправной точкой в работе PIC было признание эквивалентности национальных инспекций стран-членов PIC. Это сыграло важную роль в упрощении экспортно-импортных операций и устранении барьеров в торговле.

Затем интерес к вступлению в PIC проявили страны Восточной Европы и других регионов, не входящих в Европейский Союз. В связи с этим в 1995 г. была создана организация *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)* – Схема кооперации фармацевтических инспекций (www.picscheme.org).

Задачей конвенции является повышение квалификации инспекторов, их обучение, оказание помощи странам, готовящимся к внедрению GMP, и разработка методических документов. В PIC/S входят все страны Европы и многие страны мира, в том числе США, Австралия и Украина.

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

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

R3 Nordic

Ассоциация по контролю загрязнений Скандинавских стран R3-Nordic (Дания, Норвегия, Финляндия и Швеция) основана в 1969 г. Проводит ежегодные конференции, издает журнал «*Renhets Teknik*» – «Технология чистоты», ее члены активно работают по актуальным направлениям развития правил GMP.

Работы д-ра Берит Рейнмюллер (Berit Reinmüller) и проф. Б. Лjungkvиста (B. Ljungqvist) по эффективности одежды для чистых помещений, распределению потоков воздуха в чистых зонах и другим проблемам широко известны в мире.

ASTM

В последние годы в области GMP начало активную работу Американское общество по испытаниям и материалам – *American Society for Testing and Materials (ASTM)*. Это общество было основано в 1898 г. инженерами-химиками, поставившими задачу безде-

фектного изготовления железнодорожных рельсов по близкой к GMP идеологии.

К настоящему времени общество является международной организацией и разработало около 12000 стандартов ASTM, в том числе получивший известность стандарт ASTM E2500 «*Standard Guide for Specification, Design and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment*», который рассмотрен в главе 9.

В работе ASTM принимают участие более 30 тысяч ведущих специалистов и руководителей из 135 стран мира (www.astm.org).

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Основной задачей является решение проблем здравоохранения и охраны здоровья в международном масштабе. Членами ВОЗ являются 193 государства-члены.

ВОЗ была основана в 1948 г. как специализированное учреждение ООН. Штаб-квартира находится в Женеве, Швейцария.

Приоритетными направлениями работы являются:

- охрана и укрепление здоровья населения;
- охрана окружающей среды;
- борьба с инфекционными и паразитарными болезнями;
- охрана и укрепление психического здоровья;
- забота о здоровье матери и ребёнка;
- информационная работа;
- научные исследования консультации и пр.

Расширенная программа научных медицинских исследований;

ВОЗ (*World Health Organization – WHO*) выпустила большое количество документов (технических отчетов и др.), касающихся разных сторон разработки, испытаний, производства и обращения лекарственных средств (www.who.int).

АСИНКОМ

Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) основана в 1991 г. как независимое некоммерческое объединение профессионалов, работающих в области чистых технологий в разных областях применения (www.asincom.info).

Направления деятельности:

- разработка стандартов (подготовлено более 50 национальных стандартов, к наиболее весомым относятся ГОСТ Р 52249 – правила GMP, стандарт на чистоту воздуха в больницах ГОСТ Р 52239, стандарты ИСО на чистые помещения, изданные на русском языке);
- издательская работа (журнал «Технология чистоты», книги);
- повышение квалификации специалистов;
- международная работа (конференции, семинары, выставки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нам нужны правила GMP. Но этого мало.

Необходимо восстановление отечественной промышленности в целом, на новой, современной основе. Для этого нужно сделать несколько ясных шагов:

1. Ввести, наконец, правила GMP в качестве обязательного нормативного правового акта. Этот документ должен быть идентичным признанным международным правилам.

2. Ввести Европейскую Фармакопею и весь сопутствующий комплекс документов, на первом этапе в качестве рекомендаций, а затем на обязательной основе.

3. Восстановить в стране производство активных фармацевтических субстанций в соответствии с GMP. Вернуть России статус страны-экспортера субстанций. Привести производство вспомогательных веществ в соответствие с GMP.

4. Создать производства первичных упаковочных материалов по современным требованиям, в первую очередь флаконов и ампул.

5. Создать материально-техническую базу производства лекарственных средств по GMP — промышленность, выпускающую современное оборудование и технологические системы — стерилизаторы, таблетпрессы и т. д.

Приоритет производства средств производства перед производством готовой продукции — азбука экономики для развитой страны.

6. Создать инспекцию на соответствие требованиям GMP по образцу FDA США. Это — главное условие. Учитывая происходящую в стране приватизацию в надзорной сфере, нам грозит опасность передачи функций инспектирования в частные руки.

Допустить этого нельзя.

7. Перейти к активной работе на международном уровне, взяв на себя инициативу разработки ряда ключевых нормативных документов. Не все из того, что утверждается в западном мире, способствует безопасности и эффективности лекарственных средств.

В последние десять лет в мире нарастает тенденция подмены работы по существу имиджем работы — методами анализа рисков, менеджмента и пр. в интересах частных фирм-консультантов.

20 лет назад нами была поставлена задача прямого введения в России правил GMP ЕС.

Это очень большой срок, по современным меркам.

Транзистор был изобретен в 1948 г., а через 20 лет, в 1968 г. мир, в том числе наша страна, располагал мощной электронной промышленностью. В 1948 г. мало кто знал, что такое тепловозы и электровозы, а через двадцать лет практически вся сеть железных дорог перешла на электрическую и тепловозную тягу, оставив паровозы в области истории.

Первый советский тепловоз конструкции ленинградского профессора Якова Модестовича Гаккеля на испытаниях, проходя с поездом через одну из станций, вызвал шок у дежурного по станции. Тот докладывал руководству: проследовал состав, а локомотива нет ни в голове, ни в хвосте!

То было другое время.

Локомотив был, причем современный и в голове состава.

Проблемы GMP в России нет

Есть проблема организации и управления экономикой, модернизации промышленности и создания очень многого заново.

Мы все знаем, что действующий чиновничий аппарат сделать это не способен. Он должен быть заменен в полном составе. Без этого говорить о GMP и, вообще, о чем-то разумном — пустая трата времени. Заниматься серьезным делом должны профессионалы.

Все, что здесь сказано — правда, причем реализуемая в не очень большие сроки. Но для этого нужно одно — ясная политика и исполнительный аппарат, способный решить поставленные задачи.

Приложение 1

Перевод с английского языка

Брюссель,
SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064603

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Законодательство ЕС по лекарственным средствам

Volume 4
Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use
Том 4

Правила производства лекарственных средств
для человека и животных

Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File

**Рекомендации по составлению
Информации о предприятии**

Настоящие документ носит рекомендательный характер и предназначен для использования при разработке «Информации о предприятии» согласно разделу 4 правил GMP (Часть I).

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1 «Информация о предприятии» или площадке (*Site Master File*) разрабатывается производителем лекарственных средств и должна содержать конкретную информацию о политике в области обеспечения качества, деятельности предприятия, производстве и/или контроле качества на данной площадке и любых связанных с ними работах в соседних или близлежащих зданиях. Если на данной площадке выполняется только часть операций, в Информацию о предприятии включаются только выполняемые на ней операции, например, проведение анализов, упаковка и т. д.

1.2 Информация о предприятии (площадке), направляемая в надзорный орган, должна давать ясное описание деятельности, связанной с GMP, которое может оказаться полезным для формирова-

ния общего представления о предприятии, планирования и проведения инспекции.

1.3 Информация о предприятии должна быть достаточно полной, но, по возможности, не превышать 25-30 стр. Сверх этого объема могут быть включены приложения. Рекомендуется включать упрощенные планы помещений, схемы и чертежи вместо словесного описания. Документ, включая приложения, должен быть удобен для восприятия при печати его на бумаге формата А4.

1.4 Информация о предприятии должна входить в состав системы обеспечения качества производителя и обновляться по мере необходимости. Ей должен быть присвоен номер, должны быть указаны дата введения в действие и дата, до которой ее следует пересмотреть. Информация должна регулярно пересматриваться и соответствовать реальности. Каждое приложение может иметь собственную дату ввода в действие и пересматриваться независимо от содержания остальных данных.

2. ЦЕЛЬ

Цель данных рекомендаций — дать руководство производителю лекарственных средств по разработке Информации о предприятии, используемой надзорным органом при планировании и проведении инспекций на соответствие правилам GMP.

3. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Данные рекомендации предназначены для применения при разработке Информации о предприятии и определении ее содержания. Обязательность разработки этого документа определяется региональными/национальными требованиями.

Данные рекомендации распространяются на все виды производственных операций, включая технологические операции, упаковку и маркировку, контроль, изменение маркировки и переупаковку все видов лекарственных средств. Они могут использоваться также при производстве препаратов крови, продукции из тканей и активных фармацевтических субстанций.

4. СОДЕРЖАНИЕ ИНФОРМАЦИИ О ПРЕДПРИЯТИИ

Приведено в приложении*

** к данным рекомендациям, см. следующую страницу, — примечание переводчика.*

ПРИЛОЖЕНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ «ИНФОРМАЦИИ О ПРЕДПРИЯТИИ»

1. ОБЩИЕ ДАННЫЕ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

1.1 Контактная информация производителя

- Наименование и юридический адрес производителя;
- Наименование и фактический адрес площадки, строения и производства на площадке;
- Телефоны и другие данные для контактов, включая номер телефона круглосуточно работающего персонала на случай рекламаций или отзывов продукции;
- Идентификационный номер площадки, например, код GPS или другое обозначение местоположения, номер D-U-N-S (*Data Universal Numbering System*) площадки, предоставляется агентством Dun&Bradstreet; необходим при предоставлении в надзорные органы ЕС Информации о предприятии из стран, не входящих в ЕС.

1.2 Разрешенные виды фармацевтической деятельности на площадке

- Копия действующей лицензии на производство, выданная компетентным органом (приложение 1) или ссылка на базу данных *EudraGMP*, когда она применима. Если компетентный орган не выдает лицензию на производство, то это должно быть указано;
- Краткая информация о производстве, импорте, экспорте, реализации или другой деятельности, на которую есть разрешение от соответствующего компетентного органа, включая зарубежные, с указанием разрешенных к выпуску лекарственных средств (видов деятельности), не внесенных в лицензию на производство;
- Номенклатура продукции, выпускаемой в настоящее время на площадке и не указанной в приложении 1 или базе данных *EudraGMP* (перечень приводится в приложении 2);
- Перечень проведенных на площадке инспекций GMP за последние пять лет с указанием дат и наименований компетентных органов (стран), которые провели инспектирование. Копия действующего сертификата GMP (приложение 3) или ссылка на базу данных *EudraGMP*, если они есть.

1.3 Другая деятельность, выполняемая на площадке

Приводятся данные о деятельности, не относящейся к производству лекарственных средств, если она имеет место.

2. СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

2.1 Система обеспечения качества должна включать

- Краткие сведения о системе обеспечения качества, действующей на предприятии, и используемых стандартах;

- Ответственность за ведение системы качества, включая ответственность руководства предприятия;

- Данные о работах, на которые есть аккредитация или сертификат, включая наименования документов, даты выдачи и наименования органов, их выдавших.

2.2 Выпуск готовой продукции

- Подробное описание требований к квалификации (образованию и опыту работы) уполномоченного лица (лиц), отвечающего за сертификацию серий и порядок выпуска в обращение;

- Общее описание порядка сертификации серий или процедуры выпуска;

- Функции уполномоченного лица в решении вопросов карантинного хранения и выпуска готовой продукции, а также оценки соответствия готовой продукции лицензии на реализацию;

- Взаимоотношения между уполномоченными лицами, если их несколько;

- Данные о применении технологии анализа процесса (*Process Analytical Technology – PAT*) и/или выпуске в режиме реального времени или выпуске по параметрам.

2.3 Работа с поставщиками и работа по контракту

- Краткие данные о поставщиках (цепи поставок) и программе внешнего аудита;

- Краткие данные о квалификации субподрядчиков, производителей активных фармацевтических субстанций и других поставщиков критических материалов;

- Принимаемые меры для обеспечения соответствия выпускаемой продукции руководствам по *TSE (Transmitting animal spongiform encephalopathy – передающаяся губчатая энцефалопатия животных)*;

- Меры против фальсификации готовой продукции, нерасфасованной готовой продукции (например, нерасфасованных таблеток), активных фармацевтических субстанций или вспомогательных веществ, если фальсификация предполагается или обнаружены ее признаки;

- Данные об использовании научных, аналитических или других работ, связанных с производством или проведением анализов;

- Перечень предприятий и лабораторий, выполняющих работы по контракту с указанием их адресов и других данных для контактов, схемы поставок и проведения контроля качества субподрядчиками (например, стерилизацию первичных упаковочных материалов для асептических процессов, контроль исходных материалов и пр.) (указывается в приложении 4);

- Краткое описание разделения ответственности между заказчиком и исполнителями работ по контракту с учетом соответствия лицензии на реализацию, если это не включено в п.п. 2.2.

2.4 Анализ рисков

- Краткое описание методик анализа рисков, используемых производителем;
- Область применения и ключевые вопросы при анализе рисков с указанием действий, предпринимаемых на уровне всей организации, и местных мер. Рекомендуется указать любое применение анализа рисков для оценки непрерывности поставок.

2.5 Анализ качества продукции

- Краткое описание методик анализа

3. ПЕРСОНАЛ

- Схема организационной структуры с указанием связей по обеспечению качества между производством, отделом контроля качества (приложение 5), руководством, включая уполномоченных лиц;
- Численность работников, занятых в обеспечении качества, производстве, контроле качества, на складах и в отделе сбыта.

4. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЯ

4.1 Помещения

- Краткое описание предприятия, размеры площадки и перечень строений. Если продукция для различных рынков, например, местного, ЕС, США и т. д., выпускается в разных зданиях, то их следует перечислить с указанием рынка сбыта (если это не указано в п. 1.1);
- Упрощенный план или описание производственных площадей с указанием масштаба (архитектурно-строительные чертежи не требуются);
- Планы производственных зон и блок-схемы процессов (приложение 6) с указанием классов чистоты помещений, перепадов давления между соседними помещениями и выполняемых операций (например, приготовление, наполнение, хранение, упаковка и пр.);
- Планы складов и зон хранения и обращения с указанием высокотоксичных, опасных или сенсibiliзирующих материалов, при необходимости;
- Краткое описание специальных условий хранения, не указанных на планах, при необходимости.

4.1.1 Краткое описание систем отопления, вентиляции и кондиционирования

- Данные о расходе приточного воздуха, температуре, влажности, перепадах давления, кратностях воздухообмена и рециркуляции (в %).

4.1.2 Краткое описание систем подготовки воды

- данные о видах (качестве) воды;
- схемы подготовки воды (приложение 7).

4.1.3 Краткое описание других инженерных систем подготовки и распределения, например, пара, сжатого воздуха, азота и пр.

4.2 Оборудование

4.2.1 Перечень основного производственного и контрольного оборудования с указанием критического оборудования (приложение 8)

4.2.2 Очистка и дезинфекция

- Краткое описание методов очистки и дезинфекции поверхностей, вступающих в контакт с продуктом (например, ручная очистка, автоматическая очистка СІР и пр.)

4.2.3 Критические компьютерные системы в плане требований GMP

- Описание критических в плане GMP компьютерных систем (исключая специфические для данного оборудования программируемые контроллеры).

5. ДОКУМЕНТАЦИЯ

- Описание системы документации (например, электронной, ручной);

- В случае хранения документации на стороне (включая данные о возможном вредном воздействии лекарственного средства, при необходимости): перечень видов документов/протоколов; наименования и адреса мест хранения и время, необходимое для получения этих документов с мест хранения.

6. ПРОИЗВОДСТВО

6.1 Виды продукции

(Могут быть даны ссылки на приложения 1 и 2)

- Номенклатура выпускаемой продукции, включая:

- Перечень лекарственных средств для человека и животных, производимых на площадке;
- Перечень лекарственных средств для клинических исследований, выпускаемых на площадке для любых клинических исследований и отличающихся от продукции, предназначенной для продажи, данные о производственных площадях и персонале;

- Токсичные или опасные вещества, находящиеся в обращении (например, с высокой фармакологической активностью и/или сенсибилизирующими свойствами);

- Наименование продуктов, выпускаемых на специализированном оборудовании или циклами, если это имеет место;

- Данные о применении технологии анализа процесса (*PAT*), если она применяется: общее указание о ее применении и используемых компьютерных системах.

6.2 Аттестация (испытания)

- Краткие данные о проводимой аттестации (испытаниях);
- Порядок переработки.

6.3 Обращение с материалами и склады

- Порядок обращения исходных и упаковочных материалов, нерасфасованной готовой продукции и готовой продукции, включая отбор проб, карантин, выпуск и хранение.
- Порядок обращения с отклоненными материалами и продукцией.

7. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

- Описание порядка контроля качества, выполняемого на площадке, включая контроль физических и химических свойств, микробиологического и биологического контроля.

8. РЕАЛИЗАЦИЯ, РЕКЛАМАЦИИ, ДЕФЕКТЫ ПРОДУКЦИИ И ОТЗЫВЫ

8.1 Реализация (в части ответственности производителя)

- Вид реализации (держатель лицензии на оптовую торговлю или лицензии на производство и пр.) с указанием регионов их расположения (ЕС, США, пр.);
- Краткое описание порядка, позволяющего проверить, что покупатель/заказчик имеет право получать лекарственные средства от производителя;
- Краткое описание порядка, позволяющего установить, что при транспортировании выполняются требуемые условия окружающей среды (например, контроль температуры);
- Схема реализации и порядок прослеживания продукции в системе реализации;
- Меры защиты от попадания продукции в нелегальную систему реализации.

8.2 Рекламации, дефекты продукции и отзывы

- Краткое описание порядка работы с рекламациями при обнаружении дефектов и при отзывах продукции.

9. САМОИНСПЕКЦИИ

- Краткое описание порядка проведения самоинспекций с указанием критериев, по которым определяется предмет планируемой инспекции, практические меры и последующие действия.

Приложение 1. Копия действующей лицензии на производство

Приложение 2. Номенклатура выпускаемых лекарственных средств, включая коды INN или общепринятые наименования активных фармацевтических субстанций (если они есть)

Приложение 3. Копия действующего сертификата GMP

Приложение 4. Перечень производств и лабораторий, работающих по контракту, с указанием адресов и контактной информации, схем поставок и организации работы с субподрядчиками.

Приложение 5. Организационные структуры

Приложение 6. Планы производственных зон, включая потоки персонала и материалов, общие блок-схемы производственного процесса для каждого продукта.

Приложение 7. Схемы подготовки воды

Приложение 8. Перечень основного производственного и лабораторного оборудования.

Приложение 2

Перевод с английского языка

ЕВРОПЕЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

Международные гармонизированные требования к сертификации серий

В контексте Соглашений о взаимном признании, Соглашений об оценке и подтверждении соответствия промышленной продукции и других соглашений по GMP в Европейском Союзе.

В рамках соглашений о взаимном признании инспекций (*Mutual Recognition Agreements – MRA*) отраслевое приложение по GMP требует применения схемы сертификации серий лекарственных средств, указанных в приложении для фармацевтической промышленности. Сертификация серий предусмотрена также Соглашениями об оценке и подтверждении соответствия промышленной продукции (*Agreement on Conformity Assessment and Acceptance of Industrial Products – AcAA*) и других соглашений по GMP в Европейском Союзе.

Настоящий документ устанавливает содержание сертификата серии лекарственного средства в соответствии с международными гармонизированными требованиями.

Каждая серия лекарственного средства, транспортируемая между странами, имеющими правила GMP, должна иметь сертификат серии, выдаваемый производителем в стране-экспортере. В рамках *MRA* все производственные площадки должны быть расположены в стране, выдавшей сертификат, или в другой стране *MRA*, если соглашение о взаимном признании имеет силу. В рамках соглашений *AcAA* ЕС с Израилем (если оно действует) все площадки для контроля качества должны быть расположены в Израиле или ЕС.

Сертификат выдается после получения всех качественных и количественных данных об активных и других веществах для гарантии соответствия качества продукции требованиям лицензии на реализацию (*Marketing Authorisation*) страны-импортера. Сертификат серии подтверждает соответствие серии спецификациям, а ее производства – лицензии на реализацию страны-импортера. Он подробно описывает спецификации на продукт, аналитические методы, результаты анализов и включает заявление о том, что протоколы на производство, упаковку, контроль качества серии рассмотрены и соответствуют GMP.

Сертификат серии будет подписан лицом, отвечающим за подтверждение пригодности серии к выпуску в продажу или для поставок/экспорта.

Импортёр серии лекарственного средства должен получить и сохранить сертификат серии, выданный производителем в стране-экспортере. Он должен быть немедленно представлен по требованию надзорного органа страны-импортёра. Такая сертификация производителем о подтверждении соответствия каждой серии имеет большое значение, чтобы освободить страну-импортёра от повторного контроля серии (для ЕС см. Директиву 2001/83/ЕС, ст. 51.2 и Директиву 2001/82/ЕС, ст. 55.2).

Там, где это возможно, сертификат серии должен также использоваться для лекарственных средств незаконченного производства, например промежуточной продукции, продукции в балк-форме или частично упакованной продукции.

Сертификат может также выдаваться на активные фармацевтические субстанции и лекарственные средства для клинических исследований, указанные в разрешениях на проведение клинических исследований. Может потребоваться приведение терминов в соответствие со словарем терминов (*приведен в английском оригинале документа — прим. переводчика*).

Эти гармонизированные требования были согласованы в двустороннем порядке Европейским Союзом с компетентными органами Австралии, Канады, Израиля, Японии, Новой Зеландии и Швейцарии.

Содержание сертификата серии лекарственного средства

(Фирменный бланк производителя-экспортёра)

1. Наименование продукта
2. Страна-импортёр
3. Номер лицензии на реализацию или номер разрешения на проведение клинического исследования
4. Эффективность
5. Дозированная форма
6. Размер и вид упаковки
7. Номер серии
8. Дата производства
9. Срок годности
10. Наименования, адреса и номера всех производственных площадок и площадок контроля качества
11. Сертификаты соответствия GMP всех площадок, указанных в п. 10 или номера в EudraGMP (при их наличии)
12. Результаты анализов
13. Комментарии
14. Заключение
15. Фамилия и должность/звание лица, отвечающего за выпуск серии
16. Подпись лица, отвечающего за выпуск серии
17. Дата подписания

Приложение 3

Надежность систем и оборудования

Оборудование должно не только соответствовать своему назначению, но и быть надежным. Под надежностью понимается свойство объекта сохранять во времени в установленных пределах значения всех параметров, характеризующих способность выполнять требуемые функции в заданных режимах и условиях применения, технического обслуживания, хранения и транспортирования (ГОСТ Р 53480–2009 «Надежность в технике. Термины и определения»).

Надежность является комплексным свойством объекта, которое определяют четыре первичных свойства:

- безотказность;
- долговечность;
- ремонтпригодность;
- сохраняемость.

Безотказность – свойство объекта непрерывно сохранять работоспособное состояние в течение некоторого времени или некоторой наработки.

Долговечность – свойство объекта сохранять работоспособное состояние до наступления предельного состояния при установленной системе технического обслуживания и ремонта.

Ремонтпригодность – свойство объекта, заключающееся в приспособленности к поддержанию и восстановлению работоспособного состояния путем технического обслуживания и ремонта.

Сохраняемость – свойство объекта сохранять в заданных пределах значения параметров, характеризующие способность объекта выполнять требуемые функции в течение и после хранения и/или транспортирования.

Отказы могут быть внезапными и постепенными.

При **внезапном** отказе происходит скачкообразное изменение значений одного или нескольких параметров объекта

Постепенный отказ наступает в результате постепенного изменения значений одного или нескольких параметров. Для предупреждения постепенных отказов организуется плановое техническое обслуживание, при котором выполняется проверка оборудования, контроль его параметров, при необходимости, их регулировка и замена съемных частей в плановом порядке или по результатам осмотра. Эти работы выполняются с установленной периодичностью по графикам технического обслуживания. Их выполнение с указанием проведенных работ по регулировке или ремонту отмечается в журналах технического обслуживания.

Наиболее распространенные методы обеспечения надежности показаны на рис. ПЗ.1.



Рис. ПЗ.1. Методы обеспечения надежности

Методы повышения безотказности

Для количественной оценки безотказности используются различные показатели: интенсивность отказов, параметры потока отказов, наработка на отказ и пр. Широко используется показатель «интенсивность отказов», равный вероятности отказа в достаточно малый промежуток времени. На практике для сложных систем принимается, что распределение отказов подчиняется экспоненциальному закону и интенсивность отказов λ обратно пропорциональна средней наработке на отказ T_0 , т. е. $\lambda = 1/T_0$.

По причинам возникновения отказы подразделяются на конструктивные, производственные и эксплуатационные.

Основа надежности оборудования закладывается его *конструкцией*, применяемыми материалами, анализом причин отказов предприятием-изготовителем и устранением этих причин.

Вторым фактором обеспечения надежности является *технология* изготовления, правильная разработка и выполнение производственного процесса, включая технологическое оборудование и материалы, режимы работы, ритмичность производства, чистоту в производстве, квалификацию персонала, методы контроля и т. д.

Заложенные конструкцией и технологией производства свойства надежности должны поддерживаться в *эксплуатации* за счет выполнения правил эксплуатации, технического обслуживания и ремонта.

Наряду с указанными мерами безотказность может обеспечиваться:

- резервированием;
- контролем параметров (периодическим или непрерывным);
- прогнозированием отказов;
- облегченными режимами работы, когда оборудование эксплуатируется не на пределе своих технических характеристик, а при сниженной нагрузке и т. д.

Технический прогресс в плане повышения надежности направлен на исключение отказов при эксплуатации. Это достигается конструктивными и технологическими решениями. Оборудование изначально создается такой конструкции и из таких материалов, чтобы свести вероятность отказов к минимуму. Затем анализируется информация пользователей о работе оборудования, вносятся изменения в его конструкцию и технологию изготовления.

Надежность изделия закладывается на этапе разработки и изготовления. При создании и постановке на производство изделие должно пройти весь комплекс опытно-конструкторских работ и технологического оснащения производства:

- разработку конструкторской документации (при необходимости, проведение научно-исследовательских работ и изготовление макетного или лабораторного образцов);
- изготовление опытных образцов;
- испытания опытных образцов;
- принятие решения о постановке изделия на производство;
- технологическую подготовку производства;
- изготовление установочной серии;
- испытания установочной серии и т. д.

Последовательность разработки изделия, его испытаний и технологической подготовки производства, внесения изменений и многое другое являются предметом Единой системы конструкторской документации – ЕСКД. Цель ее – не оставить ничего на волю случая и предусмотреть все. По этой схеме работали передовые отрасли задолго до появления правил GMP, собственно, эта схема и является «правилами GMP» для любого промышленного производства.

Примеры

Примерами конструктивных отказов является работа таблетпрессов, кондиционеров и пр. неотработанной конструкции. Кажущаяся экономия на начальном этапе оборачивается высокими эксплуатационными затратами, сбоями в производстве и низким качеством продукции.

HEPA фильтры производства некоторых фирм имеют низкую эффективность из-за дефектов крепления фильтрующего материала к корпусу, низкого качества самого материала, отсутствия должного контроля, плохой конструкции упаковки и транспортной тары, не обеспечивающих сохранность фильтра при транспортировании.

Примером технологического отказа электронных схем является нарушение паяных соединений из-за несоблюдения режима пайки. Проблема решается за счет применения автоматического оборудования, исключая отклонение от параметров пайки.

Примеров можно приводить множество. Каждый из них отражает свою специфику и требует аналитической работы специалистов.

Контроль параметров

Отказы бывают явными и скрытыми. Задачей системы контроля является обнаружение скрытого отказа. Своевременное восстановление оборудования позволяет устранить причину отказа до наступления явного отказа.

Для критических параметров принято задавать уровни предупреждения и действия.

В технической документации устанавливаются предельные значения параметров, выходить за которые нельзя. В пределах допустимых значений изменения параметров следует установить **уровни предупреждения**, которые позволяют на ранних этапах получать информацию о тенденциях изменения, и **уровни действия**, при достижении которых следует установить причину изменения параметра и принять меры к недопущению его выхода за допустимые пределы (рис. П3.2).

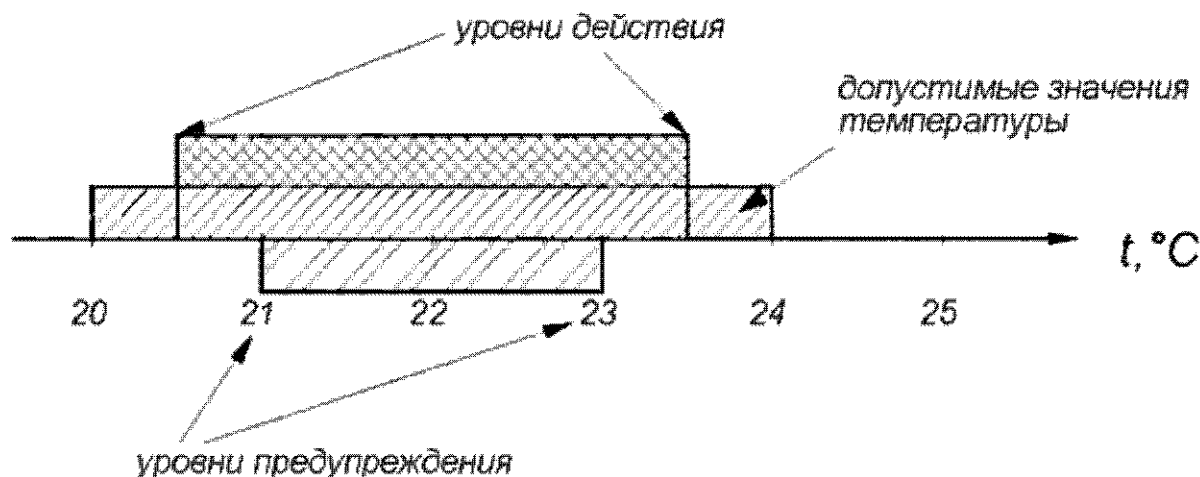


Рис. П3.2. Уровни предупреждения и действия при контроле температуры в помещении

Например, если температура в рабочей зоне по требованиям технологии и санитарных норм должна находиться в пределах 20–24°C, то полезно установить уровни предупреждения для значений 21 и 23°C, а действия — для 20,5 и 23,5°C. То же относится к перепадам давления, концентрации частиц в воздухе, содержанию общего органического углерода в воде пр.

Это позволяет **прогнозировать** отказы и не допускать их появления.

Резервирование

Эффективным методом повышения безотказности является резервирование при условии быстрого обнаружения первого отказа и его устранения до появления второго. В данном случае первый отказ будет скрытым. Если его своевременно не устранить, то отказ резервного элемента приведет к явному отказу системы.

Системы с резервированием, но без контроля исправности, быстро теряют свою безотказность с течением времени и применяются в случаях кратковременной работы объекта, например, в ракетах. При длительной эксплуатации нужен контроль исправности основного и резервного элементов, оперативный ремонт или замена отказавшего элемента.

Примеры

Современные кондиционеры имеют высокую надежность. Тем не менее, в ответственных случаях рекомендуется предусматривать резервирование электродвигателей. В случае отказа одного из двигателей работает другой, но время восстановления первого двигателя должно быть кратким (часы, в крайнем случае, несколько суток). Для этого предусматриваются система контроля исправности, наличие запасных частей, организуется аварийное восстановление собственным персоналом или сторонней фирмой. Форма организации восстановления зависит от числа кондиционеров и тяжести последствий в случае их отказа.

Вторым примером служит резервирование электропитания, для чего могут предусматриваться дизель-генератор и другие независимые источники.

Долговечность

Оборудование с течением времени стареет, причем старение может быть физическим и моральным.

Техника занимается проблемами *физического* старения. Причинами его является изменение химических и физических свойств материалов с течением времени, влияние окружающей среды и технологического процесса, трение, износ и пр.

Долговечность оценивается сроком службы оборудования (в единицах времени или наработки) до достижения им предельного состояния, после чего дальнейшая эксплуатация нецелесообразна или опасна.

На рис. П3.3 показана кривая жизни любой системы (технической или биологической). Эта кривая иллюстрирует изменение интенсивности отказов λ (час^{-1}) с течением времени.

Первый этап жизни характеризуется уменьшением интенсивности отказов. Его принято называть периодом приработки оборудования, когда выявляются элементы с дефектами изготовления, конструкции, монтажа, предрасположенные к отказам. Во многих областях техники изготовленное оборудование специально проходит период приработки или «тренировку» на заводе-изготовителе или в процессе пуско-наладочных испытаний. Это позволяет пройти период приработки до начала эксплуатации оборудования.

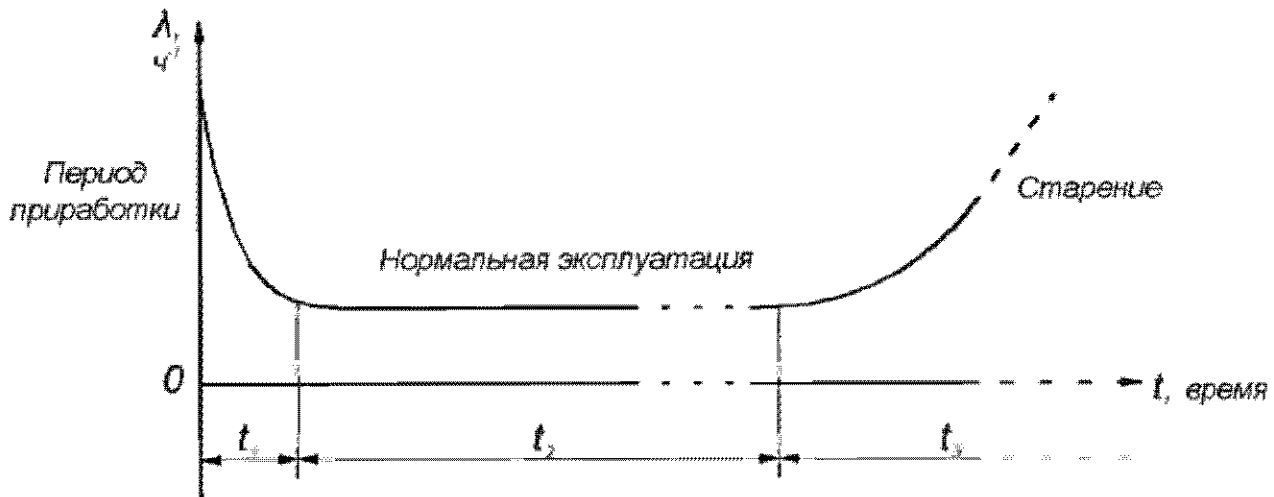


Рис. ПЗ.3. Кривая жизни элементов и систем

На втором этапе жизни интенсивность отказов постоянна или незначительно увеличивается с течением срока эксплуатации оборудования. Это характерно для сложных систем с большим количеством элементов при правильно организованном техническом обслуживании.

На третьем этапе проявляются процессы физического старения, которые ведут к увеличению интенсивности отказов. Оборудование, перешедшее в третий этап, должно сниматься с эксплуатации, поскольку его дальнейшая эксплуатация требует постоянного увеличения затрат на техническое обслуживание и ремонт.

Бывает, что старение системы обусловлено старением ее самого слабого элемента. Тогда замена этого элемента на новый позволяет продлить второй этап кривой жизни и увеличивает срок службы всей системы.

Особым видом старения является *моральное* старение, когда технически исправная и работоспособная система не удовлетворяет возросшим требованиям.

Примеры

Новый стерилизатор без встроенных датчиков и системы контроля температуры не пригоден к эксплуатации в производстве лекарственных средств, т. к. не соответствует требованиям GMP. То же относится к сухожаровому стерилизатору без HEPA фильтров.

Работоспособный таблетпресс без системы контроля таблеток на металлические включения не соответствует ГОСТ Р 52896—2007 «Производство лекарственных средств. Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм. Общие требования», правилам GMP и должен быть снят с эксплуатации.

Таких примеров множество. Они все показывают, что новое оборудование может не соответствовать возросшим требованиям, морально устарело и не допускается к использованию в странах, где действуют правила GMP.

Тем, что нормативная база России отстала, пользуются недобросовестные зарубежные поставщики и отечественные заказчики, снабжая страну морально устаревшей, невостребованной на западе техникой по высоким ценам.

Ремонтпригодность

Исключить отказ при длительной эксплуатации оборудования удается не всегда. Оборудование – это сложная система, состоящая из множества элементов с разной надежностью. В идеальной с точки зрения надежности системе все элементы имеют одинаковую наработку на отказ, зная которую можно с некоторым запасом времени, заранее, заменить оборудование на новое. Но реальность отличается от идеальной схемы, и наработка на отказ различных элементов системы может различаться. С течением времени возрастает вероятность постепенных отказов, вызванных разрегулировкой параметров, износом и пр.

Для предупреждения отказов организуется техническое обслуживание с периодичностью, существенно меньшей наработки на отказ.

Показателем ремонтпригодности является среднее время восстановления T_B :

$$T_B = t_0 + t_{изв} + t_{сл} + t_{п} + t_y,$$

где

t_0 – время обнаружения отказа после его возникновения;

$t_{изв}$ – время извещения ремонтного персонала об отказе;

$t_{сл}$ – время следования персонала к месту отказа;

$t_{п}$ – время поиска причины отказа;

t_y – время устранения отказа.

Сокращение времени восстановления достигается техническими и организационными мерами.

Технические меры

К техническим мерам относятся:

- методы контроля, позволяющие сократить время обнаружения отказа;

- средства диагностики, сокращающие время поиска причины отказа;

- конструктивные решения, обеспечивающие удобство замены отказавших элементов.

Отказ может быть обнаружен во время его возникновения, при проведении технического обслуживания или при работе оборудования, когда он приведет к видимым последствиям. Лучший вариант – заблаговременное обнаружение тенденций изменения параметров, ведущих к отказу, за счет контроля параметров (непрерывного или периодического) и установления уровней предупреждения и тревоги.

Для сокращения времени поиска причины и локализации отказа применяют методы диагностики. Они эффективны для сложных систем, логических схем и систем программирования. Во многих случаях причина отказа неочевидна, требуется время и высокая квалификация персонала для поиска ее причины. Системы диагностики резко снижают время восстановления и требования к квалификации персонала.

Организационные меры

К этим мерам относятся:

- сменное дежурство персонала (когда оно оправданно);
- система оперативного извещения персонала путем организации диспетчерского пункта на предприятии или автоматизированного оповещения на мобильный или домашний телефоны, на обслуживаемую фирму и пр.;
- достаточный ЗИП (запасные части, инструменты, принадлежности и материалы);
- наличие инструментов и приборов для проведения ремонта, которые всегда должны находиться в установленном месте;
- инструкции (контрольные листы) по поиску причин отказов в виде таблиц, схем и пр.;
- квалификация персонала.

Важным условием надежной работы оборудования является *взаимное соответствие* всех параметров производственной системы. Исходные и упаковочные материалы, вода, пар, сжатый воздух и пр. должны соответствовать требованиям процесса и оборудования. Распространенным примером является бой (разрушение) флаконов на линии наполнения из-за несоответствия размеров и формы флаконов и их нестабильности, несовместимых с характеристиками линии наполнения.

Надежность — комплексное свойство, которое зависит не только от оборудования, но и от всей системы, в составе которой оно работает.

Приложение 4

Системы качества и ИСО 9000

1 Системы качества в СССР

После войны, в период бурного развития промышленности, освоения новой техники и технологии, в СССР были разработаны и нашли широкое применение системы обеспечения качества продукции. Эти системы были конкретными, деловыми и давали результат — выпуск изделий с высокой надежностью и безопасностью.

1.1 Система бездефектного изготовления продукции

В 1955 г. на Саратовском авиационном заводе была введена система бездефектного изготовления продукции (БИП).

Цель — обеспечить сдачу продукции с первого предъявления.

До этого персонал участков и цехов отвечал только за *количество* выпущенной продукции, а ответственность за *качество* была возложена на отдел технического контроля (ОТК). Участки и цеха передавали смежникам детали с недоделками. Устраняли эти дефекты другие люди. Продукция предъявлялась в ОТК несколько раз.

Стимулирование было организовано, в основном, по количественным показателям, по объему выпуска продукции.

При такой организации исполнитель не отвечал за качество. Никто не проводил анализ причин дефектов, вся работа была направлена на устранение отклонений, а не на недопущение их.

Такое положение было абсолютно неприемлемым. Производство, которое построено на исправлении ошибок, а не на исключении их причин за счет технологии и организации, не может выпускать надежную и безопасную продукцию.

Для исправления положения была разработана система бездефектного изготовления продукции.

Эта система проста и состоит в следующем:

- *ответственность* за качество продукции несет *исполнитель*;
- строгое соблюдение *технологической дисциплины* является обязательным условием работы;
- *полный контроль* изделия выполняется в цехе, *до его предъявления* в ОТК;
- основное внимание службы качества переориентировано с выявления и регистрации дефектов на *поиск причин и разработку мероприятий* по исключению дефектов;
- приказом директора завода утверждена инструкция, *запрещающая* исполнителю передавать в ОТК узлы и детали с *отклонениями от документации*;

- введен порядок рассмотрения *рекламаций лично директором* завода, после чего издается приказ с планом организационно-технических мероприятий, устраняющих причину дефекта;
- введена система *стимулирования* за бездефектный труд;
- введена жесткая *ответственность* за второе и третье предъявление;
- введена система *количественной* оценки *качества* труда.

Введение системы БИП было трудным шагом. На первом этапе она привела к снижению количественных показателей, но потом производство приобрело принципиально новый характер: от отбраковки негодной продукции был совершен переход к предъявлению в ОТК только тех изделий, которые не имеют отклонений от документации.

Была реализована основанная идея хорошего производства (т. е. «GMP»): нельзя добиться высокого качества за счет разбраковки серий готовой продукции, нужно так построить технологию и организацию производства, чтобы выпуск продукции с отклонениями был исключен.

1.2 Система бездефектного труда

Аналогичная система, получившая название *Система бездефектного труда – СБТ*, была разработана в 50-х годах на предприятиях Львовской области. Она ввела количественную оценку качества труда по следующей схеме.

Бездефектная работа принималась за 100%. Для возможных дефектов были установлены проценты (коэффициенты) снижения. К дефектам относились ошибки в документации, невыполнение в срок поручений руководства, нарушение технологии, сообщение искаженной информации. Шкала процентов снижения доводилась до каждого исполнителя.

Эта система распространялась не только на производство, но и на все службы предприятия.

1.3 Система КАНАРСПИ

КАНАРСПИ – качество, надежность, ресурс с первых изделий.

Область действия этой системы: разработка, технологическая подготовка производства, постановка продукции на производство, контроль за качеством в серийном производстве.

На предприятиях были созданы службы надежности, которые занимались сбором информации о качестве продукции, ее анализом и обобщением. Далее совместно с конструкторскими и технологическими службами разрабатывались организационно-технологические мероприятия по повышению качества.

Результат – резкое сокращение сроков постановки продукции на производство при строгом обеспечении ее качества.

Как видим, системы качества были наглядны, их полезность была очевидной.

2 Подробнее об ИСО 9000

Система ИСО 9000 начала внедряться в производства лекарственных средств в 90-е годы. Сразу же выявилась любопытная картина.

Отдельные производители лекарственных средств начали внедрять систему ИСО 9000 и даже получили сертификат на соответствие ИСО 9000. Вскоре выяснилось, что некоторые обладатели этого сертификата являются лидерами по количеству отозванных с рынка серий продукции, т. е. выпускают продукцию неприемлемого качества.

Мы изучили это явление с разных сторон и поняли, что оно имеет общие корни для любой отрасли. В нашу страну поступает множество изделий с сертификатами ИСО из разных частей света. И эти изделия порой имеют низкое качество. Приборы могут отказывать из-за холодной пайки микросхем, материалы не соответствовать спецификации, вся поставка может быть некомплектной, не соответствовать заказу и т. д.

В чем причина?

ИСО 9000 дает описание только системы «менеджмента качества». Эта система согласно ИСО 9000 включает в себя документацию, ответственность, анализ, управление ресурсами (людскими, инфраструктурой, технологическими средами — процессам уделено примерно 10 общих слов), жизненному циклу и пр. Все это приведено в очень общей форме на некоем искусственном языке, не имеющем реального смысла, с которого нужно переводить на нормальный язык.

Отличный анализ ситуации дал Кит Сэдгроув (*Kit Sadgrove*). Он перевел ИСО 9000 с искусственного английского языка на нормальный английский. В результате получился очень простой тривиальный текст, содержащий хорошо известные и потому ненужные рекомендации.

Но самое плохое заключается в том, что ИСО 9000 не акцентирует внимание на таких ключевых элементах обеспечения качества как *подготовка производства, хорошие материалы, хорошее оборудование, показатели назначения* и высокая *исполнительская дисциплина*. Без этого «менеджмент», документация, анализ и пр. — пустые слова.

Правила GMP — специализированный, подробный и комплексный документ, который устанавливает требования к производству лекарственных средств с учетом их специфики. ГОСТ Р 52537 детализирует требования правил GMP к системе обеспечения качества при производстве.

Не случайно против принятия ГОСТ Р 52537—2006 выступили двое сторонников ИСО 9000: одно из объединений, в состав которого вошли в основном технологически отсталые предприятия, но претендующее на новое слово в деле обеспечения качества, и уже закрытое старейшее фармацевтическое предприятие страны.

В корне вопроса лежит неприятная для некоторых правда: **предприятие может соответствовать ИСО 9000, но не соответствовать GMP**. А эта ситуация в переводе на юридический язык означает введение в заблуждение потребителя, попадающего под действие закона.

Многие доверяют этикетке «ИСО 9000». Мы все видели этикетку «сертифицировано по ИСО 9000» на разных продуктах, но почти никто не обратил внимания на сделанное мелким шрифтом примечание «Система менеджмента качества». Иногда такое примечание отсутствует совсем. Люди

думают, что понятия «соответствует ИСО 9000» и «хороший продукт» эквивалентны. Но это не так!

Мы покупаем в аптеке не систему менеджмента качества, а лекарственное средство.

Производитель должен доказать, что оно выпускается так, как нужно, по всему комплексу требований, а не по туманным и усеченным представлениям из области «менеджмента».

В нынешнем изложении ИСО 9000 — некая колдовская книга, смысл которой доступен только для избранных. Большинство практиков текст не читают ввиду его запутанности и предпочитают обращаться за помощью к специализированным фирмам. Часто «внедрение ИСО 9000» сводится к заказу объемистого тома, которым никто не пользуется и назначение которого — стоять на полке и быть представленным разного рода комиссиям. Это дает возможность кормиться армии консультантов и сертифицированных с нулевой пользой для дела.

На самом деле смысл стандарта ИСО 9000 прост, но изложен путано и плохо, благодаря чему вокруг него создан мистический ореол.

Пора понять, что ИСО 9000 — это всего лишь простой набор общеизвестных правил по нормальной организации производства, который давным-давно был внедрен на многих наших предприятиях (полностью или частично) и направлен на элементарное упорядочивание работы.

Да, это не всем приятно читать и слышать. Гораздо легче отчитаться о внедрении «системы менеджмента качества», чем кропотливо и осознанно строить работу по обеспечению качества, выполняя ее по существу, без фразеологии и украшательства.

3 ИСО 9000: Мифы и реальность

Вокруг ИСО 9000 создано несколько мифов:

Миф 1: *«Если продукция имеет сертификат ИСО 9000, то она — хорошая».*

На самом деле это не так. Соответствие ИСО 9000 означает, что на предприятии есть документированная система «менеджмента качества», которая обеспечивает производство продукции в соответствии с установленными требованиями. А что, если эти требования устарели или просто плохи? Если производитель имеет совершенную документированную систему, но плохое оборудование, низкую исполнительскую дисциплину и работает с плохим сырьем? — Тогда производство по ИСО 9000 будет надежно поставлять потребителям устаревшие или плохие изделия. Орган по сертификации на соответствие ИСО 9000 не заметит этих фундаментальных недостатков, и производитель получит сертификат.

Мораль всего этого очевидна: потребителю нужно свидетельство о том, что изделие соответствует заданным требованиям, показателям назначения, т. е. стандартам, техническим условиям, требованиям заказчика и современному уровню развития. Эти требования не указываются в стандартах по обеспечению качества. А заниматься «управлением качеством» без этого бессмысленно.

Миф 2: *«Система обеспечения качества сложна. Само предприятие не может ее создать. Нужно приглашать «знающих» людей, которые напишут нужные документы».*

Это тоже не так. Только сам производитель может создать действительно работающую и полезную систему обеспечения качества для самого себя, обращаясь, если требуется, за советом к специалистам.

Миф 3: *«Система обеспечения качества требует больших гор бумаги, включая объемное Руководство по качеству».*

Это неверно. Горы бумаги не читает никто.

Система обеспечения качества имеет несколько уровней. Верхнему уровню соответствует «Руководство по качеству» (лучше — «Информация о предприятии»). Этот документ должен быть кратким, лучше не более 20-30 стр., содержать ясную информацию, без деталей и повторов, и ссылки на документы других уровней.

Остальные уровни следует ориентировать на пользователей этими документами, они должны содержать только необходимую и конкретную информацию.

Миф 4: *«ИСО 9000 — достижение прогресса. Это сложный стандарт, в котором нужно долго разбираться и осваивать его»*

На самом деле ИСО 9000 — набор простых и давно известных положений, но написанных путано и плохо. Плохой перевод еще более усугубил дело.

ИСО 9000 — это хорошо раскрученный коммерческий проект с мощной рекламной поддержкой. Он стал предметом особого бизнеса и к качеству никакого отношения не имеет. Он спекулирует на стремлении к качеству, но подменяет основные понятия.

ИСО 9000 — детский примитивный текст. Он для того и написан запутанным и тарабарским языком, чтобы создать иллюзию того, чего в нем нет.

Все это служит только интересам лиц, избравших это поприще для своего бизнеса. У них есть время для заседаний в комитетах и рабочих группах. Они искусственно и упорно насаждают обществу свое мнение. Они держатся на том, что потребителям с одной стороны хочется иметь документ, подтверждающий качество продукции, а производителям, уже получившим сертификат ИСО 9000, выгодно использовать эту этикетку, пусть и сомнительного свойства.

Нужно развеять мистический ореол вокруг ИСО 9000 и понять, что это всего лишь простой набор общеизвестных правил по нормальной организации производства, который направлен на элементарное упорядочивание работы. Он давным-давно и в большем объеме был внедрен на многих наших предприятиях.

4 Перлы и смысл ИСО 9000

Рассмотрим в качестве примера некоторые положения стандарта ИСО 9000. Подробно писать об этом не стоит, поскольку весь стандарт — это один большой «перл» бессмысленности (перл — «*pearl*» в переводе с английского означает «жемчужина»).

ГОСТ Р ИСО 9001–2008	Нормальный русский язык
Менеджмент качества	Обеспечение качества
4.2.3 Управление документацией Документы системы менеджмента качества должны быть управляемыми. Записи, представляющие собой специальный вид документов, должны быть управляемыми согласно требованиям 4.2.4.	Следует определить порядок обращения документов (разработки, согласования, утверждения, внесения изменений и отмены). Требования к отчетным документам даны в 4.2.4.
4.2.4 Управление записями Записи, установленные для представления свидетельств соответствия требованиям и результативного функционирования системы менеджмента качества, должны находиться под управлением.	Ведение отчетных документов Следует оформлять отчетные документы (протоколы, акты, отчеты, карты, фиксирующие показания приборов, диаграммы самопишущих устройств и пр.), подтверждающие соответствие заданным требованиям и фактическую работу производства. Следует ввести порядок ведения, хранения и распространения отчетной документации.
6.2 Человеческие ресурсы 6.2.2 Компетентность, подготовка и осведомленность	Персонал Образование, специальная подготовка и опыт работы
7.1 ... организация должна установить: с) <u>необходимую деятельность по верификации и валидации</u> , мониторингу, контролю и испытаниям конкретной продукции	Следует определить методы контроля качества производства и продукции и, при необходимости разработать программы и методики испытаний (аттестации)
7.3 Проектирование и разработка 7.3.2 Входные данные проектирования и разработки	Разработка проектной и конструкторской документации Исходные данные (задание) для проектирования. Техническое задание на разработку продукции.
7.3.3 Выходные данные проектирования и разработки Выходные данные проектирования и разработки должны быть представлены в форме, позволяющей провести верификацию относительно входных требований	Проектная или конструкторская документация должна быть представлена в объеме и форме, позволяющих провести экспертизу (аттестацию) принятых решений на соответствие заданию на проектирование (техническому заданию)
7.3.5 Верификация проекта и разработки Верификация должна осуществляться в соответствии с запланированными мероприятиями (7.3.1) с целью удостовериться, что выходные данные проектирования и разработки соответствуют входным требованиям. Записи результатов верификации и всех необходимых действий должны поддерживаться в рабочем состоянии (4.2.4).	Экспертиза (аттестация) проектной и конструкторской документации С целью подтверждения соответствия проекта исходным данным (заданию на проектирование и пр.) следует проводить экспертизу проекта в установленном порядке и объеме. Целесообразно проводить аттестацию проекта на соответствие показателям назначения и эффективности. Аттестация (экспертиза) конструкторской документации проводится в порядке, предусмотренном для постановки продукции на производство, проведения испытаний или выпуска единичных образцов.

Не так давно вышел ГОСТ Р ИСО 9004–2010 «Менеджмент для достижения устойчивого успеха организации. Подход на основе менеджмента качества». Это сборник бессмысленности из «вовлечения работников» во что-нибудь, «бенчмаркинга» и прочей бестолковщины, ознакомление с которой наводит на мысль: авторам этого текста нужна помощь, они должны пройти хороший курс трудотерапии.

Что нового нашли разработчики «менеджмента качества» в «процессном подходе»?

Разве бывает другой подход для достижения цели?

Он известен испокон веков. Адам и Ева положили начало «процессному подходу» в извечном деле – производстве детей, без помощи маркетологов и менеджмейкеров.

С тех пор любое предприятие: хлебопекарня, виноделие, судостроение (исключительно сложная деятельность, о которой имиджмейкеры не знают и малой толики) и т. д. ведется по процессному или системному подходу.

Сами термины «процессный подход», «системный подход» – не что иное как питательная среда для лиц, эксплуатирующих извечную боязнь человека показаться некомпетентным.

А бояться не надо.

Паразиты были и есть везде. Но мы с ними боремся в плане санитарном. Почему же мы не боремся в плане организации производства? Здесь паразиты не менее опасны. Они отвлекают производственников от главной задачи. Заставляют расплывать силы на химеру, а не слишком щепетильным производителям указывают дорогу, как подменить работу по существу фикцией.

Подводя итог рассмотрению перлов ИСО 9000, приходим к выводу, что этот стандарт – результат непрофессиональной попытки описать систему производства с помощью «кибернетических» терминов.

Реализация затеи формализовать работу по обеспечению качества в виде ИСО 9000 оказалась неудачной.

Приложение 5

Методы анализа рисков

В данном приложении приводятся несколько методов анализа рисков.

П.5.1 FMEA

Анализ вида и последствий отказа – АВПО (*Failure Mode and Effects Analysis – FMEA*) требует составления перечня всех элементов технической системы и указания возможных причин отказов каждого элемента. В производстве лекарственных средств действуют разные технические системы: подготовки воды, чистых помещений, вентиляции и кондиционирования, сжатого воздуха, контроля качества, технологическое оборудование и т.д. Каждая из этих систем имеет десятки и сотни элементов. Отказ каждого из элементов может вызываться десятками причин.

Комментарий автора

Реальные производства серийной продукции (лекарственных средств и других) строятся на использовании апробированных технических решений. Они – не испытательный полигон для новых разработок и не конструкторские организации. Им не нужен всеобъемлющий анализ. Такой анализ, если его и проводить, очень грешит субъективизмом и зависит от личных качества исполнителей. Возлагать его на пользователей – ненужная и опасная затея.

Приобретенный пользователем предмет, будь то стерилизатор или утюг, должен работать. Задача пользователя – правильно его эксплуатировать.

П.5.2 FMECA

Анализ вида, последствий и критичности отказа – АВПКО (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA*).

Метод является дальнейшим развитием FMEA (АВПО) и состоит в добавлении учета степени опасности отказа по разным категориям:

- отказ, потенциально приводящий к жертвам;
- отказ, потенциально приводящий невыполнению основной задачи;
- отказ, приводящий к задержкам, сбою или потере работоспособности;
- отказ, приводящий к дополнительному незапланированному обслуживанию.

Далее вычисляются коэффициенты критичности, добавляется теория и в конце концов появляются выводы, к которым грамотный эксперт может прийти без искусственных построений.

Этот метод рекомендован для оценки опасностей техногенных систем и выделяет четыре группы объектов: персонал, население, окружающая природная среда, материальные объекты.

Комментарий автора

Абсурдность этого метода для производства лекарственных средств показана в главе 15, п.15.6. Не будем обсуждать его эффективность для оценки опасностей макросистем, включающих окружающую природу и населенные пункты.

Ясно одно, что производство – не сфера применения этого метода.

П.5.3 HAZOP

Метод анализа опасности и работоспособности – АОР (*Hazard and Operability Study – HAZOP*).

Работа метода состоит в следующем:

- проводится анализ каждого элемента технологической цепи (линии, всего оборудования) по проектной и конструкторской документации;
- формулируются возможные отклонения параметров процесса от заданных значений;
- применяется набор ключевых слов (Не, Нет, Больше, Меньше, Быстрее чем, Позже чем, Наоборот, Также как, Чем другие, Часть из, Ни одна из, Больше чем, Меньше чем, и пр.) к каждому элементу для описания его значимости и развития динамики опасности;
- анализируются последствия отклонений и делается вывод о степени их опасности

Примеры ключевых слов:

Ключевое слово	Значение	Пример
Не, Нет	Функция не выполняется	При включении питания лампочка НЕ горит
Больше, Выше	Значение параметра превышает норму	Концентрация частиц в воздухе ВЫШЕ предельно допустимой
Меньше Ниже	Значение параметра меньше нормы	Давление в камере стерилизатора НИЖЕ требуемого
Быстрее чем	Единица оборудования работает быстрее нормы	Лента конвейера движется БЫСТРЕЕ, чем положено
Позже чем	Что-либо происходит с задержкой	Материал поступил ПОЗЖЕ, ЧЕМ указано в договоре
Наоборот	Что-либо идет в противоположность заданному	Перепутаны провода и карусель вращается НАОБОРОТ

Ключевых слов может быть сколь угодно много и может таблица продолжаться вниз до тех пор, пока не будет исчерпана фантазия.

Говорится, что все это направляет и стимулирует процесс творческого мышления на выявление отклонений и позволяет проследить порядок развития (динамику) опасности.

Комментарий автора

Этот метод — усложненная попытка формализации давно и всеми выполняющегося процесса создания надежных и безопасных систем. Сама процедура применения по очереди доброй дюжины ключевых слов к каждому элементу сложной системы исключительно громоздка и приводит к тому, что из-за множества ненужных элементов не видно системы.

Пытаться во всем этом *найти смысл бесполезно* в виду *отсутствия такового*.

П.5.4 Анализ дерева отказов

Метод анализа дерева отказов (Fault tree Analysis — FTA) является, согласно описанию, дедуктивным методом. Который позволяет найти причину или комбинацию причин какого-либо события.

Отличается от обычного анализа тем, что применяет логические символы:

Символ	Объяснение
	И — событие на выходе происходит, если произойдут все события
	ИЛИ — событие на выходе происходит, если произойдет хотя бы одно событие на входе
	СОЧЕТАНИЕ — событие на выходе произойдет, если произойдут n событий на входе
	ИСКЛЮЧИТЕЛЬНОЕ ИЛИ — Событие на выходе произойдет только в том случае, когда на точно произойдет точно одно событие
	ПРИОРИТЕТНОЕ И — Событие на выходе произойдет только в том случае. Когда события на входе произойдут в определенной последовательности
	УСЛОВИЕ — Событие на выходе произойдет, если произойдет одно событие на входе при соблюдении условия, которое обозначается символом справа от логического символа

Далее строится дерево, ветви которого связаны логическими символами, что, по мнению разработчиков метода облегчает поиск причины отказа.

Комментарий автора

Автор много лет занимался теорией и практикой надежности, в том числе анализа отказов. Не было ни одного случая, чтобы этот метод оказался полезным. Наоборот, он уводит в сторону от анализа работы системы, подменяя его игрой в символы.

П.5.5 Рекомендации ВОЗ – метод НАССР (САРК)

Отчет ВОЗ № 37, 2003 г., содержит приложение 7 «Применение системы анализа рисков в критических контрольных точках при производстве лекарственных средств – САРК» – «*Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (НАССР) methodology to pharmaceuticals*» [2].

Это руководство более содержательное, чем приложение 20.

Система САРК основана на семи принципах:

1. Выполнить анализ рисков.

Рекомендуется сделать это в два этапа.

На первом этапе рассмотреть материалы, процессы, оборудование, порядок хранения и реализации продукции и учесть ее назначение. Для каждого из этих элементов следует указать потенциальный риск (биологический, химический или физический) и учесть, по возможности, следующее:

- характер вероятной опасности и серьезность ее для здоровья;
- качественную и/или количественную оценку риска;
- выживание и размножение микроорганизмов;
- наличие в продукции токсичных веществ и химических соединений или загрязнений физической природы;
- условия, способствующие развитию перечисленных факторов.

На втором этапе следует выполнить оценку возможных рисков, т. е. их серьезность и вероятность их появления. Затем группа САРК должна определить, какие потенциальные риски должны быть включены в программу САРК и какие меры могут быть применены к каждому риску.

При оценке возможных рисков следует рассмотреть:

- материалы и активные ингредиенты;
- физические характеристики и состав продукта;
- технологические операции;
- допустимые пределы микробного загрязнения (при необходимости);
- помещения;
- оборудование;
- упаковку;
- методы обработки и средства гигиены;
- персонал;
- риск взрыва;
- перепутывание.

2. Определить критические контрольные точки.

Для облегчения поиска критических контрольных точек может использоваться дерево решений. Порядок его использования зависит от процесса, например, производство, упаковка, переработка, хранение, реализация.

Если обнаружен риск для безопасности на какой-либо стадии и меры контроля не предусмотрены, то следует модернизировать продукт или процесс на данной стадии (или на ранней, или на поздней стадии), чтобы обеспечить необходимый контроль. Следует оценить наличие критических точек, которые не указаны в нормативных документах.

3. Установить допустимые пределы для критических параметров.

Для каждой критической контрольной точки следует задать предельные значения параметров и по возможности их проверять. К таким параметрам могут относиться температура, время, влажность, pH и другие данные.

4. Организовать систему контроля критических параметров.

Контроль должен проводить производственный персонал, персонал, занимающийся техническим обслуживанием оборудования, и, при необходимости, работники службы контроля качества. Эти лица должны пройти обучение методам контроля.

Если непрерывный контроль невозможен, то следует организовать надежный контроль с обоснованной периодичностью, основанный на результатах статистического анализа или отборов проб. Все протоколы и другие относящиеся к проведению контроля документы должны быть подписаны (с указанием даты) лицом, выполняющим контроль, и соответствующим руководителем.

5. Определить корректирующие действия, которые следует предпринять при отклонении параметров от допустимого предела. Для каждой контрольной точки следует разработать инструкцию по устранению отклонений параметров. Действия по устранению отклонений (минимальный перечень):

- а) найти и устранить причину отклонения;
- б) установить места нахождения продукции, выпущенной с отклонениями от требований;
- с) оформить выполнение действий.

САРК должна включать в себя инструкции по устранению отклонений, порядок оформления документации. Контроль за правильностью выполнения этой работы должен быть возложен на лиц, хорошо знающих процесс, оборудование и САРК.

6. Разработать методику проверки того, что метод САРК дает эффект.

7. Организовать ведение документации по САРК.

Важным условием эффективности САРК является аккуратное ведение документации и протоколов в объеме, зависящем от вида и масштаба работы.

Комментарий автора

Тот же результат достигается применением таблиц или проведением анализа в любой другой форме, обеспечивающей полноту охвата проблемы. Главное, анализ должен проводить специалист, знающий оборудование. Ему ключевые слова не нужны.

Джоном Шарпом подчеркнута главная мысль: не нужно использовать более сложный метод там, где того же результата можно достичь простым и очевидным путем (принцип Осрама).

Основным генератором ненужных методов являются некомпетентные лица, понимающие, что стать специалистом — долгий и трудный путь. А вот выдвинуться, заработать имя и средства на мыльном пузыре, который какое-то время будет всеми приниматься на веру, быстрее и легче.

Приложение 6

Перевод с английского языка

Порядок проведения инспекций и обмена информацией Европейское агентство по лекарственным средствам

**Compilation of Community Procedures on Inspections and
Exchange of Information. European Medicines Agency
5 July 2011 EMA/INS/GMP/459921/2010 Rev 13**

В книге приведены выдержки из данного документа. Полный текст на английском языке размещен на сайте www.ema.europa.eu

Цель документа – установить единые правила инспектирования для всех стран-членов ЕС, исходя из принципа взаимного признания результатов инспектирования.

Порядок проведения инспекций по GMP производств лекарственных средств или импортеров ЛС (*Procedures Related to GMP Inspections. Conduct of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers or Importers*)

1. Введение

Документ устанавливает единый порядок и периодичность проведения инспекций и требования к действиям по их результатам для производств лекарственных средств, лекарственных средств для клинических исследований и активных фармацевтических субстанций при проведении инспекций в странах-членах ЕС и странах-импортерах продукции в ЕС.

2. Общие положения по проведению инспекций

2.2 Задача инспектора – установить соответствие требованиям GMP и лицензии (*licensing provisions, marketing and manufacturing authorizations*).

2.4 Инспектор должен стремиться создать позитивную атмосферу во время проведения инспекции.

2.5 Инспектор должен понимать свою роль и влияние на принятие решения. Инспектору следует отвечать на вопросы, но не следует принимать на себя роль консультанта.

2.6 Функции инспектора не ограничиваются обнаружением недостатков или отклонений. Как правило, инспектирование должно включать в себя образовательные и мотивационные элементы.

2.9 В ходе инспектирования могут быть внесены помехи в нормальную работу предприятия. Поэтому инспектор должен выполнять свою работу аккуратно, в плановом порядке и не подвергать продукцию риску.

2.10 Инспектор при проведении инспекции имеет доступ к конфиденциальной информации, должен обращаться с ней с осторожностью и не разглашать ее.

2.11 Инспектор до проведения инспекции может консультироваться по специальным предметам с экспертами.

3. Планирование и подготовка к проведению инспекции

3.1 Надзорный орган должен планировать проведение инспекции заранее и разработать программу инспектирования.

3.2 До проведения инспекции инспектор должен ознакомиться с Информацией о предприятии.

3.3 Это ознакомление может включать в себя рассмотрение:

- Информации о предприятии (*Site Master File*);
- новых продуктов, производимых (импортируемых) предприятием;
- отчетов о ранее проведенных инспекциях;
- мероприятий, предпринятых предприятием по результатам предыдущих инспекций (если они были);
- лицензии на производство (*Manufacturing Authorization*), включая изменения;
- данных о любых изменениях лицензии на производство (*Manufacturing Authorization*);
- данных об отзывах продукции после последней инспекции;
- дефектов в продукции после последней инспекции;
- результатов анализов проб, выполненных контрольными лабораториями после последней инспекции;
- специальных стандартов или руководств, относящихся к инспектируемому производству;
- материалов лицензии на реализацию (*Marketing Authorization*), относящихся к продуктам, которые будут анализироваться во время инспекции;
- заявок на изменение лицензии на реализацию (*Marketing Authorization*), которые были удовлетворены или отклонены;
- информации, находящейся в базах данных надзорных органов (*EudraGMP*, писем-предупреждений FDA и др.);
- существенных изменений в оборудовании, процессах и ответственном персонале,

а также подготовку записки (памятки) для данной инспекции, чтобы не упустить важные вопросы, относящиеся к GMP.

Инспектору рекомендуется подготовить программу проведения инспекции, которая включала бы в себя:

- цели и рамки инспекции с учетом результатов предыдущих инспекций;
- имена лиц, непосредственно отвечающих за производство и контроль качества (обеспечение качества); в случае специальной

- проверки отдельных продуктов и/или процессов — имена лиц, непосредственно отвечающих за эти продукты/процессы;
- имена членов инспекторской группы с указанием их функций, если в инспекции принимают участие более одного инспектора;
 - время и место проведения инспекции;
 - наименование подразделений, которые станут предметом инспектирования;
 - ожидаемое время и продолжительность каждого существенного действия при инспектировании помещений, процессов и пр.;
 - наименование проб, которые следует отобрать (если нужно);
 - график заключительного заседания;
 - примерное время подготовки отчета о проведении инспекции.

4. Этапы проведения инспекции

4.1 Извещение о проведении инспекции: надзорный орган имеет право проводить инспектирование в любое время (в т. ч. во время работы смены). Может быть дано предварительное извещение о проведении инспекции. Благодаря предварительному извещению о времени проведения инспекции и ее продолжительности, цели инспекции заблаговременно доводятся до предприятия и легче организовать присутствие нужного персонала и обеспечить наличие документации.

4.2 Первое заседание: инспектор встречается с руководством предприятия и ответственным персоналом, представляет себя и участников инспекторской группы, обсуждается программа проведения инспекции.

Во время первого заседания инспектор:

- излагает цель и рамки проведения инспекции;
- знакомится с организационной структурой предприятия;
- указывает, какие документы могут потребоваться во время инспекции.

Первое заседание, как правило, не должно длиться более 30 мин, при этом предприятие должно:

- дать описание системы обеспечения качества (если потребуется);
- объяснить существенные изменения в помещениях, оборудовании и персонале после последней инспекции;
- объяснить, как были устранены недостатки, если эти данные не были переданы в надзорный орган ранее;
- назначить лиц, сопровождающих инспектора во время проведения инспекции;
- определить помещение для работы инспектора, если потребуется.

4.3 Инспектирование помещений.

Рекомендуется провести обход предприятия за короткое время, чтобы составить общее впечатление и увидеть основные изменения. Инспекторы могут следовать логической последовательности, начиная с приема материалов, затем следуя через склады материалов, производственные зоны, лаборатории контроля качества до складов готовой продукции, рассматривая их с точки зрения соответствия

требованиям GMP. После этого может быть проведен подробный осмотр помещений и оборудования на предмет правильности планировочных решений, конструкций и порядка эксплуатации, исходя из выполняемых операций. В некоторых случаях может оказаться полезным немедленное инспектирование после приезда на предприятие.

При беглом осмотре предприятия и рассмотрении документов следует учитывать факторы риска, чтобы отметить проблемы с продукцией, процессами или системами и обратить на них внимание при проведении инспекции и корректировке программы инспектирования. При обнаружении признаков высокого риска может потребоваться изменение программы инспектирования с целью проведения более глубокого анализа.

Иногда полезно сосредоточить внимание на одном подразделении, если с ним связаны особые проблемы или требования, например, производстве стерильной или нестерильной продукции. Следует рассмотреть технические системы, например, подготовки воды, пара, вентиляции и кондиционирования воздуха и других систем.

В ходе инспектирования инспектор должен всегда обсуждать сделанные им наблюдения с ответственным персоналом, руководителями и операторами, чтобы сформулировать обнаруженные факты, указать на требующие внимание предметы, оценить знания и компетентность этих лиц.

4.4 Рассмотрение документации.

Следует проверить систему документации (спецификации, промышленный регламент, технологические инструкции и инструкции по упаковке, инструкции и методики, протоколы, относящиеся к различным видам продукции, проведению контроля и реализации) путем проверки отдельных документов как при работе с ними, так и после включения их в протокол серии.

4.5 Общее инспектирование с целью оценки соответствия требованиям и условиям лицензии должно включать рассмотрение:

- соответствия GMP;
- соответствия требованиям лицензии на реализацию (*Marketing Authorization*);
- системы обеспечения качества;
- персонала;
- помещений и оборудования;
- документации;
- производства;
- контроля качества;
- работы по контрактам на производство и проведение анализов;
- самоинспекций.

5. Заключительное заседание

5.1 После завершения инспекции инспектор подводит итоги своим наблюдениям на заключительном заседании в присутствии технического руководства, ответственных лиц и руководства предприятия.

5.2 Заключительное заседание является важной частью инспекции. В ходе него обсуждаются обнаруженные отклонения и их значимость так, чтобы можно было установить сроки устранения.

5.3 Рекомендуются обсудить и согласовать с предприятием факты и объективные свидетельства, подтверждающие сделанные наблюдения. Предприятие может при желании вынести на обсуждение свои намерения по устранению замечаний.

5.4 По возможности на этом заседании следует доложить обо всех наблюдениях, чтобы предприятие могло начать действия по устранению недостатков как можно раньше.

5.5 В случае обнаружения существенных недостатков, влекущих за собой опасность серьезного риска для пациентов, инспектор должен предпринять немедленные действия.

6. Отчет инспектора

6.1 Отчет инспектора основывается на сделанных им наблюдениях во время инспекции.

6.2 Отчет инспектора должен содержать краткое описание предприятия и его деятельности, описание проведения инспекции, сделанных наблюдений и обнаруженных недостатков.

6.3 Отчет должен быть выполнен по установленной в ЕС форме.

6.4 Проект отчета должен быть направлен предприятию для получения комментариев так, чтобы окончательный текст отчета был готов в установленный срок, и сертификат соответствия GMP был выдан в течение 90 дней (в случае соответствия предприятия установленным требованиям).

Приложение 1

Проведение инспекции, относящейся к продукту

Порядок проведения инспекций.

Проверка выполнения требований к химическому составу и фармацевтическим свойствам выпускаемой продукции, содержащихся в заявке на выдачу лицензию

Инспектор должен проверить строгое соответствие фактических данных заявке на выдачу лицензии, оценив помещения, оборудование и документацию. В объем проверки входят:

- a) состав лекарственного средства;
- b) первичные упаковочные материалы;
- c) промышленный регламент;
- d) технологический процесс, включая внутрипроизводственный контроль;

- e) состав активных субстанций и данные о поставщиках;
- f) другие ингредиенты;
- g) другие упаковочные материалы;
- h) результаты контроля промежуточной продукции;
- i) результаты контроля готовой продукции;
- j) маркировка;
- k) другие данные, включая результаты контроля стабильности.

В дополнение к этому следует рассмотреть следующее:

Пробы

Следует отобрать пробы или образцы:

- a) активных субстанций (если есть материалы из разных источников, следует взять пробы от каждого);
- b) добавок (могут быть отобраны пробы нефармакопейных и необычных материалов);
- c) готовой продукции (проводится полный анализ с дублированием и проверкой национальных требований стран-членов ЕС);
- d) этикеток;
- e) картонной упаковки с напечатанными данными;
- f) листов-вкладышей или аналогичных документов.

Если образцы готовой продукции должны отбираться непосредственно с рынка, то производитель обязан предоставить пробы или образцы:

- a) активных субстанций и
- b) добавок по требованию надзорного органа (могут быть отобраны пробы нефармакопейных и необычных материалов);
- c) другие пробы или образцы по требованию инспектора.

Все пробы или образцы представляются для контроля/рассмотрения и, в зависимости от результатов, принимаются необходимые действия.

Копии документов

При необходимости могут быть взяты копии спецификаций на готовую продукцию, методики анализа проб, отобранных при проведении инспекции, и документации на серию продукции.

Рекламации

Рассматриваются рекламации (жалобы, претензии) на продукцию.

Изменения и дополнения

После получения лицензии на производство ее держатель может подавать заявку на внесение изменений и дополнений к первоначальной заявке для утверждения надзорным органом.

Если такие изменения или дополнения были утверждены надзорным органом, инспектор проверяет фактическое изменение документов, к которым они относятся.

Рассмотрение документации, относящейся к продукту

Работа выполняется в соответствии с действующим руководством. Следует рассмотреть документацию на несколько серий продукции.

Согласно п. 6.9 Части I правил GMP ЕС предприятию следует проводить анализ изменения тенденций по результатам аналитического контроля. Инспектор проводит оценку этого анализа, если он был выполнен.

Приложение 3**Проведение инспекций производителей активных субстанций**

Данное приложение является дополнением к основным правилам и должно использоваться совместно с ним.

Под производством активных субстанций понимается (статья 46 Директивы 2001/83/ЕС и статья 50 Директивы 2001/82/ЕС):

- полное или частичное производство или импорт активных субстанций, используемых в качестве исходных материалов и
- различные процессы разделения, упаковки или предъявления до введения в лекарственное средство, включая переупаковку или перемаркировку, например, выполняемые поставщиком исходных материалов.

В связи с этим инспекции проводятся на местах производства активных субстанций, а также на местах, где субстанции были получены (импортированы, переупакованы или перемаркированы).

Особое внимание следует уделить стерильным субстанциям, производимым как с финишной стерилизацией, так и в асептических условиях.

Рассмотрение документации

Как правило, проверяется документация на одну или несколько серий конкретного продукта, а также:

- должностные обязанности персонала и его обучение;
- инструкции;
- протоколы испытаний (аттестации);
- промышленные регламент, технологические инструкции и протоколы;
- инструкции по переработке и восстановлению растворителей;
- спецификации, методики отбора проб и анализа исходных материалов, компонентов, промежуточной и готовой продукции;
- результаты анализа контроля качества;
- документация на выпуск серий;
- документация, связанная с отзывами продукции.

Приложение 7

Перевод с английского языка

Лондон, 4 марта 2005
Doc. Ref. EMEA/INS/GMP/15331/2005

(НАИМЕНОВАНИЕ ИНСПЕКЦИИ ЕС, ВЫДАВШЕЙ СЕРТИФИКАТ)

Сертификат № ___/___/___

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСВИЯ GMP ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Часть I

Выдан по результатам инспекции в соответствии со статьей 115(5) Директивы 2001/83/ЕС или статьей 80(5) Директивы 2001/82/ЕС с учетом поправок или статьей 15 Директивы 2001/20/ЕС.*

или

Выдан в соответствии с Соглашением о взаимном признании между Европейским Союзом и [третьей страной – MRA Partner]*

Компетентный орган.....(страна-член ЕС) подтверждает следующее:

Производитель.....

Адрес производства

Была проведена инспекция в соответствии с национальной программой проведения инспекций и с учетом лицензии на производство №..... в соответствии со статьей 40 Директивы 2001/83/ЕС, статьей 44 Директивы 2001/82/ЕС, статьей 13 Директивы 2001/20/ЕС*, приведенных в следующих национальных законодательных актах:

*

или

Была проведена инспекция в соответствии с перечнем лицензий на реализацию, выданных производителям, находящимся за пределами Европейской Экономической Зоны, в соответствии со статьей 8(2)/33(2)/19(3)/44(3)* постановления (Regulation) ЕС 726/2004* или статьей 11(4) Директивы 2001/83/ЕС, статьей 80(4) Директивы 2011/82/ЕС, приведенных в следующих национальных законодательных актах:

*

и/или*

Производитель активной субстанции был проверен инспекцией в соответствии со статьей 11(1) Директивы 2001/83/ЕС, статьей 80(1) Директивы 2001/82/ЕС*, приведенных в следующих национальных законодательных актах:

*

или

Другое (требуется указать):.....*

*

Исходя из данных, полученных во время проведения инспекций данного производителя, последняя инспекция проведена/...../.....(дата), признано, что он соответствует требованиям *Good Manufacturing Practice* с учетом Соглашения о взаимном признании между Европейским Союзом и третьей страной [*MRA partner*], принципов и руководств по *Good Manufacturing Practice* согласно Директиве 2003/94/ЕС, Директиве 91/412/ЕС, Принципам GMP для активных субстанций*.

Настоящий сертификат отражает состояние производства на время проведения указанной выше инспекции и не является подтверждением статуса соответствия по истечении трех лет после проведения инспекции, по истечении этого периода следует обратиться в орган, выдавший сертификат.

Аутентичность настоящего сертификата может быть проверена в органе, его выдавшем.

Часть 2

Лекарственные средства для человека*
Лекарственные средства для животных*
Лекарственные средства для человека, предназначенные для клинических исследований* для стадий I, II, III клинических исследований*

I Производственные операции, требующие получения разрешения (предмет инспекции)	
- импорт, частичное производство, проведение контроля качества и/или выпуск серии, а также сертификацию серии, исключая производственные операции (следует указать в соответствующем разделе);	
- если предприятие предполагает выпускать продукцию, к которой предъявляются специальные требования, например, радиофармацевтические препараты или продукция, содержащая пенициллин, сульфаниламиды, цитотоксины, цефалоспорины, субстанции с гормональным действием или другие потенциально опасные субстанции, этот факт должен быть зафиксирован для каждого вида продукции и готовой формы.	
1.1	Стерильная продукция
	1.1.1 Продукция, производимая в асептических условиях (перечень лекарственных форм)
	1.1.2 Продукция, подлежащая финишной стерилизации (перечень лекарственных форм)
	1.1.3 Проведение контроля (испытания) или выпуск серии (перечень лекарственных форм)
1.2	Нестерильная продукция (перечень лекарственных форм)
	1.2.1 Проведение контроля (испытания) или выпуск серии (перечень лекарственных форм)
1.3	Биологические лекарственные средства (специфичные виды продукции, например, аллергены, антитела, вакцины, противовирусные вакцины, рекомбинантные ДНК и пр.)
	1.3.1 Препараты из крови
	1.3.2 Иммунные препараты
	1.3.3 Препараты для клеточной терапии

	1.3.4 Препараты для генной терапии 1.3.5 Биотехнологическая продукция 1.3.6 Материалы, извлекаемые из тканей человека или животных 1.3.7 Проведение контроля (испытания) или выпуск серии (перечень видов продукции/лекарственных форм)
1.4	Другая продукция или производственная деятельность (любая другая производственная деятельность/вид продукции, которые не указаны выше, например, стерилизация активных субстанций, производство биологически активных исходных материалов, медицинских газов, лекарственных средств из растительного сырья или гомеопатических препаратов, производство нерасфасованной (балк-) продукции или частичное производство и т. д.)
1.5	Упаковка (только)
	1.5.1 Первичная упаковка (перечень видов продукции/лекарственных средств) 1.5.2 Вторичная упаковка
1.6	Контроль качества (дополнительный перечень методов проведения анализов)
1.7	Маскирование (кодирование)

Производство активной субстанции. Наименования субстанций, являющихся предметом инспектирования*:

.....

.....

Ограничения или пояснения, относящиеся к области применения сертификата*:

.....

.....

.....

...../...../.....[дата]

Имя и подпись уполномоченного лица компетентного органа [страна]¹

.....
[имя, титул, наименование национального компетентного органа, номера телефона и факса]

(*): исключить ненужное

¹ Подпись, дату и контактную информацию следует указывать на каждой странице сертификата.

Приложение 8

Перевод с английского языка

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ ИНСПЕКЦИИ GMP Форма ЕС (GMP Inspection Report – Community Format)

Отчет №:																					
Предприятие(я), на котором проведена инспекция:	<i>Наименование и полный адрес предприятия</i>																				
Проверено:	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;"><i>Производство активных субстанций</i></td> <td style="width: 20%; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><i>Производство готовой продукции</i></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><i>Производство промежуточной или нерасфасованной (балк) продукции</i></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><i>Упаковка (только)</i></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><i>Импорт</i></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><i>Контроль в лаборатории</i></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><i>Контроль серии продукции и выпуск серии</i></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><i>Хранение и оптовая торговля (распределение)</i></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><i>Лабораторные средства для исследования</i></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><i>Прочее _____</i></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<i>Производство активных субстанций</i>	<input type="checkbox"/>	<i>Производство готовой продукции</i>	<input type="checkbox"/>	<i>Производство промежуточной или нерасфасованной (балк) продукции</i>	<input type="checkbox"/>	<i>Упаковка (только)</i>	<input type="checkbox"/>	<i>Импорт</i>	<input type="checkbox"/>	<i>Контроль в лаборатории</i>	<input type="checkbox"/>	<i>Контроль серии продукции и выпуск серии</i>	<input type="checkbox"/>	<i>Хранение и оптовая торговля (распределение)</i>	<input type="checkbox"/>	<i>Лабораторные средства для исследования</i>	<input type="checkbox"/>	<i>Прочее _____</i>	<input type="checkbox"/>
<i>Производство активных субстанций</i>	<input type="checkbox"/>																				
<i>Производство готовой продукции</i>	<input type="checkbox"/>																				
<i>Производство промежуточной или нерасфасованной (балк) продукции</i>	<input type="checkbox"/>																				
<i>Упаковка (только)</i>	<input type="checkbox"/>																				
<i>Импорт</i>	<input type="checkbox"/>																				
<i>Контроль в лаборатории</i>	<input type="checkbox"/>																				
<i>Контроль серии продукции и выпуск серии</i>	<input type="checkbox"/>																				
<i>Хранение и оптовая торговля (распределение)</i>	<input type="checkbox"/>																				
<i>Лабораторные средства для исследования</i>	<input type="checkbox"/>																				
<i>Прочее _____</i>	<input type="checkbox"/>																				
Дата (даты) проведения инспекции:	<i>Дата (даты), месяц, год.</i>																				
Инспектор(ы):	<i>Имя (имена) инспектора (инспекторов).</i> <i>Имя (имена) экспертов (если требуется).</i> <i>Имя (наименование) компетентного органа (органов).</i>																				
Ссылки:	<i>Номер лицензии на производство и/или реализацию.</i> <i>Номер в ЕМЕА (Если инспекция производится ЕМЕА).</i>																				
Введение:	<i>Краткое описание предприятия и видов его деятельности.</i> <i>При проведении инспекций в странах, не входящих в ЕЕА, следует указать, был ли компетентный орган страны, в которой произведена инспекция, информирован об этом и принимал ли этот компетентный орган участие в инспекции.</i> <i>Дата предыдущей инспекции.</i> <i>Имя (имена) инспектора (инспекторов), проводившего (проводивших) предыдущую инспекцию.</i> <i>Основные изменения после предыдущей инспекции.</i>																				

Краткое описание проведения инспекции:	
Предмет инспекции:	<i>Дается краткое описание проведения инспекции (относится ли она к продукции или процессу и/или является общей инспекцией по GMP, указывается вид готового лекарственного средства, при необходимости). Следует определить причину проведения инспекции (например, подача заявки на выдачу новой лицензии на реализацию, периодическая инспекция, расследование дефекта продукции).</i>
Поверенные (производства)	<i>Указывается каждый проверенный участок (производства).</i>
Виды деятельности, не проверявшиеся при проведении инспекции	<i>При необходимости уделяется внимание участкам или видам деятельности, не проверявшимся при проведении данной инспекции.</i>
Сотрудники предприятия, с которыми общались инспекторы:	<i>Указываются имена и должности основных сотрудников, с которыми общались инспекторы (приводятся в приложении).</i>
Результаты и наблюдения, относящиеся к инспекции; недостатки:	<i>Соответствующие подзаголовки правил GMP ЕС, относящиеся к предмету инспекции. Этот раздел может быть связан с обнаружением недостатков и использоваться для объяснения классификации недостатков.</i>
<i>Заголовки, которые должны использоваться Могут быть введены новые заголовки, при необходимости</i>	<i>Обзор результатов прошлой инспекции и предпринятые действия.</i> Обеспечение качества Персонал Помещения и оборудование Документация Контроль качества Производство и проведение анализов по контракту Рекламации и отзывы продукции Самоинспекции
<i>Распределение и отгрузка:</i>	<i>Например, собственные правила GDP</i>
<i>Вопросы, возникшие при рассмотрении заявки на лицензию на реализацию:</i>	<i>Например, при проведении инспекций до выдачи лицензии</i>
<i>Другие специальные вопросы:</i>	<i>Например, изменения в будущем, объявленные предприятием</i>
Информация о предпри-	Оценка информации о предприятии, если проводи-

ятии (<i>Site Master File</i>)	лась; дата подготовки информации о предприятии
Прочее: Отобранные пробы	
Приложения:	<i>Список приложений</i>
Перечень недостатков, классифицированных как критические, существенные и прочие:	<p><i>Указываются все недостатки со ссылками на GMP ЕС и другие руководства ЕС.</i></p> <p><i>Указываются все недостатки, даже если они были немедленно устранены.</i></p> <p><i>Если недостатки имеют отношение к рассмотрению заявки на выдачу лицензии на реализацию, то это должно быть четко указано.</i></p> <p><i>Следует поставить предприятие в известность о том, что оно должно информировать инспекцию о предполагаемых сроках устранения недостатков и фактических результатах.</i></p>
Рекомендации:	<i>Даются комитету, потребовавшему провести инспекцию, или компетентному/полномочному органу в отношении проинспектированного предприятия</i>
Выводы и заключения:	<i>Инспектор(ы) должен дать заключение в пределах предмета инспекции о соответствии предприятия правилам GMP ЕС, принятых мерах (если таковые имеются) и указать на любые другие вопросы для предупреждения соответствующего органа. Может быть дана ссылка на заключение, содержащееся в других документах, например, письмах о закрытии, в зависимости от национальных требований.</i>
Имена:	<i>Отчет о проведении инспекции должен быть подписан инспекторами и экспертами, участвовавшими в ней, с указанием дат.</i>
Подписи:	
Организации:	
Дата:	
Кому направлен отчет:	

Определение значительных недостатков

1. КРИТИЧЕСКИЙ НЕДОСТАТОК:

Недостаток, который привел или ведет к значительному риску производства продукта, который является вредным для человека или животного, или продукта, который может привести к образованию вредных остатков в животном, используемом для получения продуктов питания.

2. СУЩЕСТВЕННЫЙ НЕДОСТАТОК

Некритический недостаток, который привел или ведет к производству продукта, не соответствующего лицензии на реализацию;

или

который указывает на существенное отклонение от правил GMP ЕС;

или

который указывает на существенное отклонение от лицензии на производство (для стран — членов ЕС);

или

который указывает на неудовлетворительное выполнение инструкций по выпуску серий или невыполнение уполномоченным лицом своих обязанностей (для стран — членов ЕС);

или

сочетание нескольких «прочих» недостатков, ни один из которых в отдельности не является критическим или существенным, но совместно представляют собой существенный недостаток, и должны быть объяснены и указаны в отчете как таковые.

3. ПРОЧИЕ НЕДОСТАТКИ

Недостатки, которые нельзя отнести к критическим или существенным, но которые указывают на отклонение от правил GMP.

(Недостаток может быть отнесен к «прочим», поскольку ввиду его признания незначительным или потому, что нет достаточных данных об отнесении его к существенным или критическим).

Приложение 9

Перевод с английского языка

ПРИМЕР ЗАМЕЧАНИЙ ПО ФОРМЕ 483

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Департамент здравоохранения и служб для человека

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

Адрес и номер телефона 60 Eighth Street NE Atlanta, GA 30309 (404) 253-1161 Fax (404) 253-1202 Информация о промышленности: www.fda.gov/oc/industry	Дата проведения инспекции 05/23/2011-06/03/2011 (23.05.2011-03.06.2011) Номер (FEI NUMBER) 1031630															
Имя и должность сотрудника, которому направлен отчет: ТО:....., chief operating officer (старший оперативный сотрудник)																
Наименование предприятия:	Улица и номер дома															
Город, штат, почтовый индекс, страна:	Тип предприятия (производства):															
<p>В настоящем документе перечислены наблюдения представителей FDA, сделанные во время инспектирования Вашего предприятия. Эти данные отражают мнение инспекторов и не являются окончательной позицией Агентства относительно Вашего соответствия. Если у Вас есть возражения против этих наблюдения (замечаний), либо Вы осуществили или планируете осуществить корректирующие действия в ответ на наблюдения. Вы можете обсудить возражения или действия с представителем FDA во время проведения инспекции или направить информацию в FDA по указанному выше адресу. Если у Вас есть вопросы, пожалуйста, обратитесь по телефону и адресу, указанным выше.</p>																
Во время проведения инспекции на Вашем предприятии мы установили следующее: Наблюдение 1 <ul style="list-style-type: none"> • • • 																
См. на обороте	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black;">Подписи сотрудников</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Т. John John</td> <td>инспектор</td> <td>(подпись) 06/03/2011</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">_____</td> <td>инспектор</td> <td>(подпись)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">_____</td> <td>инспектор</td> <td>(подпись) (03.06.2011)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">_____</td> <td>инспектор</td> <td>(подпись)</td> </tr> </table>	Подписи сотрудников			Т. John John	инспектор	(подпись) 06/03/2011	_____	инспектор	(подпись)	_____	инспектор	(подпись) (03.06.2011)	_____	инспектор	(подпись)
Подписи сотрудников																
Т. John John	инспектор	(подпись) 06/03/2011														
_____	инспектор	(подпись)														
_____	инспектор	(подпись) (03.06.2011)														
_____	инспектор	(подпись)														
Форма 483 FDA Предыдущий вариант отменен Наблюдения инспекторов Стр. 1 из 3																

Приложение 10

Перевод с английского языка

Письмо-предупреждение FDA (пример)

FDA U.S. Food and Drug Administration

Home > Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations > Enforcement Actions > Warning Letters

(наименование предприятия, которому направлено
письмо-предупреждение)



Department of Health and Human Services

Public Health Service
Food and Drug Administration
Silver Spring MD 20993

Письмо-предупреждение

Отправлено
Экспресс-почтой UPS

Июнь _____, 2011

Господину _____
(имя)

WL: _____
(номер письма)

(должность)

(предприятие)

(адрес предприятия)

(страна)

Уважаемый господин _____:
(имя)

При проведении инспекции Вашего производства лекарственных средств, расположенного по адресу: _____, в период с
(адрес предприятия)

17 января по 3 февраля 2011 г. инспекторы FDA обнаружили значительные нарушения Current Good Manufacturing Practice (CGMP) для готовых лекарственных средств, Title 21, Code of Federal Regulations, Parts 210 and 211. Из-за этих нарушений Ваши лекарственные средства не соответствуют требованиям раздела 501 (a) (2) (B) Федерального акта по продуктам питания, лекарственным и косметическим средствам (Акта)

[21 U.S.C. §351(a) (2) (B)] в части использованных методов, помещений и оборудования или методов контроля, используемых для производства, технологических процессов, упаковки или обращения, которые не соответствуют GMP, или их эксплуатация или управление ими не соответствует GMP.

Мы рассмотрели ответ Вашего предприятия от 10 февраля 2011 г. и отмечаем, что в нем не указаны достаточные меры по устранению недостатков.

При проведении инспекции обнаружены следующие специфические нарушения (данный перечень не означает, что других нарушений нет):

1. Протоколы лаборатории Вашего предприятия являются неполными и не содержат данных всех тестов, необходимых для подтверждения соответствия утвержденным спецификациям и стандартам [21 C.F.R. §221.194].

Например,

- a. Ваши микробиологи записали, что на пластинах MA 5 и MA 6 отсутствовал рост микроорганизмов, несмотря на то, что каждая пластина содержала одну колониобразующую единицу (КОЕ).

21 января 2011 г. инспектор FDA рассмотрел пластины MA 5 и MA 6, взятые в точках отбора проб воздуха в ламинарной зоне класса 100/зона А микробиологической лаборатории. Каждая пластина содержала 1 КОЕ/м³. Ваши микробиологи записали «0» в Вашей форме FM/QC/252-9 Протокола контроля окружающей среды микробиологической лаборатории отдела контроля качества. Однако для этих точек отбора проб установлен уровень действия 1 КОЕ/м³, что требует анализа согласно Вашей инструкции SOP/QC/049 «Контроль окружающей среды асептической зоны с помощью седиментационных пластин, отбора проб воздуха, отбора проб с поверхностей (пластины RODAC) и гигиены персонала на наличие жизнеспособных частиц». Результат, первоначально указанный в Вашей форме FM/QC/252-9, не требовал проведения анализа.

- b. Микробиологический рост, обнаруженный на седиментационной пластине MS 4, был неправильно идентифицирован и записан как рост типичных микроорганизмов, что установлено при сравнении с библиотекой/фотографиями типичной флоры окружающей среды Вашего предприятия.

Ваши микробиологи идентифицировали рост на седиментационной пластине MS 4 как типичной флоры. Однако инспектор FDA установил, что при сравнении с Вашей нормальной флорой окружающей среды рост должен был быть записан как нетипичный, поскольку обнаруженный микроорганизм отсутствовал в библиотеке/фотографиях типичной флоры окружающей среды. Ваша письменная инструкция SOP/QC/049

требует проведения дальнейшего анализа микробного роста в случае отсутствия его в библиотеке/фотографиях. Результат, первоначально указанный в Вашей форме FM/QC/252-9 (типичная флора), не требовал дальнейшего анализа.

В Вашем ответе признается, что микробиологи должны были классифицировать микроорганизм на MS 4 как нетипичный. Более того, в Вашем ответе указано, что был проведен анализ и повторное обучение микробиологов. Вы указали, что в мерах по устранению недостатков предусмотрено проведение счета микроорганизмов двумя микробиологами в течение трех месяцев, чтобы «исключить возможность указания неправильных данных». Однако инспектор FDA при проведении инспекции видел, что пластины рассматриваются и результат записывается двумя микробиологами. Поэтому Ваши меры по устранению недостатков неадекватны ситуации и не улучшают существующий порядок анализа пластин и записи данных. В дополнение к этому пересмотренная форма для записи результатов микробиологического анализа не содержит данных о микробиологе, выполняющем окончательный анализ пластины.

Вы несете ответственность за достоверность и полноту данных, представленных Вашим предприятием. Мы установили, что прошедшие обучение микробиологи Вашего предприятия не могли правильно оценить рост микроорганизмов на пластинах с пробами от окружающей среды. В дополнение к этому, нет никакой уверенности в том, что таких ошибок не было в прошлом (при производстве серий продукции, представлявшихся в FDA). Представьте более эффективный план по устранению недостатков, чтобы обеспечить полноту всех данных для оценки качества и чистоты всех лекарственных средств, выпускаемых Вашим предприятием, включая все протоколы.

Для асептического производства стерильных готовых лекарственных средств, предназначенных для поставки в Соединенные Штаты, необходимы точные и надежные данные о микробиологическом контроле. В Вашем ответе приводится документация о проведении повторного обучения в отношении отнесения изолятов окружающей среды к типичным или нетипичным и анализа роста микроорганизмов, а также повторного обучения работе по инструкции SOP/QC/049. По информации инспекторов FDA во время инспекции в микробиологической лаборатории работало **(b) (4)** микробиолога. Эти лица отсутствуют в списке обучавшихся, представленном в Вашем ответе. Например, в обучении по рассмотрению и счету колоний на пластинах мониторинга окружающей среды, проведенном 22 января 2011 г., участвовало 10 человек отдела контроля качества и только 8 человек из этого отдела прошли обучение по отнесению изолятов окружающей среды к типичным/нетипичным при анализе пластин. Объясните это расхождение и представьте документацию, подтверждающую повторное обучение всех сотрудников.

2. Ваше предприятие не ввело или не выполняет требуемые письменные инструкции по предупреждению микробного загрязнения лекарственных средств, которые должны быть стерильными [21 C.F.R. §211.113 (b)].

Например,

- a. Контроль окружающей среды на Вашем предприятии в плане контроля персонала не соответствует требованиям.

Наши инспекторы обнаружили, что одежда операторов, работающих в асептической зоне, контролируется лишь **(b) (4)** раз в неделю. Перчатки контролируются лишь **(b) (4)** раз в смену. Мы считаем, что операторы в асептической зоне, выполняющие критические операции, возможно, не проходят требуемый контроль. Поэтому нет гарантии, что Ваша программа контроля окружающей среды позволяет обнаружить все микробные загрязнения.

Поскольку персонал может оказывать существенное влияние на качество окружающей среды, то для соответствия CGMP следует иметь четкую программу контроля персонала. В Вашем ответе указывается, что была пересмотрена инструкция SOP/QC/049 с внесением в нее требования дополнительного контроля перчаток после **(b) (4)** для персонала, выполняющего асептические соединения в линии наполнения и процесс фильтрации отдельно от планового мониторинга в течение смены. Вы несете ответственность за то, чтобы весь персонал асептического производства проходил контроль ежедневно либо при выпуске каждой серии. Мы принимаем к сведению, что инструкция SOP/QC/049 теперь пересмотрена и требует отбора проб с периодичностью **(b) (4)**.

- b. Работник, выполнявший отбор проб, держал пробоотборник вблизи поверхности HEPA фильтра, а не в точке, указанной в п. 4.5 Вашей инструкции SOP/QC/049.

Инспекторам при проведении инспекции были представлены протоколы повторного обучения работников, выполнявших активный отбор проб.

Ваши ответы и предпринятые действия относительно п.п. 2a и 2b данного письма не указывают, где находятся серии продукции, произведенные в период времени, когда контроль персонала и отбор проб воздуха не соответствовали требованиям. Представьте информацию о месте нахождения этих серий.

Приведенные в данном письме нарушения не являются заявлением, что других нарушений на Вашем предприятии нет. Вы несете ответственность за анализ и установление причин указанных выше нарушений и недопущение их повторения вновь, так же как и других нарушений. Если Вы намерены продолжать поставлять Вашу продукцию в Соединенные Штаты, то Вы несете ответственность за выполнение требо-

ваний стандартов США по CGMP и всех относящихся к данному вопросу законов и правил США.

До тех пор, пока не будут выполнены все исправления, и FDA не подтвердит, что эти исправления сделаны и Ваше предприятие соответствует CGMP, FDA может отклонить утверждение любых новых заявок или дополнений, указывающих на Ваше предприятие как на производителя лекарственных средств. В дополнение к этому, неустранение этих нарушений может привести к отказу FDA в допуске продукции _____ в Соединенные Штаты. Эта продукция

(наименование предприятия)

подлежит отказу в допуске согласно п. 801 (a)(3) Акта [21 U.S.C. §381 (a)(3)]. Не подтверждено, что методы производства и контроля продукции соответствуют Current Good Manufacturing Practice в смысле п. 501(a)(2)(B) Акта [21 U.S.C. §351(a)(2)(B)].

Пожалуйста, в течение 15 рабочих дней известите нас в письменной форме о конкретных мерах по устранению нарушений. Дайте объяснение по каждой принятой мере по недопущению повторения нарушений с приложением копий подтверждающих документов. Если Вы не можете завершить устранение нарушений в течение 15 рабочих дней после получения этого письма, укажите причину задержки и дату, к которой Вы устраните нарушения. Пожалуйста, обозначьте Ваш ответ № _____.

(номер)

Если у Вас есть вопросы или проблемы, обращайтесь к _____, по следующему адресу и номеру телефона:

(имя, должность)

U.S. Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Office of Compliance
Office of Manufacturing and Product Quality
Division of International Drug Quality
White Oak, Building 51, Room 4234
10903 New Hampshire Ave
Silver Spring, MD 20993
Tel: (301) 796-3206
Fax: (301) 847-8741
Email:

Суважением,

(имя)

Acting Director
Office of Manufacturing and Product Quality
Office of Compliance
Center for Drug Evaluation and Research

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 52249—2009 Производство и контроль качества лекарственных средств (идентичный перевод правил GMP EC).
2. ГОСТ Р 52537—2006 Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования.
3. ГОСТ Р 52550—2006 Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация.
4. ГОСТ Р 52896—2007 Производство лекарственных средств. Оборудование технологическое для производства твердых лекарственных форм. Общие требования.
5. Кодекс правил для Уполномоченных лиц (Великобритания) — «Технология чистоты» № 2/2005, с. 17-21.
6. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник/под ред. А. А. Воробьева. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 691 с.
7. Трапезников В. А. Вопросы управления экономическими системами. — «Автоматика и телемеханика», № 1, 1969, с. 5-24.
8. Ушаков И. А., Калифорния, Сан-Диего, США, e-journal «Reliability. Theory & Applications», No 1 (Vol. 2), March 2007.
9. Уэринг Т. Умение обучать — «Технология чистоты», № 2/1995, с. 29-33.
10. Федотов А. Е. Производство стерильных лекарственных средств. — М.: АСИНКОМ, 2012 г.
11. Федотов А. Экономике — «защиту от дурака». — «Инженерная газета». № 96 (129), август 1991 г.
12. Чистые помещения. Под ред. А. Е. Федотова. М., АСИНКОМ, 2003 г., 576 с.
13. Шарп Дж. GMP от начала до наших дней. Некоторые размышления автора. — «Технология чистоты», № 1/2009, с. 3-11.
14. Шарп Дж. Лезвие бритвы. — «Технология чистоты», №4/2008, с 7-9.
15. ASTM E2500 Standard Guide for Specification, Design and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment, 2007.
16. 21 CFR Parts 210 and 211 — Current Good Manufacturing Practice In Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General and Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. (cGMP).
17. 21 CFR Part 110 — Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Packing, or Holding Human Food.
18. Ciappinelli Lorella. GMP Inspector Agenza Italiana del Farmaco. CLEANTECH 2006 — ASCCA, Milano, 13-14 Novembre 2006.
19. Cloud Phil. Pharmaceutical Equipment Validation. Informa Healthcare Inc., USA, 2007.

20. COMMISSION DIRECTIVE 2005/28/EC of April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorization of the manufacturing or importation of such products.
21. Ethier Jose. Procedure for the Validation of Biological Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) Manufacturing Processes. – «Pharmaceutical Engineering», March/April 2005.
22. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal products for human and veterinary use.
23. European Pharmacopoeia. 7.0, 2011.
24. FDA Requirements for cGMP Compliance. Edited by Concept Heidelberg, 2007.
25. Fedotov A. Implementation of GMP and quality systems in Russia. – “gmp review”, Vol. 7, No 1, 2008, p. 19-23.
26. Fetsch, J., Mocha, D. Preparation and Escort of FDA Inspections. FDA Requirements for cGMP Compliance. Edited by Concept Heidelberg, 2007.
27. Forsyth R. J. Using Visible Residue Limits of Cleaning – “Pharmaceutical Engineering”. January/February, 2009, p. 22-34.
28. GMP Manual. Volume I. Manufacturing. Maas & Peither AG – GMP Publishing, Germany, 2009.
29. General Principles of Software Validation: Final Guidance for Industry and FDA Staff. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockvill, MD, January 11, 2002.
30. Gough Janet. Write it down: guidance for preparing effective and compliant documentation – 2nd ed., 2005, Taylor & Francis Group.
31. Guidance for Industry. Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. FDA, USA, 2006.
32. Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. U.S. Department of Health and Human Services, and Quality Assurance, FDA, 2004.
33. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices. FDA, USA, 2011.
34. Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA, USA, September 2004.
35. ICH Q2(R1). Validation of Analytical Procedure. Text and Methodology, 2005.
36. ICH Q7. Good manufacturing practice for pharmaceutical ingredients.
37. ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development.
38. ICH Q9. Quality Risk Management.
39. ICH Q10. Notes for Guidance on Pharmaceutical Quality System.

40. ICH Q11. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities).
41. ISPE Baseline Guide. Volume 1. Active Pharmaceutical Ingredients. Second Edition, 2007.
42. ISPE Baseline Guide. Volume 2. Oral Dosage Form. Second Edition, 2009.
43. ISPE Baseline Guide. Volume 3. Sterile Manufacturing Facilities. Second Edition, 2011.
44. ISPE Baseline Guide. Volume 4. Water and Steam System. First Edition, 2001.
45. Jensen H. M. Cleaning of a Tablet Packing Machine Validated by a Contractor – A Case Study. – «Pharmaceutical Engineering», March/April 2004.
46. Joint FIP/WHO Guideline on good pharmacy practice: standards for quality of pharmaceutical services. WHO Technical Report series 961, 2011, Annex 8.
47. PDA Letter, June 2011, p. 37-38.
48. PDA, Technical Report № 43, Identification and Classification of Nonconformities in Molded and Tubular Glass Containers for Pharmaceutical Manufacturing, 2007.
49. PDA. Guidance for Good Distribution practices (GDPs) For the Pharmaceutical Supply Chain. Technical Report No. 52. Parenteral Drug Association – 2011.
50. Pharmaceutical Engineering, November/December 2007, p. 33.
51. Risk Management in the Pharmaceutical Industry. GMP Report No. 3. Edited by Concept Heidelberg. Editio Cantor Verlag. 2008.
52. Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP): Validation, WHO. 2005.
53. Sharp John. Quality in the Manufacturing of Medicines and other healthcare products. PHSS, Great Britain, 2011.
54. United States Pharmacopoeia (*USP 34*) and National Formulary (*NF 29*)
55. United States vs. Barr Labs., Inc. 812 Federal Supplement 458 (D.N.J. 1993), Abbreviated version, www.gmp1st.com/barrsum.htm.
56. WHO Technical Report Series 937, Fortieth Report, Geneva 2006, Annex 4 Supplementary Guidelines on good manufacturing practices: validation.
57. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 37th Report, 908. Geneva, 2003 (WHO technical report series, No. 908). Annex 7. Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.
58. WHO Technical Report Series, No. 957, 2010, Annex 5 – Good distribution practices for pharmaceutical starting materials.
59. WHO. Water Treatment and Pathogen Control: Process Efficiency in Achieving Safe Drinking Water, London, UK, 2004.

Перечень сокращений

ASTM — *American Society for Testing and Materials* — Американское общество по испытаниям и материалам

CEN — *Comité Européen de Normalisation* — Европейский комитет по стандартизации

ЕС — *European Commission* — Европейская Комиссия

ЕМЕА — *European Medicines Agency* — Европейское агентство по лекарственным средствам

ЕР — *European Pharmacopoeia* — Европейская Фармакопея

FDA — *Food and Drug Administration* — Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств

ICH — *International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use* — Международная конференция по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для человека

ISO — *International Organization for Standardization* — Международная организация по стандартизации (ИСО)

ISPE — *International Society for Pharmaceutical Engineering* — Международное инженерное фармацевтическое общество

NF — *National Formulary* — Национальный формуляр

PDA — *Parenteral Drug Association* — Ассоциация по парентеральным лекарственным средствам

PHSS — *The Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society* — Научное общество в области фармации и здравоохранения Великобритании

PIC — *Pharmaceutical Inspection Convention* — Конвенция по инспектированию фармацевтических предприятий

PIC/S — *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* — Схема кооперации фармацевтических инспекций

PW — *Purified Water* — Вода очищенная

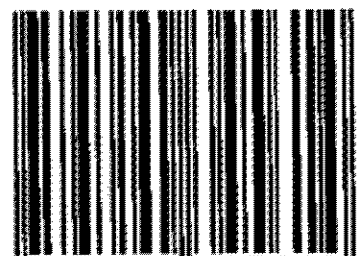
USP — *United States Pharmacopoeia* — Фармакопея Соединенных Штатов

WFI — *Water for Injections* — Вода для инъекций

WHO — *World Health Organization* — Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ)

АСИНКОМ — Общероссийская общественная организация «Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений»

ISBN 978-5-9903456-1-4



9 785990 345614

