



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
АО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ХОЛДИНГ «QAZBIOPHARM»

Қ.Б. Бекешева, Н.С. Сихаева, М.С. Ахметова,
А.С. Рсалиев, Е.О. Абдураимов

**ПОДГОТОВКА К ПЕРВИЧНОЙ/ПЕРИОДИЧЕСКОЙ
ИНСПЕКЦИИ: РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРАКТИЧЕСКИЕ
ШАГИ ПО СТАНДАРТУ GMP ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА
ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Практическое руководство

Астана 2026

УДК: 619:615.3:005.6

ББК: 48.7

П44

Авторы:

Бекешева Қ.Б. - PhD, ведущий менеджер департамента науки и технологий АО «Национальный холдинг «QazBioPharm»

Сихаева Н.С. - PhD, директор департамента науки и технологий АО «Национальный холдинг «QazBioPharm»

Ахметова М.С. - директор ТОО «Системы качества»

Рсалиев А.С. - кандидат сельскохозяйственных наук, профессор, заместитель генерального директора по науке и технологий АО «Национальный холдинг «QazBioPharm»

Абдураимов Е.О. - доктор ветеринарных наук, профессор, генеральный директор АО «Национальный холдинг «QazBioPharm»

Подготовка к первичной/периодической инспекции: рекомендации и практические шаги по стандарту GMP для производства ветеринарных лекарственных средств / Бекешева Қ.Б., Сихаева Н.С., Ахметова М.С., Рсалиев А.С., Абдураимов Е.О. // Астана: АО «Национальный холдинг «QazBioPharm», 2026. – 217 с.

ISBN 978-601-305-752-1

Практическое руководство посвящено актуальной теме внедрения и соблюдения стандартов GMP в ветеринарной фармацевтике Казахстана. Анализирует современные требования к инспектированию, выявляет типичные ошибки и недостатки, а также предлагает конкретные пути их предотвращения. Особое внимание уделяется практическим аспектам управления рисками качества, взаимодействию с регулируемыми органами и роли руководства в обеспечении соответствия GMP. Работа актуальна в свете предстоящего обязательного перехода к требованиям GMP ЕАЭС для производителей ветеринарных лекарственных средств с 2028 года и необходимости подготовки квалифицированных кадров.

Утверждено на заседании научно-технологического совета АО «Национальный холдинг «QazBioPharm» (протокол заседания № 1 от 04 февраля 2026 года)

УДК: 619:615.3:005.6

ББК: 48.7

ISBN 978-601-305-752-1

© Бекешева Қ.Б., Сихаева Н.С., Ахметова М.С., Рсалиев А.С., Абдураимов Е.О., 2026

Содержание

Список сокращений	3
Введение	4
Глава 1. Теоретические основы GMP и инспекции в производстве ветеринарных лекарственных средств	7
1.1. Стандарт GMP: история развития, основные принципы и требования	7
1.2. Нормативно-правовая база GMP для ветеринарных лекарственных средств (международные и национальные требования)	9
1.3. Понятие и цели инспекции в ветеринарной отрасли. Виды инспекции (первичная, периодическая)	28
1.4. Роль GMP в обеспечении качества, безопасности и эффективности ветеринарных лекарственных средств	33
Глава 2. Подготовка к первичной инспекции GMP: пошаговое руководство	35
2.1. Создание рабочей группы по внедрению GMP и подготовке к инспекции: состав, роли и обязанности	35
2.2. Проведение Gap-анализа: оценка текущего состояния производства на соответствие требованиям GMP. Разработка плана корректирующих и предупреждающих действий (CAPA).	38
2.3 Разработка и внедрение системы документации GMP	40
2.4. Организация производственных помещений и оборудования в соответствии с требованиями GMP	50
2.5. Организация системы контроля качества	63
2.6. Обучение и квалификация персонала: разработка программ обучения, проведение тренингов, оценка эффективности обучения	78
2.7. Проведение самоинспекций (внутренних аудитов) для оценки готовности к инспекции	84
Глава 3. Практические аспекты и рекомендации по успешной инспекции	90
3.1. Типичные ошибки и недостатки, выявляемые в ходе инспекций, и пути их предотвращения	93
3.2. Роль руководства предприятия в обеспечении соблюдения требований GMP и успешной инспекции	98
3.3. Взаимодействие с регулирующими органами: поддержание открытого диалога и своевременное реагирование на запросы	111
Заключение	114
Список использованной литературы	116
Приложение А - Формы процедуры инспектирования производства лекарственных средств	119
Приложение Б - Примеры форм документов GMP	125
Приложение В - Схемы производственных процессов	208
Глоссарий терминов GMP	211

Список сокращений

РК	Республика Казахстан
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ЕАК	Евразийская экономическая комиссия
ЕАЭС	Евразийский экономический союз
ЕС	Европейский союз
НД	Нормативные документы
НПА	Нормативно-правовые акты
КМФК	Комитет медицинского и фармацевтического контроля
КРС	Крупный рогатый скот
МЗ РК	Министерство здравоохранения Республики Казахстан
МСХ РК	Министерство сельского хозяйства Республики Казахстан
ОКК	Отдел контроля качества
ООК	Отдел обеспечения качества
США	Соединенные штаты Америки
УЛ	Уполномоченное лицо
СК	Система качества
СТ РК	Национальные стандарты Республики Казахстан
ФСК	Фармацевтическая система качества
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека
VICH	Veterinary International Conference on Harmonization. Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации ветеринарных лекарственных средств
IQ	Installation Qualification. Квалификация установки
OQ	Operational Qualification. Операционная квалификация
OOS	Out of Specification. Не соответствующими спецификациям
PQ	Performance Qualification. Квалификация функционирования / эксплуатационная проверка
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme Схема сотрудничества в области фармацевтической инспекции
QRM	Quality Risk Management. Управление рисками для качества
GMP	Good Manufacturing Practice. Надлежащая производственная практика
CAPA	Corrective and Preventive Actions. Корректирующие и предупреждающие действия
FDA	Food and Drug Administration. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

Введение

Актуальность темы: В сфере обращения лекарственных средств надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice - GMP) является краеугольным камнем, гарантируя стабильное производство и строгий контроль качества препаратов. Введенный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration - FDA) Соединённых Штатов Америки (США) и другими регулирующими органами, GMP обеспечивает безопасность и качество лекарственных средств для потребителей [1]. В контексте ветеринарных лекарственных средств, согласно Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС), до 31 декабря 2027 года регистрация и связанные процедуры могут осуществляться в соответствии с национальным законодательством государств-членов [2]. Однако, начиная с 2028 года, производство ветеринарных лекарственных средств в Казахстане должно будет соответствовать требованиям Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС [3]. Вступление в силу соответствующей нормы положит начало новому этапу обращения ветеринарных лекарственных средств в нашей стране приблизив его еще на один шаг к общемировой практике.

Таким образом, внедрение требований GMP в практику производства ветеринарных лекарственных средств становится насущной необходимостью и обязательным условием для лицензирования и инспектирования уполномоченными государственными органами. Несмотря на предстоящий переход к обязательной инспекции с 2028 года, в Казахстане до сих пор не определен уполномоченный государственный орган, ответственный за проведение инспектирования и выдачу соответствующих заключений. Эта неопределенность делает вопрос крайне актуальным и требующим оперативного решения.

До урегулирования существующих сложностей в ветеринарной деятельности, каждый производитель ветеринарных лекарственных средств должен заблаговременно привести свои производственные площадки в соответствие с действующими стандартами качества ҚР-ДСМ-15 [4], а также с Решением Совета Евразийской экономической комиссии (ЕАК) № 77 [3]. Если на сегодняшний день для выпуска ветеринарных лекарственных средств достаточно сертификатов GMP от частных компаний и ветеринарно-санитарного заключения, то с 2028 года этого будет недостаточно. В связи с этим, возникает острая необходимость в подготовке квалифицированного персонала в области производства ветеринарных лекарственных средств по требованиям стандарта GMP, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель и задачи: Обобщение рекомендаций и практических шагов для успешной подготовки к первичной и периодической инспекции по GMP в производстве ветеринарных лекарственных средств.

Предмет исследования: Процессы подготовки к инспекции, стандарт GMP в контексте ветеринарного производства.

Методология исследования: Анализ нормативно-правовых актов в сфере обращения ветеринарных лекарственных средств.

Глава 1. Теоретические основы GMP и инспекции в производстве ветеринарных лекарственных средств

1.1. Стандарт GMP: история развития, основные принципы и требования.

История становления стандарта GMP берет свои корни в США начала XX века. Знаковым событием стало принятие в 1906 году «Закона о чистой пище и лекарствах» (Pure Food and Drug Act) [5] по инициативе президента США Теодора Рузвельта. Однако подлинным катализатором для ужесточения контроля в фармацевтической отрасли послужила трагедия, связанная с выпуском компанией S.E. Massengill препарата Sulfanilamide [6]. Его применение привело к гибели более ста человек, включая детей, что вызвало широкий общественный резонанс.

Эта трагедия стала отправной точкой для разработки более строгих регуляторных мер, результатом чего стало принятие в 1938 году в США Федерального закона о пищевых продуктах, медикаментах и косметике (Federal Food, Drug and Cosmetic Act - FFDCA) [7]. Тем не менее, и после этого случались инциденты, демонстрирующие несовершенство существующих механизмов контроля. Так, в 1941 году препарат сульфатиазол, загрязненный фенобарбиталом, нанес серьезный вред здоровью более чем тремстам пациентам [8].

Эти события наглядно показали недостаточность действующего законодательства в регулировании производства лекарственных препаратов и послужили стимулом для дальнейшего развития нормативной базы. В начале 1960-х годов были сформулированы первые правила, получившие название GMP [9].

Международное признание принципов GMP произошло в 1967 году, когда на 20-ой Всемирной ассамблее здравоохранения Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была принята резолюция WHA 20.34 «Контроль качества фармацевтической продукции» [10]. Это стало важным шагом на пути к глобальной гармонизации требований к производству лекарственных средств, который был закреплен принятием резолюции WHA 22.50 «Контроль качества лекарств» на 22-ой Всемирной ассамблее здравоохранения в 1969 году [11].

Таблица 1 - Хронология внедрения стандарта GMP в мировой практике

Год	Событие
1963	Первые правила GMP в США (введены FDA)
1965	Первое дополнение к правилам GMP США
1968	ВОЗ разработала первые международные рекомендации GMP
1969	Рекомендовано применение GMP ВОЗ государствами-членами
1971	Второе обновление стандартов GMP в США
1978	Третье значимое дополнение правил GMP США
1987	Четвёртая редакция правил GMP США

Год	Событие
1991	Введение GMP в ЕС — директива 91/356/ЕЕС
1992	Обновления: США (последняя редакция на тот момент) и ВОЗ
2003	Последняя крупная редакция GMP ЕС, формирование современного стандарта

История внедрения стандартов GMP в фармацевтической отрасли Казахстана началась в декабре 2006 года с публикации СТ РК 1617-2006 «Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. Основные положения». Первоначальная версия стандарта отличалась лаконичностью по сравнению с международными аналогами, содержала базовые принципы. Датой его обязательного введения для казахстанских производителей лекарственных средств было определено 1 января 2008 года. Ввиду многочисленных причин (нехватка финансирования, необходимость модернизации производственных площадок), озвученных производителями лекарственных средств обязательное введение стандарта для производителей лекарственных средств переносили на 2010 год, затем на 2012 год. Первый сертификат о соответствии стандарту надлежащей производственной практики GMP был выдан в 2012 году на производственную площадку АО «Нобель Алматинская фармацевтическая фабрика».

В 2015 году стандарт надлежащей производственной практики был переиздан в виде приказа Министерства здравоохранения №392, и текст стандарта был расширен, включив все положения оригинальных стандартов Европейского союза (ЕС). Сроки обязательного внедрения стандартов для производителей, тем не менее, постоянно переносились. Проблемы внедрения стандартов очень остро стояла особенно для отечественных производителей, которые не имели достаточного бюджета и выпускали сравнительно дешевые лекарственные препараты. Кроме того, проблема подготовки кадров для внедрения стандартов была и остается одной из самых важных проблем на пути развития отрасли.

К 2021 году, когда стандарт вновь был переиздан в виде приказа №ҚР ДСМ-15 [4] и обновлен, основные производители на рынке производства лекарственных средств уже имели сертификаты соответствия надлежащим практикам, и расширяли и обновляли свои производственные площадки. Однако, на рынке также присутствовали и беспрепятственно работали и производители, которые пока так и не внедрили полностью требования стандартов в производство и не получили сертификатов GMP. Вопрос ограничения или запрета таких препаратов на рынке долгое время оставался нерешенным, такие препараты ограничивали только лишь схемами сертификации готовой продукции (для производителей, не имеющих сертификатов GMP, оставалась схема проверки каждой серии готовой продукции, в отличие от декларирования препаратов по GMP).

Таблица 2 - Хронология внедрения стандарта GMP в Казахстане

Год	Событие
2006	СТ РК 1617-2006 «Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. Основные положения»
2015	Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан №392 Об утверждении надлежащих фармацевтических практик от 27 мая 2015 года
2016	Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 77 Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза
2021	Положения Правил Решения № 77 Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, касающиеся требований к производству ветеринарных лекарственных средств, вступил в силу с 1 января 2021 г.
2021	Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан № ҚР ДСМ-15 Об утверждении надлежащих фармацевтических практик от 4 февраля 2021 года
2023	Первая инспекция в соответствии с требованиями Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 77 Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза

Значительным шагом вперед стало начало проведения инспекций GMP Комитетом медицинского и фармацевтического контроля (КМФК) МЗ РК в 2023 году в соответствии с требованиями Решения №77 Совета ЕЭК. Благодаря этому многие казахстанские предприятия получили сертификаты соответствия GMP ЕАЭС. Окончательное решение вопроса об ограничении доступа на рынок препаратов, не имеющих сертификатов GMP, было принято в июле 2023 года с внесением изменений в правила оценки качества лекарственных средств, сделав обязательным предоставление сертификата GMP для оценки качества каждой серии продукции.

Таким образом, история обязательного внедрения правил GMP на фармацевтическом рынке Казахстана охватывает период почти в 17 лет (с 2006 по 2023 год). За это время в стране сформировался значительный кадровый потенциал, включающий специалистов в области контроля и обеспечения качества, инспекторов, экспертов и уполномоченных лиц, которые могут внести существенный вклад во внедрение стандарта GMP в производство ветеринарных лекарственных средств.

1.2. Нормативно-правовая база GMP для ветеринарных лекарственных средств (международные и национальные требования).

В силу различных экономических, технологических и ресурсных ограничений ни одна страна в мире не способна полностью обеспечить себя всем спектром необходимых лекарственных препаратов для удовлетворения потребностей здравоохранения. Это объективно обуславливает необходимость международного сотрудничества и взаимодействия между различными субъектами международного права для обеспечения поставок исходных материалов, сырья, промежуточных продуктов, вспомогательных веществ, фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм.

Одним из ключевых условий соблюдения принципов и правил GMP является проведение уполномоченными органами стран регулярных инспекций производственных площадок (как правило, не реже одного раза в три года). Однако очевидно, что ни один национальный регулирующий орган не обладает достаточными ресурсами для эффективного инспектирования всех зарубежных производителей, поставляющих продукцию на внутренний рынок.

В этой связи в международной практике, в том числе и в ЕАЭС, получила широкое распространение концепция признания и взаимного признания соответствия производства одной страны принципам и руководствам надлежащей производственной практики другой страной. Такой подход позволяет оптимизировать инспекционные ресурсы, избежать дублирования проверок и повысить эффективность контроля качества лекарственных средств на международном уровне. Взаимное признание основано на оценке эквивалентности нормативных требований, инспекционных систем и уровня контроля качества в различных странах.

Развитие международного сотрудничества и практики взаимного признания GMP напрямую связано с необходимостью эффективного обеспечения населения качественными лекарственными средствами в условиях глобализированного фармацевтического рынка. Поскольку инспекция, как официальное признание соответствия фармацевтического предприятия установленным стандартам GMP уполномоченным органом, является ключевым инструментом подтверждения надежности производителя, взаимное признание инспекции между странами позволяет регулирующим органам полагаться на оценки, проведенные их зарубежными коллегами. Это снижает нагрузку на национальные инспекционные службы и ускоряет доступ пациентов к необходимым лекарствам, произведенным в соответствии с общепринятыми стандартами качества.

Таким образом, взаимное признание инспекции GMP способствует более эффективному международному контролю качества лекарственных средств и оптимизации регуляторных процессов.

Для того чтобы эффективно участвовать в международном сотрудничестве и в перспективе прийти к взаимному признанию инспекции GMP для ветеринарных лекарственных средств, в Казахстане на

первоначальном этапе необходимо привести в соответствие собственный регуляторный механизм. Это означает, что ключевым шагом является четкое определение уполномоченного государственного органа, ответственного за проведение инспекций производственных площадок ветеринарных лекарственных средств на соответствие требованиям GMP, а также разработка и утверждение прозрачных процедур и критериев проведения таких инспекций. Определение компетентного органа и установление понятных правил игры станет фундаментом для обеспечения доверия к национальной системе контроля качества и предпосылкой для будущего международного признания казахстанской инспекции GMP в сфере ветеринарной отрасли.

В данном подразделе будут рассмотрены ключевые нормативные документы, регламентирующие требования GMP в производстве ветеринарных лекарственных средств на международном и национальном уровнях, с акцентом на их значимость для подготовки к инспекции в Республике Казахстан. Особое внимание будет уделено тем нормативным актам, которые определяют требования к производству, контролю качества и инспекции в сфере ветеринарной фармацевтики, как на уровне ЕАЭС, так и на национальном уровне Республики Казахстан. Понимание данной нормативной базы является отправной точкой для производителей ветеринарных лекарственных средств, стремящихся к успешной инспекции и обеспечению высокого качества своей продукции.

Анализ нормативно-правовых актов (НПА) в области производства ветеринарных лекарственных средств в Республике Казахстан

В Казахстане в сфере ветеринарии действует свыше 90 НПА, ниже приведены основные регламентирующие деятельность по производству ветеринарных лекарственных средств.

Приказом Министра сельского хозяйства Республики Казахстан (МСХ РК) от 23 сентября 2015 года № 7-1/848 «Об утверждении ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требований к организациям по производству, хранению и реализации ветеринарных препаратов, кормов и кормовых добавок» [12], является ключевым нормативным документом, регулирующим ветеринарно-санитарные аспекты деятельности организаций, задействованных в сфере производства, хранения и реализации ветеринарных лекарственных средств, а также кормов и кормовых добавок на территории Республики Казахстан.

Структура Приказа

Приказ состоит из трех основных глав, каждая из которых охватывает определенную область регулирования:

Глава 1. Общие положения: Эта глава посвящена определению ключевых понятий и терминов, используемых в ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требованиях, что обеспечивает единое понимание и толкование положений документа.

Глава 2. Ветеринарные (ветеринарно-санитарные) требования к организациям по производству, хранению и реализации ветеринарных

препаратов: Эта глава является наиболее объемной и детализированной, регулируя непосредственно производственный процесс и связанные с ним аспекты для ветеринарных препаратов. Она подразделяется на восемь параграфов, каждый из которых посвящен конкретному аспекту:

✓ Параграф 1. Ветеринарные (ветеринарно-санитарные) требования к санитарной зоне и расположению здания производителя: определяет правила размещения производственных объектов и требования к санитарно-защитным зонам.

✓ Параграф 2. Ветеринарные (ветеринарно-санитарные) требования к помещениям: устанавливает нормы к конструкции, отделке, зонированию и условиям в производственных помещениях.

✓ Параграф 3. Ветеринарные (ветеринарно-санитарные) требования к оборудованию: описывает требования к используемому оборудованию, его эксплуатации и обслуживанию.

✓ Параграф 4. Ветеринарные (ветеринарно-санитарные) требования к технологическому процессу: регулирует сам процесс производства, включая последовательность операций и контроль за ними.

✓ Параграф 5. Требования к обеспечению качества ветеринарных препаратов: сосредотачивается на системах управления качеством и контроле на всех этапах производства.

✓ Параграф 6. Организация работы контрольных лабораторий: определяет стандарты для деятельности внутренних и внешних лабораторий, осуществляющих контроль качества.

✓ Параграф 7. Документация по производству и контролю ветеринарного препарата: устанавливает требования к ведению и хранению всей необходимой производственной и контрольной документации.

✓ Параграф 8. Программа последующих испытаний качества и безопасности ветеринарного препарата: описывает требования к постмаркетинговому надзору и периодическим проверкам продукции.

Глава 3. Ветеринарные (ветеринарно-санитарные) требования к организациям по производству кормов и кормовых добавок: Эта глава посвящена регулированию деятельности организаций, занимающихся производством кормов и кормовых добавок, и также состоит из ряда параграфов, детализирующих соответствующие требования.

Данный приказ имеет ключевое значение для обеспечения безопасности и качества ветеринарных препаратов, кормов и кормовых добавок на рынке Казахстана. Он устанавливает четкие рамки и стандарты для производителей, направленные на:

✓ предотвращение контаминации и перекрестного загрязнения на всех этапах производства;

✓ обеспечение соответствия продукции своему назначению и заявленным характеристикам;

- ✓ минимизацию рисков для здоровья потребителей (животных) и, косвенно, для человека;
- ✓ регулирование инфраструктуры производственных объектов, включая требования к зданиям, помещениям и оборудованию;
- ✓ обеспечение систематического контроля качества и ведения необходимой документации.

Анализ Приказа № 7-1/848, регулирующего производство, хранение и реализацию ветеринарных препаратов и кормов, демонстрирует стремление к обеспечению высокого уровня ветеринарно-санитарной безопасности. Документ содержит детализированные требования к производственным помещениям, оборудованию, технологическим процессам, контролю качества и документации. Это, безусловно, является важным шагом в стандартизации ветеринарного производства в Казахстане [13-15].

Однако, несмотря на всеобъемлющий характер приказа, важно отметить, что он не полностью соответствует международным стандартам GMP, применяемым в фармацевтической промышленности. Хотя многие пункты приказа перекликаются с принципами GMP (например, требования к зонированию, вентиляции, чистоте помещений, предотвращению перекрестной контаминации и контролю качества), отсутствует комплексность и детализация, присущая классическим руководствам GMP.

Основные отличия стандарта GMP и приказа [12]:

Системный подход: GMP подразумевает всеобъемлющую систему управления качеством, охватывающую все этапы жизненного цикла продукта, от разработки до реализации и постмаркетингового надзора, с акцентом на квалификацию персонала, валидацию процессов и оборудования, управление рисками и постоянное совершенствование. Приказ, хотя и затрагивает многие аспекты, не представляет их в столь интегрированной и системной манере.

Детализация и строгость требований: Руководства GMP обычно содержат более строгие и детализированные требования к каждой области, включая классификацию чистых помещений, требования к инженерным системам (HVAC), валидацию аналитических методов, управление отклонениями и изменениями, а также систему CAPA. Приказ, хоть и содержит аналогичные положения, часто формулирует их в менее детализированном виде.

Акцент на предотвращении ошибок «человеческого фактора»: GMP уделяет значительное внимание обучению, квалификации и контролю персонала, а также разработке четких стандартных операционных процедур, чтобы минимизировать ошибки, связанные с человеческим фактором. В приказе эти аспекты упоминаются, но не акцентируются с такой же степенью детализации.

Таким образом, Приказ № 7-1/848 представляет собой надежную основу для регулирования ветеринарного производства на национальном уровне. Однако для полного соответствия международным стандартам качества и безопасности, характерным для GMP, в будущем потребуются дальнейшая

гармонизация и детализация нормативной базы, возможно, через разработку отдельных отраслевых руководств или внесение дополнений, углубляющих системный подход к обеспечению качества.

Этот приказ является одним из ключевых подзаконных актов, детализирующих положения основного законодательного акта в сфере ветеринарии. В свою очередь, основополагающим документом, определяющим правовые, организационные и экономические основы всей ветеринарной деятельности в Республике Казахстан, является Закон Республики Казахстан от 10 июля 2002 года N 339 «О ветеринарии» [16]. Его основная цель - обеспечение ветеринарно-санитарного благополучия, безопасности продуктов и сырья животного происхождения, ветеринарных лекарственных средств, кормов и кормовых добавок, а также защита населения от болезней, общих для животных и человека.

Структура и Основные Положения Закона

Закон является комплексным документом, охватывающим широкий спектр вопросов в области ветеринарии. Его структура обычно включает следующие главы:

Глава 1. Общие положения: определяет основные понятия, используемые в Законе, а также устанавливает основные задачи в области ветеринарии. Ключевые задачи включают защиту животных от болезней, охрану здоровья населения от зоонозных инфекций, обеспечение ветеринарно-санитарной безопасности перемещаемых (перевозимых) объектов, а также охрану территории Казахстана от заноса заразных и экзотических болезней животных.

Глава 2. Государственное регулирование в области ветеринарии: регулирует полномочия уполномоченного органа в области ветеринарии, компетенцию местных представительных и исполнительных органов, порядок лицензирования ветеринарной деятельности и другие вопросы государственного управления в этой сфере.

Глава 3. Государственный ветеринарный надзор: определяет цели, виды и порядок осуществления государственного ветеринарно-санитарного контроля и надзора. Здесь же регулируются вопросы ввоза/вывоза, транспортировки и реализации объектов государственного ветеринарно-санитарного контроля.

Глава 3-1. Общие требования безопасности к ветеринарным препаратам, кормам и кормовым добавкам для животных, не предназначенным для применения в качестве пищи для людей (введена позднее): Эта глава, добавленная в более поздних редакциях Закона, конкретизирует требования безопасности при производстве, расфасовке, транспортировке, хранении, реализации, утилизации и уничтожении ветеринарных препаратов, кормов и кормовых добавок.

Глава 4. Предупреждение и ликвидация болезней животных, в том числе болезней, общих для животных и человека: устанавливает обязанности физических и юридических лиц по предупреждению болезней, регулирует

вопросы идентификации сельскохозяйственных животных, ветеринарной паспортизации, проведения ограничительных мероприятий и карантина, а также изъятия, уничтожения или обезвреживания зараженных объектов.

Глава 5. Научные исследования в области ветеринарии и деятельность по подготовке и повышению квалификации ветеринарных специалистов: описывает рамки для развития научной базы ветеринарии и подготовки кадров.

Глава 6. Финансирование ветеринарии и ответственность за нарушение законодательства о ветеринарии: регулирует вопросы финансирования ветеринарных мероприятий и устанавливает виды ответственности за несоблюдение норм Закона.

Комплексная Система Регулирования Производства Ветеринарных лекарственных средств в Республике Казахстан: От Закона до Лицензирования

Закон «О ветеринарии» является фундаментальным законодательным актом, закладывающим общие правовые и организационные рамки для всей ветеринарной деятельности в стране. Он устанавливает главные цели: обеспечение ветеринарно-санитарного благополучия, безопасность продуктов животного происхождения и ветеринарных препаратов, а также защиту здоровья населения от зоонозных инфекций. Этот Закон определяет необходимость регулирования производства ветеринарных препаратов, но не вдается в технические детали.

Детализация этих общих положений на уровне производства осуществляется Приказом № 7-1/848 «Об утверждении ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требований к организациям по производству, хранению и реализации ветеринарных препаратов, кормов и кормовых добавок». Этот приказ является основным подзаконным актом, который непосредственно регламентирует инфраструктуру, условия и некоторые аспекты процессов производства ветеринарных препаратов. Он устанавливает требования к санитарно-защитным зонам, помещениям, оборудованию и общим принципам технологического процесса, стремясь минимизировать риски загрязнения и ошибок. Как мы уже анализировали, многие его положения согласуются с принципами GMP, но не охватывают весь комплекс требований, присущих полноценной системе GMP.

Лицензирование и Ввод в Оборот: Дополнительные Слои Контроля

Производство ветеринарных лекарственных средств в Казахстане не только регулируется перечисленными выше нормами, но и является лицензируемой деятельностью. Это означает, что для осуществления производства производитель должен получить соответствующее разрешение [17] от государства, подтверждающее его способность соответствовать установленным требованиям. Эта лицензия выдается на основании выполнения условий, часть из которых, безусловно, опирается на положения Приказа № 7-1/848.

Однако, помимо лицензирования самого производства, ветеринарный препарат должен пройти ряд обязательных процедур, регулируемых отдельными приказами МСХ РК, прежде чем он будет допущен к обороту на рынке:

Приказ МСХ РК от 28 ноября 2014 года № 7-1/625 «Об утверждении Правил согласования нормативно-технической документации на новые, усовершенствованные ветеринарные препараты, кормовые добавки» [18].

Этот приказ играет ключевую роль на ранней стадии жизненного цикла продукта. Он требует, чтобы каждый новый или усовершенствованный ветеринарный препарат имел полноценную научно-техническую документацию. Это включает в себя данные о составе, методах контроля качества, производстве, стабильности и другую информацию, подтверждающую предполагаемые характеристики продукта. Согласование такой документации гарантирует, что препарат изначально разработан с учетом стандартов качества и безопасности, еще до начала его крупномасштабного производства или апробации. Это соответствует принципу «качество закладывается в разработке» (Quality by Design), являющемуся одним из фундаментальных в GMP.

Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан от 23 января 2015 года № 7-1/31 «Об утверждении Правил проведения государственной регистрации ветеринарных препаратов, кормовых добавок» [19].

Государственная регистрация - это заключительный этап перед допуском препарата на рынок. Для ее прохождения заявитель должен предоставить исчерпывающие данные, подтверждающие эффективность, безопасность и качество препарата. Эти данные включают результаты лабораторных исследований, данные апробации (о которой речь пойдет ниже), а также информацию о производственных условиях. Успешная регистрация подтверждает, что препарат соответствует всем установленным требованиям и может быть использован по назначению. Качество производства (регулируемое Приказом № 7-1/848) напрямую влияет на возможность получения регистрации, так как стабильность качества является одним из ключевых критериев.

Приказ МСХ РК от 24 ноября 2014 года № 7-1/611 «Об утверждении Правил проведения апробации ветеринарного препарата и кормовых добавок» [20].

Апробация является практическим подтверждением заявленной эффективности и безопасности препарата в условиях, приближенных к реальным. Она позволяет оценить действие препарата на целевых видах животных, его переносимость, дозировку и возможные побочные эффекты. Результаты апробации являются критически важной частью данных, представляемых для государственной регистрации. Это звено обеспечивает

связь между теоретическими разработками, производственным качеством и реальными результатами применения.

Интеграция с GMP и Необходимость Гармонизации

Все перечисленные акты Законы, Приказы формируют многоуровневую систему контроля за оборотом ветеринарных препаратов в Казахстане. Они охватывают все стадии: от разработки и производства до выхода на рынок и использования. Однако, хотя каждый из этих документов вносит свой вклад в обеспечение качества и безопасности, системное и сквозное внедрение принципов GMP во всю эту вертикаль регулирования является следующим логическим шагом. Например, если производственные условия (регулируемые Приказом № 7-1/848) не полностью соответствуют GMP, это может привести к нестабильности качества, что в свою очередь повлияет на результаты апробации и возможности регистрации, а также, в конечном итоге, на безопасность и эффективность лекарственных средств в руках конечного потребителя.

Гармонизация с GMP означает не просто выполнение отдельных требований, а создание целостной системы управления качеством, которая охватывает:

- ✓ Четкие и валидированные процессы на каждом этапе производства.
- ✓ Квалифицированный и обученный персонал.
- ✓ Надлежащую документацию и систему контроля записей.
- ✓ Управление рисками и отклонениями.
- ✓ Системы обеспечения прослеживаемости и отзыва продукции.
- ✓ Постоянный мониторинг и улучшение качества.

Тем не менее, для достижения полного соответствия международным стандартам качества и безопасности, характерным для GMP, необходимо углубление и гармонизация всех этих регуляторных слоев. Это означает не только дальнейшую детализацию технических требований к производству (как в Приказе № 7-1/848), но и более тесную интеграцию принципов управления качеством GMP во все процедуры - от подготовки нормативно-технической документации и апробации до государственной регистрации. Такой подход позволит обеспечить более стабильное и предсказуемое качество ветеринарных лекарственных средств, укрепит позиции казахстанских производителей на международной арене и, самое главное, повысит уровень ветеринарно-санитарного благополучия и безопасности животных и человека.

Этапы получения ветеринарно-санитарного заключения и проверки соответствия для запуска производства ветеринарных препаратов в Казахстане

Для запуска производства ветеринарных лекарственных средств в Республике Казахстан необходимо получить ветеринарно-санитарное заключение и пройти проверку соответствия объекта установленным

требованиям. Этот процесс регулируется рядом нормативных правовых актов, которые обеспечивают безопасность и качество производимой продукции.

Получение ветеринарно-санитарного заключения. Основопологающим документом является Приказ МСХ РК от 21 мая 2015 года № 7-1/453 «Об утверждении Правил выдачи ветеринарных документов и требований к их бланкам». Этот приказ устанавливает порядок выдачи ветеринарно-санитарных заключений, которые подтверждают соответствие объекта производства ветеринарным (ветеринарно-санитарным) требованиям [21].

Также необходимо учитывать Приказ МЗ РК от 20 августа 2021 года № ҚР ДСМ-84 «Об утверждении форм учетной и отчетной документации в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия населения» [22], который содержит требования к учету и отчетности в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия, в том числе и для объектов ветеринарного назначения.

Проверка соответствия объекта. Проверка соответствия объекта производства осуществляется на основании Приказа и.о. МСХ РК от 29 мая 2015 года № 7-1/498 «Об утверждении ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требований к объектам производства, осуществляющим выращивание, реализацию животных» [23]. Хотя этот приказ в первую очередь касается объектов, занимающихся выращиванием и реализацией животных, его требования могут быть применимы и к производству ветеринарных лекарственных средств, особенно если на территории производства содержатся животные для проведения испытаний или контроля качества.

Приказ МСХ РК от 23 сентября 2015 года № 7-1/848 [12] который уже подробно рассмотрен также играет ключевую роль в проверке соответствия. Он содержит подробные требования к зданиям, помещениям, оборудованию, технологическим процессам и контролю качества на производстве ветеринарных лекарственных средств.

Далее процедура подтверждения о присвоении учетного номера объектам по производству, хранению и реализации ветеринарных препаратов.

Процедура присвоения учетного номера объектам, задействованным в производстве, хранении и реализации ветеринарных препаратов, является обязательным этапом в системе государственного контроля и надзора в Республике Казахстан. Этот процесс регламентируется Приказом МСХ РК от 23 января 2015 года № 7-1/37 «О правилах присвоения учетных номеров объектам производства, осуществляющим выращивание животных, заготовку (убой), хранение, переработку и реализацию животных, продукции и сырья животного происхождения, а также организациям по производству, хранению и реализации ветеринарных препаратов, кормов и кормовых добавок» [24].

Этот приказ обеспечивает прослеживаемость и систематизацию информации обо всех субъектах ветеринарной деятельности, включая производителей ветеринарных лекарственных средств. Присвоение учетного

номера подтверждает, что объект зарегистрирован в государственной системе и его деятельность находится под контролем уполномоченных органов.

Основная цель присвоения учетного номера заключается в ведении государственного реестра всех объектов, связанных с оборотом животных, продукции животного происхождения и ветеринарных товаров. Обеспечении прослеживаемости продукции и сырья на всех этапах от производства до реализации. Упрощении государственного ветеринарного контроля и надзора, позволяя уполномоченным органам эффективно мониторить деятельность объектов. Предотвращении незаконного оборота ветеринарных лекарственных средств и обеспечении эпизоотического благополучия.

Процесс получения ветеринарно-санитарного заключения и проверки соответствия включает в себя следующие этапы:

Подготовка документов. Заявитель собирает необходимую документацию, подтверждающую соответствие объекта требованиям, установленным вышеуказанными приказами.

Подача заявления. Заявление на получение ветеринарно-санитарного заключения подается в уполномоченный орган.

Инспекция объекта. Проводится проверка объекта на соответствие ветеринарным (ветеринарно-санитарным) требованиям. Инспекция может включать в себя осмотр помещений, оборудования, проверку документации и технологических процессов.

Выдача заключения. При положительном результате проверки выдается ветеринарно-санитарное заключение (рисунок 1).



Рисунок 1 - Схема действий при оказании услуги по выдаче заключения на объекты государственного ветеринарно-санитарного контроля и надзора для производства ветеринарных препаратов

Для успешного прохождения всех процедур, связанных с запуском и функционированием производства ветеринарных лекарственных средств, важно учитывать не только ранее упомянутые ключевые приказы, но и широкий спектр других действующих нормативных правовых актов, регулирующих обращение ветеринарных препаратов в Республике Казахстан и в рамках ЕАЭС. Эти документы формируют всеобъемлющую правовую среду, которую каждый производитель должен строго соблюдать:

1. *Приказ МСХ РК от 30 октября 2014 года № 7-1/559 «Об утверждении нормативных правовых актов в области ветеринарии»* [25]. Этот приказ является одним из наиболее широких по охвату, поскольку он утверждает множество других нормативных правовых актов в области ветеринарии. По сути, он является документом, который консолидирует и вводит в действие различные правила и требования, касающиеся ветеринарно-санитарной безопасности, профилактики болезней, надзора и других аспектов ветеринарной деятельности. Для производителя ветеринарных лекарственных средств это означает, что помимо прямых норм, касающихся производства, ему необходимо учитывать и другие, утвержденные этим приказом, которые могут косвенно влиять на процесс, например, в части требований к сырью животного происхождения или к обращению с биологическими отходами.

2. *Приказ МСХ РК от 18 апреля 2019 года № 158 «О некоторых вопросах осуществления государственного контроля и надзора на приграничной территории Республики Казахстан с Кыргызской Республикой и Российской Федерацией»* [26]. Этот приказ имеет критическое значение для производителей, которые занимаются или планируют заниматься импортом/экспортом сырья или готовой продукции через приграничные зоны с Кыргызстаном и Россией. Он регулирует порядок осуществления государственного ветеринарного контроля и надзора на границах, устанавливает требования к документации, процедурам досмотра и мерам при выявлении несоответствий. Знание этого приказа позволяет производителям избежать задержек и проблем при трансграничном перемещении ветеринарных препаратов и их компонентов, обеспечивая соблюдение всех карантинных и санитарных норм.

3. *Решение Коллегии ЕЭК от 13 февраля 2018 года № 27 «Об утверждении Единых ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требований, предъявляемых к объектам, подлежащим ветеринарному контролю (надзору)»* [27]. Это один из ключевых документов на уровне ЕАЭС. Его цель - гармонизировать ветеринарные (ветеринарно-санитарные) требования для всех объектов, подлежащих контролю на территории стран-членов ЕАЭС (Казахстан, Россия, Беларусь, Кыргызстан, Армения). Для производителя ветеринарных лекарственных средств это означает, что его производственные условия и процессы должны соответствовать не только национальным, но и

единым межгосударственным стандартам. Соблюдение этих требований критически важно для получения доступа на рынки других стран ЕАЭС и обеспечения свободного перемещения продукции внутри союза.

4. *Решение Совета ЕЭК от 10 ноября 2017 года № 80 «Об утверждении Правил организации проведения лабораторных исследований (испытаний) при осуществлении ветеринарного контроля (надзора)»* [28]. Этот документ также является межгосударственным и регламентирует порядок проведения лабораторных исследований (испытаний) в рамках ветеринарного контроля и надзора на территории ЕАЭС. Для производителей ветеринарных лекарственных средств это означает, что процедуры отбора проб, методы испытаний и требования к аккредитации лабораторий, осуществляющих контроль их продукции или сырья, должны соответствовать этим единым правилам. Это обеспечивает взаимное признание результатов исследований между странами ЕАЭС и способствует единому подходу к оценке качества и безопасности.

5. *Приказ МСХ РК от 30 января 2015 года № 7-1/68 «Об утверждении Правил идентификации сельскохозяйственных животных»* [29]. Хотя этот приказ напрямую касается идентификации сельскохозяйственных животных, он может быть важен для производителей ветеринарных лекарственных средств, особенно если их деятельность включает:

- ✓ Производство вакцин или диагностикумов для животных, где важно отслеживать популяции, подвергающиеся вакцинации или тестированию.

- ✓ Работу с животными на вивариях или в исследовательских целях, где требуется строгий учет и идентификация.

- ✓ Контроль за безопасностью сырья животного происхождения, так как идентификация позволяет отслеживать происхождение животных и их ветеринарный статус.

6. *Приказ МСХ РК от 16 января 2015 года № 7-1/19 «Об утверждении Правил выдачи акта экспертизы (протокола испытаний)»* [30]. Этот приказ устанавливает порядок выдачи актов экспертизы (протоколов испытаний), которые являются официальными документами, подтверждающими результаты лабораторных исследований. Для производителя ветеринарных лекарственных средств это означает, что все испытания качества сырья, промежуточной и готовой продукции, проводимые в аккредитованных лабораториях, должны быть оформлены в соответствии с этими правилами. Эти акты являются неотъемлемой частью документации для государственной регистрации препарата и подтверждения его качества и безопасности.

7. *Приказ МСХ РК от 30 апреля 2015 года № 7-1/393 «Об утверждении Правил отбора проб перемещаемых (перевозимых) объектов и биологического материала»* [31]. Этот приказ регулирует процедуры отбора проб как для объектов, которые перемещаются (транспортируются), так и для биологического материала. Для производителя ветеринарных препаратов это критически важно:

- ✓ При получении сырья: Отбор проб должен соответствовать установленным правилам для обеспечения достоверности входного контроля.
- ✓ При отправке готовой продукции: Пробы для контроля качества должны быть отобраны по утвержденной методике.
- ✓ В рамках государственного контроля (надзора): Производитель должен быть готов к тому, что уполномоченные органы будут отбирать пробы в соответствии с этими правилами. Правильный отбор проб является основой для получения достоверных результатов лабораторных исследований.

Таким образом, успешное функционирование производства ветеринарных препаратов в Казахстане требует не только соответствия общим производственным требованиям и наличия лицензии, но и глубокого понимания, а также строгого соблюдения широкого спектра нормативных правовых актов, регулирующих различные аспекты обращения ветеринарных препаратов. Это включает в себя правила оформления документации, прохождения лабораторных исследований, перемещения продукции и даже идентификации животных. Интеграция национального законодательства с решениями Евразийского экономического союза (ЕАЭС) также подчеркивает важность соответствия межгосударственным стандартам, что необходимо для конкурентоспособности и расширения рынков сбыта. Для более глубокого понимания этой многогранной системы, рассмотрены ключевые отличия между получением ветеринарно-санитарного заключения/проверки соответствия в Казахстане и получением сертификата GMP. Это поможет понять принципиальную разницу в их целях, масштабах и международном признании.

Ветеринарно-санитарное заключение/Проверка соответствия (Казахстан). Ветеринарно-санитарное заключение, выдаваемое в Казахстане, а также проверки соответствия объекта согласно национальным приказам (№ 7-1/453, № 7-1/848, № 7-1/498 и др.), имеют целью обеспечить соответствие производственной площадки и процессов основным национальным санитарно-эпидемиологическим и ветеринарным требованиям. Их главная задача подтвердить, что объект способен производить безопасную продукцию, не создающую угрозы для здоровья животных и человека, а также обеспечивать эпизоотическое благополучие территории.

Основные аспекты проверки:

- ✓ Гигиена и санитария: Чистота помещений, дезинфекция, борьба с вредителями.
- ✓ Инфраструктура: Соответствие зданий, помещений и оборудования базовым санитарным нормам (например, гладкие поверхности, легко очищаемые полы, наличие санпропускников).
- ✓ Пространственное разделение: Отделение «чистых» и «грязных» зон, предотвращение перекрестного загрязнения на базовом уровне.
- ✓ Безопасность технологических процессов: Общие принципы безопасного ведения производства.
- ✓ Соблюдение национальных ветеринарно-санитарных правил.

Выдающий орган: Государственные ветеринарные и санитарно-эпидемиологические службы Республики Казахстан (например, Комитет ветеринарного контроля и надзора МСХ РК, органы санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения).

Правовая основа: Закон РК «О ветеринарии», Приказы МСХ РК № 7-1/848, № 7-1/453, № 7-1/498 и Приказ МЗ РК № ҚР ДСМ-84, а также другие национальные нормативные правовые акты.

Признание: преимущественно национальное. Это документ, необходимый для легальной деятельности внутри Республики Казахстан. Он не имеет автоматического международного признания как стандарт качества производства.

Характер требований: более сосредоточен на состоянии объекта, соблюдении базовых санитарных норм и предотвращении явных рисков. Это скорее минимально необходимые условия для обеспечения безопасности и гигиены производства.

Сертификат GMP. Сертификат GMP подтверждает, что производство ветеринарных лекарственных средств и лекарственных средств для медицинского применения соответствует международно признанным стандартам системы управления качеством на всех этапах производства и контроля качества. Его цель гарантировать, что продукция производится и контролируется последовательно в соответствии со стандартами качества, пригодными для ее использования, и в соответствии с требованиями регистрационного досье и спецификации продукта. GMP фокусируется не только на конечном продукте, но и на системе, которая этот продукт производит.

Основные аспекты проверки GMP:

✓ Система качества: Наличие и функционирование всеобъемлющей фармацевтической системы качества (ФСК), включая процедуры, ответственность, управление документацией, управление изменениями, отклонениями, САРА (корректирующие и предупреждающие действия).

✓ Персонал: Квалификация, обучение, гигиена и ответственность персонала.

✓ Помещения и оборудование: Проектирование, строительство, расположение, обслуживание, квалификация и валидация. Классификация чистых помещений, контроль параметров окружающей среды (температура, влажность, чистота воздуха).

✓ Документация: Разработка, ведение и хранение всей производственной и контрольной документации, включая стандартные операционные процедуры, протоколы, записи.

✓ Производственные операции: четко определенные и валидированные процессы, предотвращение перекрестной контаминации на системном уровне, управление материалами (прием, хранение, выдача).

- ✓ Контроль качества: Наличие независимой службы качества, тестирование сырья, промежуточной и готовой продукции, стабильность, хранение образцов.
- ✓ Внешние подрядчики: Контроль за деятельностью поставщиков и подрядчиков.
- ✓ Рекламации и отзыв продукции: Эффективные системы для работы с жалобами и отзыва продукции с рынка.
- ✓ Самоинспекции и аудиты качества.

Выдающий орган: Уполномоченные органы по лекарственным средствам национальных или региональных регуляторов (например, ЕМА в Европе, FDA в США, или национальные регуляторы стран-членов ЕАЭС, имеющие полномочия по выдаче GMP сертификатов). В Казахстане, уполномоченный орган КМФК МЗ РК, который осуществляет оценку соответствия условий производства требованиям GMP.

Правовая основа: Международные руководства (WHO GMP, EU GMP Guidelines, PIC/S GMP Guide), а также национальные законодательные и подзаконные акты, имплементирующие эти стандарты Приказ МЗ РК № ҚР ДСМ-15 [4], Решение ЕАК № 77 [3].

Характер требований: более комплексный, системный и ориентированный на качество на каждом этапе. Это не просто проверка соответствия на момент инспекции, а оценка постоянно действующей системы, предотвращающей дефекты и обеспечивающей воспроизводимость качества. Ключевые отличия на рисунке 1.



Рисунок 1 – Ключевые отличия требований для производства ветеринарных лекарственных средств

Таким образом, нормативно-правовое регулирование производства ветеринарных лекарственных средств во всех ключевых моментах происходит по своему установленному пути, что затрудняет переход на стандарты GMP, в частности предъявляются серьезные требования к государственной

контрольно-разрешительной системе. Кроме разработки соответствующей нормативно-правовой регулирующей базы, необходимо обеспечить адекватную подготовку достаточного числа квалифицированных и опытных специалистов, способных организовать GMP-инспектирование всех видов производств ветеринарных лекарственных средств. Данные новые требования к регистрации для ветеринарных лекарственных средств становятся обязательными, что также может блокировать процедуры регистрации новых лекарственных средств, а в перспективе приведет к невозможности перерегистрации уже зарегистрированных ветеринарных лекарственных средств.

По данным комитета ветеринарного контроля и надзора МСХ РК, на территории РК на сегодняшний день зарегистрированы более 10 производителей которые подтвердили свою деятельность согласно правилам выдачи лицензии для занятия деятельностью в сфере ветеринарии [17,32] (таблица 3), Эти производители выпускают ветеринарные лекарственные средства для борьбы с такими заболеваниями, как сибирская язва, пастереллез, лептоспироз, чума мелких жвачных, оспа овец, эктима овец, эмфизематозный карбункул КРС, ринопневмония лошадей, высокопатогенный грипп птиц, а также туберкулин, препараты против эхинококкоза плотоядных животных и различные диагностические средства гемолизин, комплемент, единый бруцеллезный антиген, антиген для Роз бенгал пробы, антиген для кольцевой реакции молока, антиген для лейкоза КРС и др.

На данный момент проблемы внедрения стандартов надлежащих практик для производителей ветеринарных лекарственных средств, были и остаются в точности такими же, как и ранее для фармпредприятий, при этом сроки внедрения GMP для ветеринарных лекарственных средств, как изложено выше, ограничены сроком 1 января 2028 года. Несмотря на вышеизложенные факты, производители ветеринарных лекарственных средств не учитывают опыт фармацевтической отрасли, при этом отсутствие подготовленных кадров и нехватка финансовых средств также озвучивается сейчас производителями ветеринарных лекарственных средств.

Таблица – 3 Список основных производителей ветеринарных лекарственных средств в Казахстане

№	Наименование	Расположение
1	ТОО Инновационное предприятие «Сана ^k »	г. Алматы
2	ТОО «НПЦ ДиаВак АБН»	
3	ТОО «Акынтай»	
4	ТОО «КазНИВИ»	
5	ТОО «Казфармаком»	
6	ТОО «Казбиоком – Казахстанская технологическая компания»	
7	ТОО «НПП «Антиген»	в Алматинской области
8	ТОО «Биовет»	

9	ТОО «Шитемір»	
10	ТОО «BIOTRON GROUP»	в Акмолинской области
11	ТОО «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»	в Жамбылской области
12	ТОО «OtarBioPharm»	

Из 12 производителей ветеринарных лекарственных средств, ТОО «OtarBioPharm» обладает GMP сертификатом, который подтверждает соответствие производства лекарственных средств медицинского назначения. Остальные производители действуют в соответствии с требованиями действующих нормативно-правовых актов в области производства ветеринарных препаратов в Республике Казахстан.

Требования к производству ветеринарных лекарственных средств в ЕАЭС сформулированы в едином документе - Правилах регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории ЕАЭС. Эти правила охватывают широкий спектр аспектов, начиная от производства и заканчивая реализацией ветеринарных лекарственных средств. Согласно требованиям, производство ветеринарных лекарственных средств должно осуществляться в строгом соответствии GMP, что означает наличие специальных помещений, оборудования, квалифицированного персонала, а также соблюдение всех технологических процессов, соответствовать установленным требованиям по качеству, эффективности и безопасности, должны проводиться строгие испытания для подтверждения этих характеристик. Производители обязаны осуществлять постоянный контроль качества выпускаемой продукции. Все страны-члены ЕАЭС (Россия, Казахстан, Беларусь, Армения и Киргизия) обязаны соблюдать эти правила. Однако, скорость и полнота внедрения могут отличаться в разных странах. Это связано с особенностями национального законодательства и инфраструктуры. Важный момент: даже если страна является членом ЕАЭС, для ввоза и реализации ветеринарных лекарственных средств на ее территорию может потребоваться дополнительная регистрация.

Учитывая, что производство фармацевтических лекарственных средств для человека и лекарственных средств для животных будут регулироваться на территории ЕАЭС одним документом, кажется логичным обратить внимание на опыт фармацевтических предприятий страны и использовать знания фармацевтических специалистов в области внедрения GMP, иначе внедрение стандарта для ветеринарной отрасли может растянуться на долгие годы. Также может быть необходимо создать государственную программу поддержки ветеринарных производителей, по аналогии с программами развития фармацевтической отрасли, которые успешно действуют в стране долгие годы, и благодаря которым доля отечественных препаратов на рынке лекарственных средств увеличилась в несколько раз.

На основе опыта внедрения стандартов GMP в фармацевтической отрасли можно выделить следующие направления для решения возникающих задач: соблюдение сроков внедрения стандартов ЕАЭС, что обеспечит

соответствие продукции международным требованиям и стандартам; повышение квалификации сотрудников, опираясь на опыт фармацевтической отрасли, с целью улучшения профессиональных навыков и эффективного применения новых стандартов; оказание государственной поддержки отечественным производителям, что поможет улучшить конкурентоспособность на внутреннем и международном рынках; создание консорциумов и объединение усилий нескольких предприятий для совместного решения проблем и внедрения GMP, что позволит оптимизировать ресурсы и повысить эффективность процессов; активное сотрудничество с местными и международными экспертами, привлечение консультантов для разработки и внедрения систем качества; разработка и внедрение инновационных решений для повышения качества продукции и процессов, с учетом современных тенденций в области производства и управления качеством. Эти меры помогут повысить эффективность внедрения GMP и улучшить качество продукции, соответствующее мировым стандартам.

Таким образом, внедрение GMP в производство ветеринарных лекарственных средств в Казахстане является стратегически важным шагом для развития отрасли. Важно разработать национальные нормативно-правовые акты, регулирующие запуск и контроль производства ветеринарных лекарственных средств. Следует назначить уполномоченный орган для систематизации процедур внедрения GMP. Отсутствие четких стандартов, нормативных документов, системного подхода, государственной поддержки может привести к сокращению ассортимента и доступности ветеринарных лекарственных средств. В результате может пострадать система обеспечения лекарственных средств всей животноводческой отрасли, а также фармацевтической помощи населению. Для решения этой проблемы требуется внесение изменений в действующее законодательство.

1.3. Понятие и цели инспекции в ветеринарной отрасли. Виды инспекции (первичная, периодическая).

Согласно требованиям Правил к производству ветеринарных лекарственных средств являются такими же, как и при производстве лекарственных средств для медицинского применения. Дополнительно существуют специальные требования настоящих Правил для ветеринарных лекарственных препаратов и иммунобиологических ветеринарных лекарственных препаратов изложены в приложениях № 4 и 5 [3].

Исходя из этого, следует отметить, что процедура проведения фармацевтических инспекций, регламентированная приказом МЗ РК от 27 января 2021 года № КР ДСМ-9 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций по надлежащим фармацевтическим практикам», не различается по своему порядку (плановый и внеплановый) как для производства лекарственных средств для медицинского применения, так и для ветеринарных лекарственных средств.

Основанием для проведения инспекции в плановом порядке является заявление субъекта в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий и (или) решение государственного органа. Основанием для проведения инспекции во внеплановом порядке является решение государственного органа и/или экспертной организации. Инспекция в плановом порядке проводится в случаях: получения сертификата (заключения); лицензирования, регистрации, перерегистрации, экспертизы лекарственных средств; подтверждения субъектами, получившими сертификат, подтверждающий соответствие объекта требованиям надлежащих фармацевтических практик в сфере обращения лекарственных средств, не реже одного раза в два года в соответствии с графиком инспекций, утвержденным руководителем государственного органа в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий; по надлежащей клинической практике проводится до начала, в ходе или после завершения клинических исследований лекарственных средств, медицинских изделий классов потенциального риска применения 3, 2б и имплантируемых медицинских изделий; инспекции системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в случаях, предусмотренных правилами надлежащей практики фармаконадзора РК и (или) ЕАЭС.

Инспекция во внеплановом порядке проводится в случаях: проведения расследований, связанных с безопасностью, качеством и эффективностью лекарственных препаратов в соответствии с программой проведения фармацевтической инспекции; регистрации, перерегистрации, экспертизы лекарственных средств; по надлежащей клинической практике проводится в случаях выявления в ходе проведения экспертизы клинических отчетов, связанных с регистрацией лекарственного средства, фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений, представленных заявителем в регистрационном досье в отношении проведенных клинических исследований (испытаний) лекарственных средств.

Инспекция в плановом порядке проводится фармацевтическим инспектором по графику проведения инспекций в соответствии с программой проведения фармацевтического инспектирования.

Инспекция на соответствие требованиям GMP проводится фармацевтическим инспектором по графику проведения инспекций в соответствии с программой инспектирования производства лекарственных средств по форме согласно приложению 1 к Решению Совета ЕЭК № 83 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций» от 3 ноября 2016 года. Процедура инспекции состоит из следующих этапов (Рисунок 2).

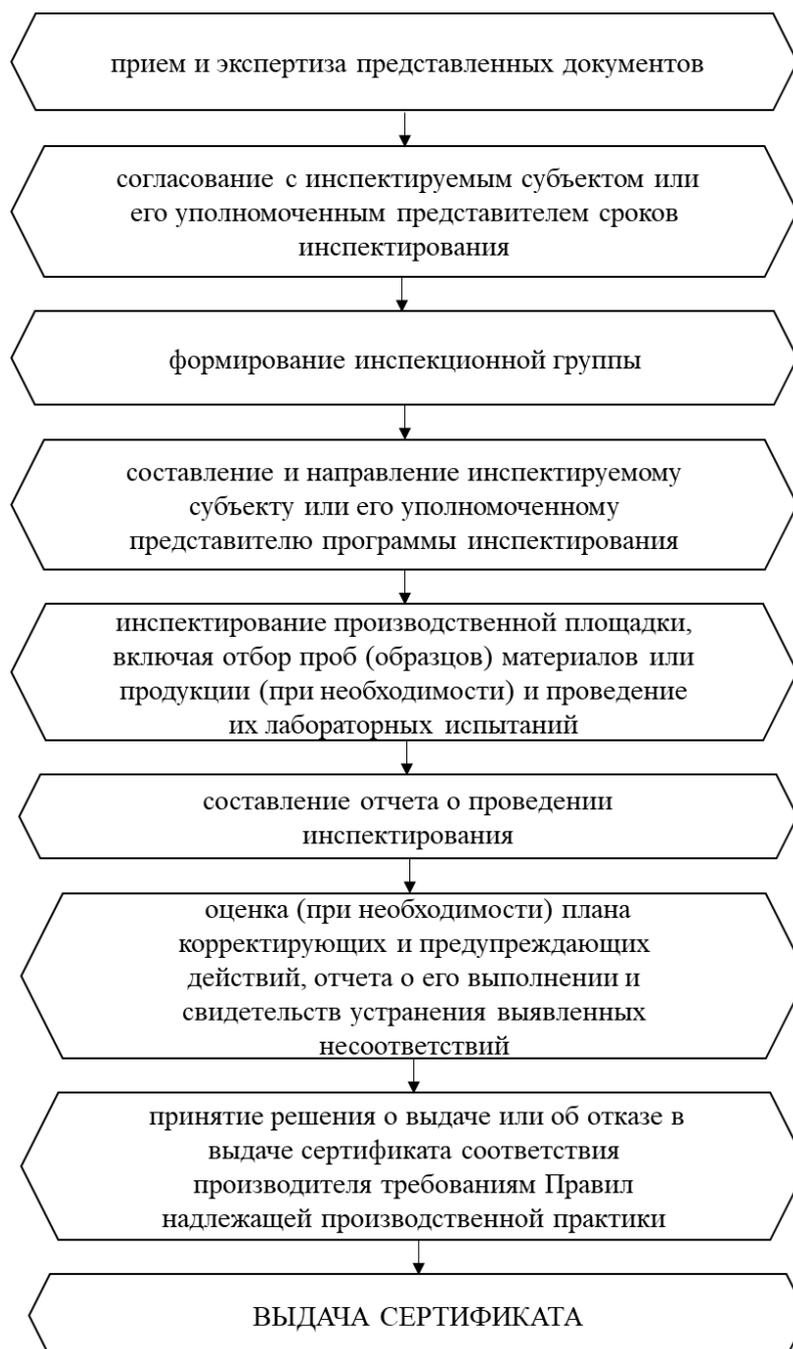


Рисунок 2 – процедура проведения инспекции

Инспекция в фармацевтической отрасли представляет собой официальное признание уполномоченным органом соответствия фармацевтического предприятия или его отдельных участков (система управления качеством, производственная площадка, лаборатория контроля качества) установленным стандартам и требованиям. В контексте GMP, инспекция подтверждает, что производитель способен стабильно выпускать лекарственные средства, отвечающие высоким стандартам качества, безопасности и эффективности. Данная процедура является комплексной оценкой, включающей тщательный аудит документации, инспектирование производственных помещений и процессов, а также проверку квалификации персонала. Успешное прохождение инспекции свидетельствует о зрелости системы качества предприятия и его способности обеспечивать надлежащее производство лекарственных средств. На рисунке 3 представлены основные цели инспекции GMP в фармацевтической отрасли.



Рисунок 3 - Основные цели инспекции GMP в фармацевтической/ветеринарной отрасли

Порядок оказания государственной услуги «Выдача сертификатов на соответствие надлежащих фармацевтических практик»

Для получения данной государственной услуги заявителю, после получения официального уведомления о завершении процедуры рассмотрения плана корректирующих и предупреждающих действий и отчета о его выполнении, необходимо подать соответствующую заявку через Портал «электронного правительства» (www.egov.kz, www.elicense.kz). Основные требования к процессу оказания государственной услуги, ожидаемый результат и прочие релевантные сведения подробно изложены в Перечне основных требований к оказанию государственной услуги «Выдача сертификатов на соответствие надлежащих фармацевтических практик». Уполномоченный орган осуществляет прием и регистрацию поступившей через Портал заявки и прилагаемых документов в день их поступления. В случае обращения заявителя в нерабочее время, в выходные или праздничные дни, прием заявки и выдача результата оказания государственной услуги переносится на следующий рабочий день. По факту принятия заявки, в личном кабинете заявителя на Портале отображается соответствующий статус и (или) уведомление с указанием даты и времени получения результата оказанной государственной услуги. Уполномоченный орган в течение двух рабочих дней проводит экспертизу представленных документов на предмет их соответствия требованиям. По результатам рассмотрения формируется сертификат на соответствие требованиям GMP либо мотивированный отказ в оказании государственной услуги. Результат оказания государственной услуги направляется заявителю через его личный кабинет на Портале в форме электронного документа, заверенного электронной цифровой подписью руководителя уполномоченного органа или лица, его замещающего.

Общий срок оказания государственной услуги составляет два рабочих дня. Уполномоченный орган обеспечивает обязательное внесение сведений об оказанной государственной услуге в информационную систему мониторинга государственных услуг в установленном порядке. Уполномоченный орган своевременно информирует организации, осуществляющие прием заявлений и выдачу результатов оказания государственной услуги, а также услугодателей и Единый контакт-центр обо всех вносимых изменениях и (или) дополнениях в подзаконные нормативные правовые акты, регламентирующие порядок оказания данной государственной услуги.

Информация о субъектах инспектирования, получивших сертификат, вносится структурным подразделением уполномоченного органа или его территориальным подразделением в Реестр держателей сертификата на соответствие надлежащих фармацевтических практик в течение трех рабочих дней со дня выдачи сертификата на срок его действия.

Сведения о выданных, приостановленных и отозванных уполномоченным органом или его территориальным подразделением сертификатах ежемесячно, до 10 числа месяца, вносятся в Реестр держателей сертификата и размещаются на официальном интернет-ресурсе уполномоченного органа или его территориального подразделения.

Виды инспекции в фармацевтической/ветеринарной отрасли (в контексте GMP):

Первичная инспекция (первоначальная сертификация). Первая оценка соответствия предприятия требованиям GMP. Включает всестороннюю проверку документации, производственных площадок, оборудования, персонала и системы контроля качества. Успешное прохождение приводит к выдаче сертификата GMP на определенный срок. Подготовка к первичной инспекции является наиболее ресурсоемким этапом, требующим значительных усилий по внедрению и документированию всех аспектов GMP.

Периодическая инспекция (инспекционный контроль). После получения первичного сертификата проводятся регулярные инспекции или аудиты для подтверждения дальнейшего соответствия требованиям. Периодические проверки могут быть плановыми или внеплановыми. Их цель – удостовериться, что предприятие продолжает соблюдать требования GMP и поддерживает эффективную систему качества. Успешное прохождение периодической инспекции обеспечивает продление срока действия сертификата GMP. В ходе этих проверок особое внимание уделяется устранению ранее выявленных несоответствий, внедрению улучшений и адаптации к новым регуляторным требованиям и стандартам.

Таким образом, инспекция GMP в фармацевтике и ветеринарии - это официальное подтверждение соответствия высоким стандартам качества, безопасности и эффективности производства лекарственных средств для людей и животных. Она является комплексной оценкой, направленной на обеспечение выпуска качественной продукции, повышение доверия и облегчение выхода на международные рынки. Различают первичную инспекцию (первоначальное подтверждение соответствия) и периодическую инспекцию (поддержание соответствия и непрерывное совершенствование). Успешное прохождение инспекции является свидетельством зрелой системы качества и способности предприятия обеспечивать надлежащее производство лекарственных средств как для медицинского, так и для ветеринарного применения.

1.4. Роль GMP в обеспечении качества, безопасности и эффективности ветеринарных лекарственных средств.

GMP является фундаментальным принципом обеспечения качества, безопасности и эффективности ветеринарных лекарственных средств. Неукоснительное соблюдение принципов GMP на всех этапах жизненного цикла лекарственных средств от закупки исходного сырья до выпуска готовой формы является императивным для охраны здоровья животных и, как следствие, благополучия человека. GMP регламентирует строгие требования к производственным процессам, инфраструктуре (помещениям и оборудованию), квалификации персонала, системе документации и контролю качества. Неукоснительное следование этим предписаниям гарантирует выпуск каждой серии ветеринарного лекарственного средства в соответствии с утвержденными спецификациями, характеризующегося воспроизводимым качеством и полным соответствием своему терапевтическому назначению. GMP эффективно предотвращает возникновение ошибок, контаминации и отклонений, способных негативно повлиять на качество конечного продукта. Требования GMP направлены на существенное снижение рисков, сопряженных с производством ветеринарных лекарственных средств. Это включает строгий контроль чистоты производственных зон, предотвращение перекрестного загрязнения, обеспечение высокого уровня гигиены персонала, валидацию стерилизационных процессов (при необходимости) и тщательный контроль качества исходных материалов. Соблюдение GMP минимизирует вероятность попадания в препараты нежелательных примесей, микроорганизмов или несоответствующих дозировок, что критически важно для предотвращения вреда здоровью животных.

GMP способствует выпуску ветеринарных лекарственных средств, обладающих заявленной терапевтической эффективностью. Это достигается посредством жесткого контроля качества исходных компонентов, оптимизации технологических процессов, проведения валидации и квалификации оборудования, а также мониторинга стабильности готовой продукции. Следование принципам GMP гарантирует сохранение лечебных свойств лекарственного средства на протяжении всего срока его годности при соблюдении установленных условий хранения.

Хотя основные принципы GMP применимы как к производству лекарственных средств для человека, так и для ветеринарных лекарственных средств, существуют определенные аспекты, которые требуют особого внимания и могут отличаться в силу специфики применения ветеринарных лекарств, целевых видов животных и потенциальных рисков.

Целевые виды животных и разнообразие лекарственных форм. Ветеринарные лекарственные средства предназначены для широкого спектра видов животных, каждый из которых имеет свои физиологические особенности, что может влиять на требования к лекарственным формам (например, кормовые добавки, пасты, инъекции для крупных животных) и

путям введения. GMP для ветеринарных лекарственных средств (должен учитывать это разнообразие).

Потенциальный перенос остатков в пищевые продукты. Для продуктивных животных (например, сельскохозяйственных животных, используемых для получения мяса, молока, яиц) существует риск попадания остатков ветеринарных лекарственных средств в пищевые продукты. GMP в этой области уделяет особое внимание контролю за периодом выведения лекарственных средств (каренцией) и предотвращению загрязнения пищевой цепочки.

Производство медикаментированных кормов. Производство ветеринарных лекарственных средств, предназначенных для включения в корма, представляет собой отдельную область, требующую специфических GMP, учитывающих особенности смешивания, гомогенность распределения действующего вещества в корме и предотвращение перекрестного загрязнения кормов, предназначенных для разных видов животных или немедикаментированных кормов.

Иммунобиологические ветеринарные лекарственные средства. Производство вакцин и других иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств имеют свои уникальные требования к контролю контаминации, работе с живыми микроорганизмами и обеспечению иммуногенности препаратов. GMP для этой категории лекарственных средств имеет дополнительные разделы или приложения.

Условия содержания животных. При производстве отдельных ветеринарных лекарственных средств, особенно иммунобиологических, содержание животных используется для контроля качества или получения биологического материала. Для этого требуется обеспечить надлежащие условия чистоты, вентиляцию, безопасность, а также строгое соблюдение санитарно-гигиенических требований и санитарно-ветеринарного надзора. Основная цель такого содержания заключается в создании безопасной и контролируемой среды, обеспечивающей сохранение здоровья животных и качество производимых лекарственных средств.

Перекрестное загрязнение. Риск перекрестного загрязнения может быть более значимым в ветеринарном производстве из-за разнообразия препаратов и потенциального использования одних и тех же производственных линий для разных видов животных. Требуются строгие меры по очистке и валидации процессов очистки.

Персонал. Хотя общие требования к квалификации персонала остаются, может потребоваться дополнительная подготовка персонала, работающего с ветеринарными лекарственными средствами, по вопросам, специфичным для животноводства и ветеринарной медицины.

Таким образом, GMP представляет собой целостную систему, обеспечивающую не только формальное соответствие ветеринарных лекарственных средств установленным стандартам качества, но и гарантирующую их безопасность для целевых видов животных и сохранение

их терапевтической эффективности. Внедрение GMP является не только этически обоснованным, но и экономически целесообразным для производителей ветеринарных лекарственных средств, а инспекция служит независимым подтверждением приверженности этим основополагающим принципам.

Глава 2. Подготовка к первичной инспекции GMP: пошаговое руководство

Первым и одним из наиболее важных шагов на пути к успешной первичной инспекции GMP является формирование компетентной и ответственной рабочей группы. Эта группа будет играть ключевую роль в разработке, внедрении и контроле системы GMP на предприятии по производству ветеринарных лекарственных средств, а также в подготовке всей необходимой документации и процедур для прохождения инспекции.

2.1. Создание рабочей группы по внедрению GMP и подготовке к инспекции: состав, роли и обязанности.

Состав рабочей группы должен быть междисциплинарным и включать представителей ключевых подразделений предприятия, чья деятельность непосредственно или косвенно влияет на качество выпускаемой продукции.

Рекомендуемый состав может включать:

Руководитель рабочей группы (менеджер по качеству или уполномоченное лицо): несет общую ответственность за планирование, координацию и контроль работы группы, а также за взаимодействие с высшим руководством и инспекционным органом.

Уполномоченное лицо (УЛ): обеспечивает поддержку проекта со стороны руководства, выделение необходимых ресурсов и принятие ключевых решений.

Руководитель производства: отвечает за внедрение требований GMP непосредственно в производственных процессах, обучение производственного персонала и контроль за соблюдением процедур.

Руководитель отдела контроля качества (ОКК): отвечает за разработку и внедрение процедур контроля качества, проведение испытаний, анализ результатов и выпуск продукции.

Руководитель отдела обеспечения качества (ООК): отвечает за разработку и внедрение ФСК, управление документацией, проведение внутренних аудитов, управление отклонениями и CAPA (корректирующие и предупреждающие действия).

Инженер по эксплуатации/технический персонал: отвечает за техническое состояние оборудования, его квалификацию и обслуживание, а также за обеспечение надлежащего функционирования инженерных систем (вентиляция, водоснабжение и др.).

Специалист по валидации: отвечает за разработку и проведение валидационных мероприятий для производственных процессов, оборудования и аналитических методов.

Специалист по обучению: отвечает за разработку и проведение программ обучения персонала по GMP и специфическим производственным процессам.

В зависимости от структуры предприятия и специфики производства в рабочую группу можно включить представители других заинтересованных отделов (например, склад, логистика, закупки) рисунок 4.



Рисунок 4 - Состав рабочей группы

Роли и обязанности каждого члена рабочей группы. Для эффективной работы каждый член рабочей группы должен иметь четко определенные роли и обязанности.

Руководитель рабочей группы обычно это уполномоченное лицо или менеджер по качеству, в обязанности который входит: разработка плана проекта по внедрению GMP и подготовке к инспекции, формирование и руководство работой рабочей группы, организация регулярных совещаний рабочей группы, контроль за выполнением задач и сроков, взаимодействие с высшим руководством и предоставление отчетов о ходе проекта также взаимодействие с инспекционным органом и обеспечение своевременного предоставления необходимой информации и документации.

Руководитель производства: разработка и внедрение производственных процедур в соответствии с GMP, обучение производственного персонала требованиям GMP и утвержденным процедурам, контроль за соблюдением GMP в производственных зонах, участие в разработке и внедрении CAPA, связанных с производством.

Руководитель ОКК: разработка и валидация методик контроля качества, входной контроль сырья, промежуточной и готовой продукции, контроль за соблюдением требований GMP в лабораториях ОКК, анализ результатов испытаний и принятие решений о выпуске или отклонении серий, участие в расследовании отклонений и разработке CAPA.

Руководитель ООК: разработка и внедрение ФСК, управление системой документации GMP, организация и проведение внутренних аудитов (самоинспекций), управление отклонениями, CAPA, изменениями, жалобами

и отзывами продукции, организация обучения персонала по общим вопросам GMP, подготовка к внешнему аудиту (инспекций) инспекционного органа.

Инженер по эксплуатации/технический персонал: обеспечение надлежащего технического состояния оборудования и инженерных систем, участие в квалификации оборудования, разработка и выполнение планов технического обслуживания и ремонта, контроль за параметрами микроклимата в производственных зонах.

Специалист по валидации: разработка планов и протоколов валидации и квалификации, проведение валидационных и квалификационных мероприятий, анализ результатов и составление отчетов по валидации и квалификации, участие в разработке процедур очистки и их валидации.

Специалист по обучению: разработка программ обучения по GMP и специфическим производственным процессам, организация и проведение тренингов для персонала, ведение учета и контроля обучения персонала, оценка эффективности обучения.

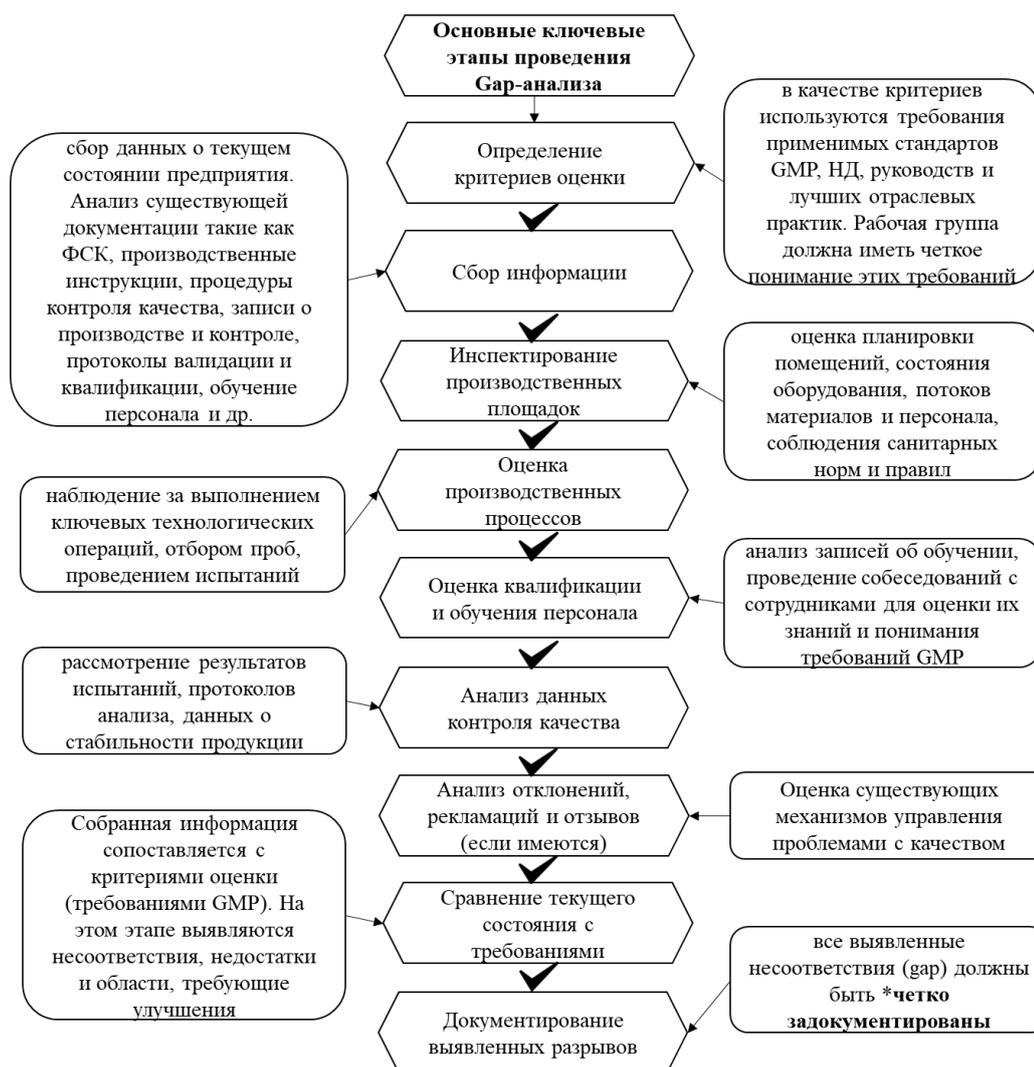
Представители других отделов: обеспечение соблюдения требований GMP в рамках своей деятельности, участие в разработке соответствующих процедур и инструкций, предоставление необходимой информации рабочей группе.

Роль руководства (первый руководитель, курирующий по вопросам производства) заключается в обеспечении стратегического руководства проектом, утверждение ключевых решений и выделение необходимых ресурсов (финансовых, человеческих, материальных), содействие устранению организационных препятствий, демонстрация приверженности принципам GMP.

Перечисленные роли и обязанности членов рабочей группы не являются исчерпывающими и могут быть дополнены в зависимости от специфики предприятия, масштабов производства и распределения функций внутри организации. Важно, чтобы каждая функция, необходимая для внедрения и поддержания GMP, была четко закреплена за ответственным лицом или подразделением. Эффективное взаимодействие, четкое распределение обязанностей и высокий уровень ответственности каждого члена рабочей группы являются залогом успешной подготовки к первичной инспекции GMP. Регулярные совещания, открытое обсуждение возникающих вопросов и совместное решение проблем будут способствовать достижению поставленной цели.

2.2. Проведение Gap-анализа: оценка текущего состояния производства на соответствие требованиям GMP. Разработка плана корректирующих и предупреждающих действий (CAPA).

После формирования рабочей группы следующим критически важным шагом в подготовке к первичной инспекции GMP является проведение тщательного Gap-анализа. Gap-анализ представляет собой систематический процесс сравнения текущего состояния производственной площадки, системы управления качеством, документации и практик предприятия с требованиями стандарта GMP (как национального, так и ЕАЭС, с учетом специфики ветеринарных лекарственных средств) Рисунок 5.



Примечание: * четко задокументированы - для каждого разрыва следует указать: конкретное требование GMP, которое не выполняется, описание текущего состояния, описание выявленного несоответствия (gap), оценка степени риска, связанного с данным несоответствием (например, низкий, средний, высокий), приоритизация выявленных разрывов, не все выявленные несоответствия могут быть устранены одновременно. Необходимо провести приоритизацию на основе оценки рисков, значимости для качества продукции и доступных ресурсов.

Рисунок 5 - Основные этапы тщательного Gap-анализа

Целью данного анализа является выявление разрывов (gaps), то есть областей, в которых текущее состояние не соответствует установленным требованиям. Следует отметить, что для обеспечения более объективного и всестороннего Gap-анализа, особенно при подготовке к первичной инспекции, предприятию может быть целесообразно воспользоваться услугами внешних консультантов, специализирующихся на внедрении GMP и подготовке к инспекции в ветеринарной отрасли. При первичном внедрении GMP и подготовке к инспекции собственный опыт персонала может быть недостаточным для выявления всех потенциальных несоответствий и рисков. Внешние эксперты обладают глубокими знаниями требований GMP, обширным опытом работы с различными предприятиями и свежим взглядом на производственные процессы. Привлечение консультантов может помочь провести более тщательный и объективный Gap-анализ, опыт консультантов позволяет выявить неочевидные несоответствия, которые могут быть упущены внутренним персоналом. Профессионалы могут предвидеть потенциальные проблемные области, на которые обратят особое внимание инспекторы инспекционного органа. Консультанты могут предложить проверенные решения и лучшие практики для устранения выявленных разрывов. Опираясь на опыт профессионалов, предприятие может избежать распространенных ошибок и ускорить процесс подготовки к инспекции также могут проводить специализированные тренинги для персонала, повышая их осведомленность о требованиях GMP и их роли в обеспечении качества.

Таким образом, привлечение опытных консультантов на этапе Gap-анализа может стать ценной инвестицией, позволяющей минимизировать риски, повысить вероятность успешного прохождения первичной инспекции и заложить прочный фундамент для дальнейшего функционирования предприятия в соответствии с требованиями GMP.

Разработка плана корректирующих и предупреждающих действий (САРА)

На основе результатов Гар-анализа разрабатывается план корректирующих и предупреждающих действий. Этот план является ключевым инструментом для устранения выявленных несоответствий и предотвращения их повторного возникновения.

<p style="text-align: center;">Идентификация проблемы. Четкое описание выявленного несоответствия</p>
<p style="text-align: center;">Причина возникновения. Анализ корневой причины (или причин) возникновения несоответствия</p>
<p style="text-align: center;">Корректирующие действия (Corrective Actions). Действия, направленные на устранение существующего несоответствия и его последствий</p>
<p style="text-align: center;">Предупреждающие действия (Preventive Actions). Действия, направленные на предотвращение повторного возникновения аналогичных несоответствий в будущем. Это может включать изменение процедур, обучение персонала, модернизацию оборудования и др.</p>
<p style="text-align: center;">Ответственность. Определение конкретных лиц или подразделений, ответственных за выполнение каждого действия</p>
<p style="text-align: center;">Сроки выполнения. Установление реалистичных сроков для выполнения каждого действия</p>
<p style="text-align: center;">Мониторинг и оценка эффективности. Определение критериев и методов оценки эффективности предпринятых действий. После выполнения действий необходимо убедиться, что несоответствие устранено и не возникает вновь</p>
<p style="text-align: center;">Документирование. Все этапы процесса САРА, включая идентификацию проблемы, анализ причин, планирование и выполнение действий, а также оценку эффективности, должны быть тщательно документированы</p>

Рисунок 6 - План корректирующих и предупреждающих действий

При выявлении любых отклонений на производстве, определении причин их возникновения и оценке потенциального влияния на качество ветеринарных лекарственных средств ключевую роль играет внедрение эффективной системы корректирующих и предупреждающих действий (САРА). Данная система, порядок которой может быть визуализирован схемой (Рисунок 5), должна обеспечивать надлежащую фиксацию и расследование всех отклонений, возникающих на этапах приемки материалов, производства, контроля качества и документирования. Основной целью системы САРА является своевременное осуществление мероприятий, направленных на: устранение выявленных отклонений, предотвращение их повторного возникновения в будущем, систематическое улучшение качества выпускаемой продукции и производственных процессов. Все обнаруженные отклонения,

вне зависимости от их категории или значимости, подлежат немедленной фиксации и протоколированию. Информация об отклонении также вносится непосредственно в учетную запись соответствующей серии продукта с обязательным указанием кода созданного протокола отклонений и кратким описанием сути отклонения. Помимо отклонений, выявленных непосредственно в процессе производства и контроля, дополнительными источниками для инициирования CAPA могут служить: жалобы потребителей, случаи выбраковки продукции, выявленные несоответствия, решения об отзыве продукции, результаты внутренних и внешних аудитов (включая инспекции регулирующих органов), отклонения от установленных параметров технологического процесса также данные мониторинга качества продукта.

К процессу расследования причин отклонений и последующей разработке корректирующих и предупреждающих действий необходимо применять структурированный подход (Рисунок 7). Это позволит установить первопричину возникшей проблемы и корректно классифицировать отклонение, что является критически важным для эффективного управления им. Масштаб и формальность проводимого расследования должны быть соизмеримы с уровнем потенциального риска, связанного с выявленным отклонением.

В функционировании системы управления отклонениями участвует весь персонал предприятия, однако ведущую роль выполняет ООК. При обнаружении отклонения ООК координирует действия по расследованию его причин, сбору необходимых данных и составлению соответствующего отчета. Уполномоченное лицо также проводит анализ выявленного отклонения, при необходимости инициирует совещание с заинтересованными сторонами, предоставляет рекомендации по принятию срочных или дополнительных корректирующих и предупреждающих действий и принимает окончательное решение о необходимости информирования регулирующих органов и о возможности выпуска соответствующей серии продукции.

Эффективно проведенный Gap-анализ и разработанный на его основе план и порядок CAPA являются фундаментом для успешной подготовки к первичной инспекции GMP. Они позволяют предприятию систематически устранить существующие недостатки, укрепить свою систему качества и продемонстрировать свою готовность к соблюдению высоких стандартов GMP.

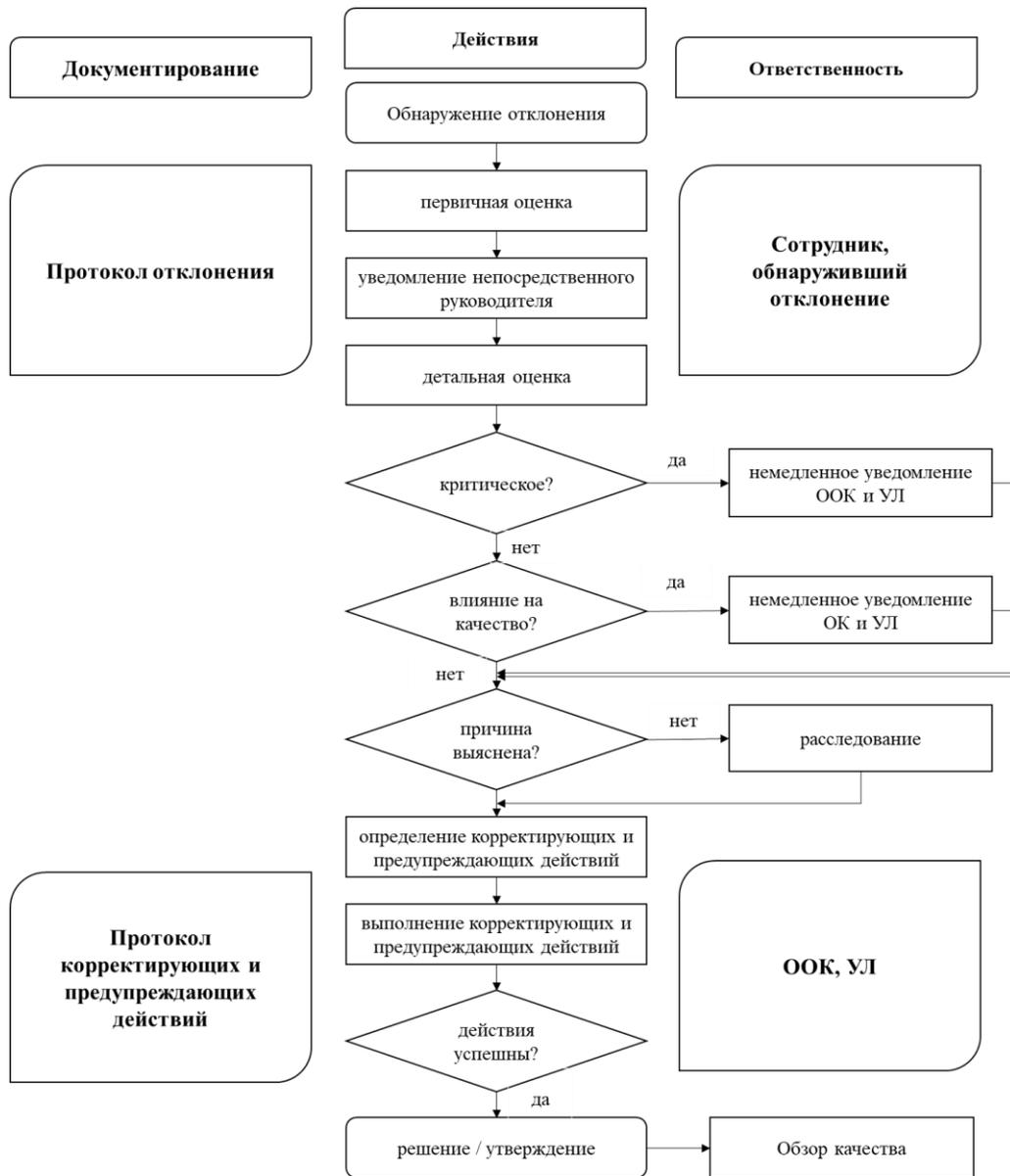


Рисунок 7 - Порядок корректирующих и предупреждающих действий (CAPA)

2.3. Разработка и внедрение системы документации GMP

Система качества в производстве ветеринарных лекарственных средств (СК) представляет собой совокупность всех организованных мер, разработанных для обеспечения того, чтобы лекарственные средства были того качества, которое требуется для их предполагаемого применения. СК охватывает всю деятельность, влияющую на качество продукта, включая разработку, производство, контроль качества, хранение, распределение и отзыв продукции. Производство ветеринарных лекарственных средств должно осуществляться таким образом, чтобы гарантировать их соответствие своему целевому назначению, требованиям регистрационного досье. При этом первостепенной задачей является минимизация рисков для здоровья животных, связанных с безопасностью, качеством и эффективностью лекарственных средств. Ответственность за соблюдение этих основополагающих требований возлагается на высшее руководство предприятия-производителя. Их выполнение требует активного участия и осознанной ответственности персонала всех уровней и подразделений, а также тесного взаимодействия с поставщиками и организациями оптовой торговли. Для достижения указанных целей на предприятии должна быть разработана и эффективно функционировать всесторонняя СК, которая включает в себя надлежащую производственную практику GMP и систему управления рисками для качества. Ключевым аспектом СК является ее документальное оформление, а ее результативность подлежит регулярному контролю. Все элементы ФСК должны быть обеспечены квалифицированным персоналом, располагать необходимыми и соответствующими помещениями, оборудованием и техническими средствами. Руководство несет ответственность за функционирование СК в соответствии с законодательством государств-членов ЕАЭС и национальным законодательством РК. Основные принципы управления качеством, надлежащей производственной практики и управления рисками для качества являются взаимозависимыми и неразрывно связаны и должно найти свое отражение в системе документации предприятия. Ниже приведены основные принципы СК (Рисунок 8).



Рисунок 8 - Основные принципы СК, которые должны быть отражены в документации

Ключевые элементы системы качества производства ветеринарных лекарственных средств и их документальное оформление

В соответствии с принципами GMP, СК представляет собой всеобъемлющую концепцию, охватывающую все аспекты деятельности предприятия, которые прямо или косвенно влияют на качество ветеринарных лекарственных средств. Она включает в себя не только надлежащую производственную практику, но и управление рисками для качества, и распространяется на все стадии жизненного цикла продукта, начиная с разработки и заканчивая прекращением производства. Хотя некоторые элементы СК могут быть общими для всей организации, эффективность ее внедрения, как правило, демонстрируется на уровне производственной площадки. При разработке или изменении СК необходимо учитывать масштаб и сложность деятельности предприятия, а также интегрировать принципы управления рисками для качества с использованием соответствующих инструментов.

Система качества, предназначенная для производства ветеринарных лекарственных средств, должна быть документально оформлена и гарантировать следующее:

- ✓ Обеспечение выпуска продукции посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного совершенствования системы, позволяющей стабильно поставлять продукцию с заданными показателями качества;
- ✓ Управление знаниями о продукции и процессе ее производства на протяжении всего жизненного цикла;

- ✓ Разработка и совершенствование лекарственных средств с учетом требований GMP;
- ✓ Точное определение и соответствие требованиям GMP операций по производству и контролю;
- ✓ Четкое определение ответственности и обязанностей руководителей;
- ✓ Принятие мер для обеспечения соответствия исходных материалов установленным требованиям, а также для выбора, контроля и проверки поставщиков (утвержденной цепи поставки);
- ✓ Внедрение процессов управления деятельностью, передаваемой на аутсорсинг;
- ✓ Установление и поддержание контролируемого состояния посредством эффективного мониторинга и систем контроля процессов и качества продукции;
- ✓ Учет результатов мониторинга при выпуске серий, расследовании отклонений и принятии предупреждающих мер;
- ✓ Проведение необходимого контроля промежуточной продукции, контроля в процессе производства и валидации;
- ✓ Содействие постоянному улучшению на основе актуальных знаний о процессах и продукции;
- ✓ Принятие мер для перспективной оценки и утверждения запланированных изменений до их внедрения;
- ✓ Проведение оценки реализованных изменений для подтверждения достижения цели и отсутствия негативного влияния на качество продукции;
- ✓ Применение соответствующего уровня анализа основных причин при расследовании отклонений, дефектов продукции и других проблем, с последующим определением и внедрением корректирующих и (или) предупреждающих действий, эффективность которых должна быть оценена;
- ✓ Выпуск лекарственных средств только после удостоверения уполномоченным лицом соответствия каждой серии требованиям регистрационного досье и GMP;
- ✓ Принятие достаточных мер для поддержания качества лекарственных средств в течение всего срока годности при хранении и обращении;
- ✓ Наличие процедуры проведения самоинспекций и (или) аудитов качества для регулярной оценки эффективности и пригодности СК.

Руководство несет первостепенную ответственность за наличие эффективной СК, обеспечение необходимыми ресурсами и четкое определение, доведение до сведения и выполнение обязанностей, ответственности и полномочий на всех уровнях предприятия. Периодические обзоры функционирования СК с участием высшего руководства необходимы для определения возможностей постоянного улучшения продукции, процессов и самой системы.

Система качества должна быть четко определена и оформлена документально в виде Руководства по качеству или эквивалентного документа, содержащего описание системы управления качеством, включая ответственность руководства.

Вышеперечисленные основные принципы СК являются фундаментом для построения эффективной системы документации GMP. Четкое отражение каждого из этих принципов в разработанных руководствах, процедурах, спецификациях и записях гарантирует, что все аспекты деятельности предприятия, влияющие на качество ветеринарных лекарственных средств, будут должным образом регламентированы, контролироваться и постоянно совершенствоваться.

Таким образом, документация выступает не просто набором инструкций и записей, а является неотъемлемой и жизненно важной составляющей СК, обеспечивая прочный фундамент для ее эффективного функционирования и достижения целей в области качества. Далее более подробно рассмотрены основные виды документации, входящие в систему GMP (Рисунок 9).

<p align="center">Руководство по качеству (Quality Manual).</p> <p>Описывает общие принципы ФСК, структуру организации, распределение ответственности и основные политики в области качества. Оно является основополагающим документом для всей системы</p>
<p align="center">Стандартные операционные процедуры (СОПы/SOPs).</p> <p>Подробные письменные инструкции, описывающие выполнение конкретных задач или процессов единообразным способом. СОПы охватывают все аспекты деятельности, влияющие на качество (например, приемка материалов, отбор проб, эксплуатация оборудования, очистка помещений, обучение персонала, управление отклонениями и др.)</p>
<p align="center">Спецификации (Specifications).</p> <p>Детальные требования, которым должны соответствовать исходные материалы, промежуточные продукты, готовая продукция, упаковочные материалы и т.д. Они включают перечень испытаний, пределы допустимых значений и методы анализа</p>
<p align="center">Мастер-формулы (Master Formulas) и технологические инструкции (Manufacturing Instructions).</p> <p>Подробные письменные инструкции по производству каждой серии продукта, включая перечень исходных материалов, их количество, описание производственного процесса и необходимые контроли</p>
<p>Протоколы (Protocols). Документы, описывающие запланированные действия и процедуры, которые должны быть выполнены (например, протоколы валидации, протоколы испытаний)</p>
<p>Отчеты (Reports). Документы, содержащие результаты выполненных действий (например, отчеты о валидации, отчеты об испытаниях)</p>
<p align="center">Записи (Records).</p> <p>Документы, содержащие фактические данные и информацию о выполненных действиях, событиях и результатах (например, записи о производстве серий, записи о контроле качества, записи об обучении персонала)</p>
<p>Отчеты (Reports). Документы, содержащие результаты выполненных действий (например, отчеты о валидации, отчеты об испытаниях)</p>
<p>Другие документы. Могут включать организационные схемы, политики, планы валидации, планы обучения и др.</p>

Рисунок 9 - Документация системы качества

Разработка и внедрение четкой, полной и актуальной системы документации СК является критически важным шагом для обеспечения соответствия требованиям GMP и успешного прохождения первичной

инспекции. Объем документации зависит от размера, количества персонала и объемов выпускаемой продукции. Утвержденного списка стандартных операционных процедур не существует, но, в стандарте GMP есть требования к составлению документации. Основные виды документации:

GMP предъявляет строгие требования к системе документации. Эффективная система документации является основой для обеспечения качества выпускаемой продукции, поскольку она обеспечивает создание, управление, контроль и регистрацию всех видов деятельности, прямо или косвенно влияющих на качество продукции. Главной целью системы документации является обеспечение прозрачности и отслеживаемости всех процессов, связанных с производством ветеринарных лекарственных средств. Это достигается посредством:

Создания четких и подробных инструкций. Документация должна содержать достаточно подробные указания, обеспечивающие общее понимание требований и возможность демонстрации их постоянного соблюдения.

Контроля и управления документацией. Необходимо внедрить соответствующие меры контроля для обеспечения точности, целостности, доступности и четкости документов. Регламентирующие документы должны быть доступны в письменном виде и не должны содержать ошибок.

Регистрации выполненных действий. Система должна обеспечивать регистрацию всех действий, влияющих на качество продукции, для подтверждения соответствия установленным требованиям.

Виды документации. В соответствии с требованиями GMP выделяют два основных вида документации регламентирующую и регистрирующую.

Регламентирующая документация (инструкции, указания, требования). Данный тип документации устанавливает порядок выполнения определенных действий и содержит требования, которым необходимо следовать. К регламентирующей документации относятся:

Спецификации: Документы, содержащие подробные требования к исходным и упаковочным материалам, а также к готовой продукции. Спецификации являются основой для оценки качества лекарственных средств.

Производственные рецепты, технологические инструкции, инструкции по упаковке, методики испытаний. Документы, содержащие детальную информацию обо всем используемом сырье, оборудовании и компьютеризированных системах, а также подробные инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний. В данных документах определяются контрольные точки в процессе производства и используемые процессно-аналитические технологии с критериями приемлемости.

Процедуры (СОП): Документы, описывающие порядок выполнения определенных стандартных операций.

Протоколы: Документы, содержащие требования к проведению и регистрации конкретных операций.

Технические соглашения: Соглашения между заказчиками и исполнителями работ, выполняемых сторонними организациями (аутсорсинг).

Регистрирующая документация (записи, отчеты). Данный тип документации содержит свидетельства выполнения различных действий и подтверждает соответствие установленным инструкциям. К регистрирующей документации относятся:

Записи. Документы, подтверждающие выполнение определенных действий, событий или расследований. Для произведенных серий записи содержат полную историю серии, включая информацию о ее реализации. Записи содержат исходные данные, используемые для формирования других записей. В случае электронных записей четко определяются исходные данные и пользователи, ответственные за их ведение. Записи, относящиеся к конкретной серии, могут быть собраны в досье на серию.

Сертификаты анализа. Документы, содержащие сводные результаты испытаний образцов продукции или материалов и оценку их соответствия установленным спецификациям. Оценка соответствия серии может также основываться на анализе данных, полученных в режиме реального времени при использовании процессно-аналитических технологий (РАТ).

Отчеты. Документы, отражающие выполнение конкретных задач, проектов или расследований, включая результаты, выводы и рекомендации.

Одним из ключевых документов, требуемых GMP, является Досье производственной площадки. Это документ, в котором подробно описывается деятельность производителя, имеющая отношение к требованиям GMP. Досье производственной площадки представляет собой ключевой документ, разрабатываемый производителем лекарственных средств. Его целью является предоставление уполномоченным органам исчерпывающей информации о политике в области качества, деятельности производственной площадки, применяемых технологических процессах и контроле качества при производстве лекарственных средств, а также о любых тесно связанных работах, осуществляемых в примыкающих и соседних зданиях. В случае если на производственной площадке выполняется лишь часть производственных операций (например, анализ, упаковка и т.д.), досье должно содержать описание исключительно этих осуществляемых операций.

При подаче досье производственной площадки в уполномоченный орган ключевым требованием является представление четкой и структурированной информации о деятельности производителя в контексте соблюдения требований GMP. Данная информация служит важным инструментом для осуществления общего надзора, а также для эффективного планирования и проведения инспекций на соответствие требованиям GMP.

Досье производственной площадки должно содержать достаточный объем информации, при этом рекомендуется стремиться к тому, чтобы основной текст не превышал 25-30 страниц (без учета приложений). Предпочтение отдается использованию простых планов, рисунков и схем

вместо излишне подробного описательного изложения. Как основной документ, так и приложения должны быть легко читаемы при печати на бумаге формата А4.

Досье производственной площадки является неотъемлемой частью документации системы управления качеством производителя. Для обеспечения его актуальности и соответствия текущей деятельности предприятия необходимо поддерживать досье в обновленном состоянии.

При работе с документацией необходимо соблюдать надлежащую практику, которая включает обеспечение точности, разборчивости, своевременности и подлинности записей. Все записи должны быть внесены в момент выполнения действия и подписаны лицом, ответственным за выполнение данной операции. Любые исправления в документации должны быть подписаны и датированы, при этом первоначальная запись должна оставаться видимой.

Вся документация должна быть утверждена уполномоченными лицами, регулярно пересматриваться и обновляться, а также быть доступной для соответствующего персонала. Нужно руководствоваться принципом «Записывай то, что собираешься сделать. Делай то, что записал. Что не записано - то не сделано!» этот принцип лежит в основе документирования по GMP. Он подчеркивает важность прослеживаемости, обязательность соответствия действиям и инструкциям, и то, что отсутствие записи - отсутствие действия в глазах регуляторов.

2.4. Организация производственных помещений и оборудования в соответствии с требованиями GMP

Организация производственных помещений и размещение оборудования являются критически важными аспектами обеспечения качества ветеринарных лекарственных средств. В соответствии с требованиями GMP, помещения должны быть расположены, спроектированы, построены, оснащены и эксплуатироваться таким образом, чтобы соответствовать проводимым технологическим операциям.

Проектирование и конструкция помещений. Расположение и конструкция производственных помещений должны быть тщательно продуманы с целью:

- ✓ *Минимизации риска ошибок.* Логичное размещение зон производства, хранения и контроля качества, а также оптимальные потоки материалов и персонала, способствуют снижению вероятности перепутывания, неправильной маркировки и других ошибок.
- ✓ *Обеспечения эффективной очистки и обслуживания.* Конструкция помещений должна предусматривать гладкие, легко моющиеся и дезинфицируемые поверхности, отсутствие труднодоступных мест, где могут скапливаться пыль, грязь или микроорганизмы.
- ✓ *Исключения перекрестной контаминации.* Необходимо разделение производственных зон для различных видов продукции или технологических процессов, особенно при работе с потенциально опасными веществами или различными видами животных. Следует предусмотреть отдельные зоны для взвешивания, смешивания, упаковки и хранения.
- ✓ *Предотвращения накопления пыли или грязи.* Системы вентиляции и фильтрации воздуха должны быть спроектированы таким образом, чтобы эффективно удалять пыль и другие частицы из производственной среды.
- ✓ *Исключения любых неблагоприятных факторов для качества продукции.* Необходимо контролировать такие параметры, как освещение, температуру, влажность и вентиляцию, чтобы они соответствовали требованиям технологических процессов и не оказывали негативного воздействия на качество производимых и хранящихся лекарственных средств.

Производственная среда помещений, с учетом всех применяемых мер по защите производства, должна обеспечивать минимальный риск контаминации исходных материалов или готовой продукции. Это достигается посредством следующих принципов:

- ✓ Зонирования по чистоте, то есть в зависимости от критичности технологических операций, производственные помещения подразделяются на зоны с различным уровнем чистоты воздуха;
- ✓ Контроля доступа. Принимаются меры для предотвращения несанкционированного доступа в производственные зоны лиц, не имеющих на это права. Зоны производства, хранения и контроля качества не должны использоваться в качестве проходных путей для персонала, не работающего в данных помещениях.
- ✓ Технического обслуживания. Проводится регулярное и тщательное техническое обслуживание помещений, гарантирующее, что ремонтные и сервисные работы не представляют никакой угрозы для качества продукции.
- ✓ Уборки и дезинфекции. Помещения убираются и, при необходимости, дезинфицируются в соответствии с подробными письменными инструкциями и утвержденными графиками.

Предотвращение перекрестной контаминации. Предотвращение перекрестной контаминации является критически важным аспектом проектирования и эксплуатации производственных помещений для ветеринарных лекарственных средств. Меры по предотвращению перекрестного загрязнения должны быть соизмеримы с потенциальными рисками, которые следует оценивать и контролировать с применением принципов управления рисками для качества.

В зависимости от уровня риска могут потребоваться выделенные производственные помещения и оборудование для определенных производственных и/или упаковочных операций с целью эффективного контроля возможной перекрестной контаминации некоторыми категориями лекарственных средств.

Выделение производственных участков является обязательным в случаях, когда лекарственное средство представляет собой значительный риск, который не может быть адекватно контролирован организационными и/или техническими мерами.

Планировочные решения производственных помещений должны быть тщательно продуманы и соответствовать логической последовательности производственных операций и требуемым уровням чистоты. На рисунке 10 представлены основные принципы планировки.

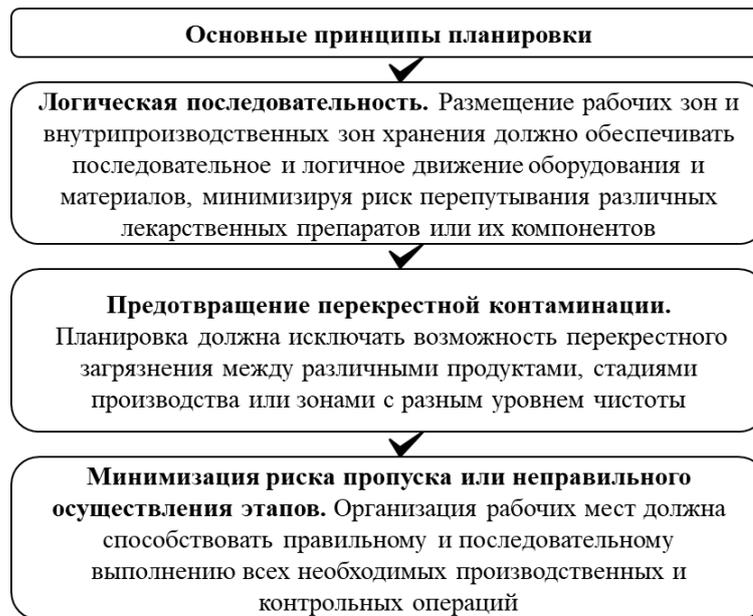


Рисунок 10 - Основные принципы планировки

Особые требования к производству ветеринарных лекарственных средств против эктопаразитов

Несмотря на общие требования по предотвращению перекрестной контаминации, установленные Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, для некоторых ветеринарных лекарственных средств существует определенное исключение. Лекарственные средства против эктопаразитов, предназначенные исключительно для наружного применения и включенные в лицензию на производство как ветеринарные лекарственные средства, могут производиться и наполняться в зонах, которые также используются для производства пестицидов.

Однако данное исключение возможно только при условии строгого соблюдения принципа разделенных во времени производственных циклов. Это означает, что производство ветеринарных лекарственных средств и пестицидов в одних и тех же помещениях должно быть четко разделено по времени с проведением тщательной очистки и деконтаминации между циклами. При этом категорически запрещается одновременное производство или наполнение данных категорий продуктов в одних и тех же зонах. Более того, в помещениях, используемых для производства наружных ветеринарных лекарственных средств против эктопаразитов, не допускается производство никаких других видов ветеринарных лекарственных средств.

Для эффективного предотвращения перекрестной контаминации между циклами производства необходимо использовать соответствующие валидированные методы очистки, способные удалять остатки как ветеринарных лекарственных средств, так и пестицидов. Кроме того, следует принять исчерпывающие меры по обеспечению безопасного хранения всех ветеринарных лекарственных препаратов в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, исключая возможность их случайного

смешивания или загрязнения пестицидами. Соблюдение данных особых требований является критически важным для обеспечения качества и безопасности ветеринарных лекарственных средств против эктопаразитов, производимых в таких условиях.

Производство ветеринарных лекарственных средств, содержащих пенициллины. Несмотря на то, что использование пенициллинов в ветеринарии не представляет такого же высокого риска гиперсенсibilизации для животных, как для человека, необходимо соблюдать меры предосторожности для предотвращения перекрестной контаминации и обеспечения безопасности персонала.

Хотя Правила GMP ЕАЭС (пункт 3.6 части I) рекомендуют производить такие препараты в специально предназначенных изолированных помещениях, это требование может быть менее строгим, если помещения используются исключительно для производства ветеринарных лекарственных средств. Тем не менее, необходимо принять все возможные меры для исключения перекрестного загрязнения и обеспечения безопасности работников в соответствии с требованиями GMP ЕАЭС.

При использовании общих производственных помещений производство продукции, содержащей пенициллины, должно быть организовано по принципу разделенных во времени производственных циклов. Между циклами должна проводиться тщательная и валидированная деконтаминация и очистка оборудования и помещений для исключения остатков пенициллинов, которые могут загрязнить другие ветеринарные лекарственные средства.

Хранение образцов. Требования к хранению образцов, изложенные в данном подразделе, дополняют общие требования, установленные Правилами GMP ЕАЭС (подпункт viii части 1 пункта 1.4 и пункт 6.14).

Учитывая потенциально большие объемы окончательных упаковок некоторых ветеринарных лекарственных средств, хранение архивных образцов каждой серии в их рыночной упаковке может быть затруднительным для производителя. Однако производитель обязан обеспечить хранение достаточного количества архивных образцов каждой произведенной серии в условиях, соответствующих требованиям GMP.

В любом случае, упаковка, используемая для хранения архивных образцов, должна быть изготовлена из того же материала, что и первичная упаковка, в которой ветеринарные лекарственные средства поступает в обращение на рынке. Это необходимо для обеспечения репрезентативности образца в течение всего срока хранения.

Стерильные ветеринарные лекарственные средства. Для ветеринарных лекарственных средств, подлежащих финишной стерилизации, допускается их производство в чистых зонах более низкого класса (но не ниже класса D) по сравнению с требованиями Приложения № 1 к Правилам GMP

ЕАЭС, если такое решение принято уполномоченным регулирующим органом. Это может быть обосновано меньшим риском контаминации для животных по сравнению с человеком, при условии адекватного контроля процесса стерилизации и валидации.

Особые требования к производству иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств. Производство иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств (таких как вакцины, сыворотки, антитоксины) имеет ряд специфических особенностей, которые необходимо учитывать при разработке, внедрении и оценке эффективности системы обеспечения качества. В связи с широким спектром видов животных и ассоциированных патогенных микроорганизмов, предприятия, производящие иммунобиологические ветеринарные лекарственные средства, часто выпускают большое разнообразие продукции в относительно небольших объемах. Это обуславливает организацию производства преимущественно по принципу отдельных производственных циклов.

Более того, специфика данного производства, включающая стадии культивирования живых микроорганизмов и зачастую отсутствие финишной стерилизации, предъявляет повышенные требования к защите продукции от контаминации и перекрестной контаминации. Особое внимание следует уделять защите производственной среды, особенно при работе с патогенными или экзотическими микроорганизмами. При использовании микроорганизмов, патогенных для человека, необходимо обеспечить максимальную безопасность работающего персонала.

Учитывая указанные факторы, а также вариабельность свойств иммунобиологических лекарственных средств и ограниченную эффективность традиционных испытаний готовой продукции для получения исчерпывающей информации о качестве, система обеспечения качества приобретает первостепенное значение. При производстве иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств постоянный и строгий контроль за соблюдением всех требований, изложенных в основной части Правил GMP ЕАЭС и в данном разделе, является абсолютно необходимым.

Следует проводить непрерывную оценку данных, получаемых в процессе контроля различных аспектов производства, включая состояние оборудования, помещений, качество продукции и другие параметры, на соответствие требованиям GMP. Все решения и действия, предпринимаемые на основании результатов этой оценки, должны быть своевременно и надлежащим образом оформлены документально, обеспечивая прослеживаемость и подотчетность.

Особые требования к помещениям для производства иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств. При проектировании помещений для производства иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств необходимо обеспечить защиту как

продукции, так и производственной среды. Это достигается за счет использования различных типов зон: изолированных, чистых, чистых изолированных или контролируемых.

- ✓ *Изолированные зоны:* Операции с живыми микроорганизмами, особенно патогенными или экзотическими, должны проводиться в изолированных зонах. Уровень изоляции зависит от патогенности микроорганизма.
- ✓ *Чистые зоны:* Операции с инактивированными микроорганизмами, а также с неинфицированными клетками и в некоторых случаях со средами, прошедшими стерилизующую фильтрацию, проводятся в чистых зонах.
- ✓ *Зоны класса А в классе В:* Операции с открытыми продуктами или компонентами первичной упаковки, не подлежащими дальнейшей стерилизации, выполняются в боксе (установке) с однонаправленным (ламинарным) потоком воздуха класса А, расположенном в зоне класса В.

Если в одном здании производятся иммунобиологические лекарственные средства, то другие операции с живыми микроорганизмами (контроль качества, исследование, диагностика) должны выполняться в отдельных изолированных помещениях. Степень изоляции зависит от патогенности микроорганизма. Если контроль качества и другие операции проводятся в зданиях, расположенных вблизи производственных, также может потребоваться изоляция.

Требования к изолированным помещениям:

- ✓ Легкая дезинфекция.
- ✓ Отсутствие прямого выхода вентилируемого воздуха наружу.
- ✓ Вентиляция с отрицательным перепадом давления (разрежением) и удалением воздуха через HEPA-фильтры. Рециркуляция воздуха допускается только в той же зоне с дополнительной очисткой воздуха HEPA-фильтрами. Переток воздуха между зонами допускается только при использовании двух последовательно установленных HEPA-фильтров с непрерывным контролем целостности первого фильтра.
- ✓ Для работы с экзотическими микроорганизмами - два последовательно установленных HEPA-фильтра для выходящего воздуха и отсутствие рециркуляции между производственными зонами.
- ✓ Система сбора и дезинфекции жидких отходов, включая контаминированный конденсат. Твердые отходы (включая трупы

животных) следует дезинфицировать, стерилизовать или сжигать. Контаминированные фильтры удаляются безопасным способом.

- ✓ Комнаты для переодевания как воздушные шлюзы, при необходимости - с умывальниками и душевыми кабинами. Схема перепада давления воздуха предотвращает движение воздуха между рабочей зоной и окружающей средой и контаминацию одежды.
- ✓ Система воздушных шлюзов для перемещения оборудования, предотвращающая движение контаминированного воздуха и загрязнение оборудования. Шлюз должен обеспечивать эффективную деконтаминацию поверхности перемещаемых материалов. Рекомендуется использовать таймер на дверях шлюза для контроля времени деконтаминации.
- ✓ Проходной автоклав с двумя дверями для безопасного удаления отходов и подачи стерильных предметов (во многих случаях).

Передаточные шлюзы и комнаты для переодевания оборудуются блокирующими устройствами, препятствующими одновременному открыванию более чем одной двери. В комнаты для переодевания подается отфильтрованный воздух той же степени очистки, что и в производственные зоны. Передаточные шлюзы обычно вентилируются так же, но допускаются невентилируемые шлюзы или шлюзы только с приточной вентиляцией.

Стадии технологического процесса, где возможна контаминация продукции (хранение клеток, приготовление сред, культивирование вирусов и др.), проводятся в отдельных зонах. Особая осторожность требуется при работе с животными и продуктами животного происхождения.

Операции с микроорганизмами, устойчивыми к дезинфекции (например, спорообразующие бактерии), до их инактивации проводятся в изолированных зонах, специально предназначенных для этого.

В производственной зоне одновременно работают только с микроорганизмами одного вида (исключение - смешивание и последующее наполнение).

Производственные зоны должны обеспечивать возможность дезинфекции между производственными циклами валированными методами.

Производство микроорганизмов допускается в закрытом и термически стерилизуемом оборудовании в контролируемых зонах. Соединения после работы и перед разборкой также подвергаются термической стерилизации. Соединения под ламинарным потоком воздуха допускаются при ограниченном их количестве, использовании асептики и отсутствии риска утечки. Параметры стерилизации перед разборкой соединений должны быть

валидированы для всех используемых микроорганизмов. В пределах одной зоны разные продукты могут быть загружены в разные биореакторы при отсутствии риска перекрестной контаминации. Работа с микроорганизмами, требующими особой изоляции, проводится только в специально выделенных зонах.

В помещениях для содержания животных, используемых в производстве, поддерживается режим изолированной и (или) чистой зоны, и они отделяются от помещений для содержания других животных. Помещения для животных, используемых для контроля качества продукции (в том числе с патогенными микроорганизмами), должны быть изолированы.

Доступ в производственные зоны разрешен только уполномоченному персоналу. Инструкция по режиму доступа должна быть четкой, лаконичной и размещена на видном месте.

Техническая документация (основной файл) предприятия должна содержать подробную информацию о производственных помещениях, включая планы, экспликации, назначение и условия использования помещений, виды используемых биологических агентов, потоки движения персонала и продукции. Для изолированных и чистых помещений и зон необходима принципиальная схема вентиляции с указанием параметров воздуха и используемых фильтров.

Оборудование для производства иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств. Используемое в производстве иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств оборудование должно быть спроектировано и смонтировано таким образом, чтобы соответствовать специфическим требованиям, предъявляемым к каждому виду продукции.

Квалификация и валидация. Перед началом эксплуатации оборудование подлежит обязательной квалификации (IQ, OQ, PQ) и валидации соответствующих процессов. В дальнейшем необходимо проводить регулярное техническое обслуживание и повторную валидацию оборудования для подтверждения его надлежащего функционирования и соответствия установленным требованиям.

Первичная изоляция и деконтаминация/стерилизация. Оборудование должно обеспечивать надежную первичную изоляцию биологических агентов, с которыми проводятся работы. Его конструкция и монтаж должны предусматривать возможность легкой и эффективной деконтаминации и/или стерилизации, где это необходимо.

Закрытое оборудование: Конструкция и монтаж закрытого оборудования, используемого для первичной изоляции биологических агентов, должны исключать возможность утечек, образования капель и

аэрозолей, что критически важно для предотвращения контаминации и обеспечения безопасности персонала.

Вводы и выводы газов должны быть оснащены соответствующими защитными мерами, обеспечивающими необходимую степень изоляции, например, с использованием стерилизующих гидрофобных фильтров, предотвращающих проникновение микроорганизмов.

Для подачи или удаления материалов следует использовать стерилизуемые закрытые системы или обеспечивать соответствующие условия ламинарного потока воздуха для минимизации риска контаминации.

Стерилизация оборудования: перед использованием оборудование, при необходимости, следует стерилизовать. Предпочтительным методом является стерилизация влажным паром под давлением (автоклавирование), если свойства оборудования это позволяют. В случаях, когда стерилизация паром невозможна, могут применяться другие валидированные методы стерилизации. Особое внимание следует уделять стерилизации такого оборудования, как центрифуги и водяные бани, которые могут являться потенциальными источниками контаминации.

Оборудование, используемое для очистки, разделения или концентрирования биологических материалов, должно как минимум подвергаться стерилизации или дезинфекции при переходе к производству другого вида продукта для предотвращения перекрестной контаминации. Необходимо проводить исследования влияния применяемых методов стерилизации на эффективность и валидационный статус оборудования, а также определять срок его безопасной эксплуатации.

Дополнительные требования к оборудованию для иммунобиологических лекарственных средств. Все методы стерилизации, применяемые для оборудования, должны быть валидированы для обеспечения их эффективности в отношении используемых биологических агентов.

Конструкция оборудования должна исключать любую возможность перепутывания различных организмов или производимых продуктов. Все трубопроводы, клапаны и фильтры должны быть четко и однозначно маркированы в соответствии с их функциональным назначением.

Для хранения инфицированных и неинфицированных материалов, а также, как правило, для различных видов организмов или клеточных линий следует использовать отдельные инкубаторы. Размещение в одном инкубаторе более одного типа организмов или клеток допускается только при условии принятия строгих мер по герметизации контейнеров, их поверхностной деконтаминации и физическому разделению. Все сосуды с культурами и другими биологическими материалами должны быть индивидуально и четко промаркированы. Очистка и дезинфекция таких сосудов и инкубаторов могут

представлять определенные трудности и требуют особого внимания и валидированных процедур.

Конструкция и порядок эксплуатации оборудования, используемого для хранения биологических агентов или готовых продуктов, должны исключать любую потенциальную возможность перепутывания.

Все хранящиеся образцы должны иметь четкую и однозначную маркировку, обеспечивающую их идентификацию, и содержаться в герметичных контейнерах, предотвращающих утечку биологического материала. Запасы посевных культур клеток и микроорганизмов следует хранить в специально предназначенном и контролируемом оборудовании.

Некоторые виды оборудования, такие как термостаты, холодильники и морозильники, требующие строгого контроля температуры, должны быть оснащены регистрирующими устройствами для непрерывного мониторинга температурного режима и/или системами сигнализации, предупреждающими о выходе параметров за установленные пределы. Для предотвращения отказов оборудования следует внедрить систему профилактического обслуживания, основанную на анализе тенденций регистрируемых данных.

Загрузка лиофильных сушильных установок должна проводиться в чистой (изолированной) зоне для минимизации риска контаминации. Операции по разгрузке лиофильных сушильных установок могут приводить к загрязнению окружающей среды. В связи с этим, при использовании лиофильных сушильных установок с односторонней загрузкой/выгрузкой, чистое помещение должно подвергаться тщательной деконтаминации перед перемещением в эту зону другой серии продукции, за исключением случаев обработки серий с идентичными микроорганизмами. Двусторонние лиофильные сушильные установки должны стерилизоваться после каждого производственного цикла, если только сторона выгрузки не находится в чистой зоне класса А.

Стерилизация лиофильных сушильных установок должна проводиться в соответствии с валидированными процедурами, соответствующими требованиям GMP для стерилизации. В случае организации работ по принципу разделенных во времени производственных циклов, стерилизация лиофильной сушильной установки должна проводиться как минимум после завершения каждого цикла.

Животные и виварии. Общие требования к содержанию животных, помещениям для их размещения (вивариям), уходу и проведению карантинных мероприятий устанавливаются соответствующими нормативными правовыми актами государств-членов Евразийского экономического союза и национальным законодательством Республики Казахстан.

Виварии, предназначенные для содержания животных, используемых в производстве иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств, должны быть физически и функционально изолированы от других производственных помещений предприятия. Их конструкция должна соответствовать специфическим требованиям, предъявляемым к содержанию конкретных видов животных и обеспечению необходимого уровня чистоты и биобезопасности.

Санитарное состояние животных, используемых в производственном процессе, подлежит регулярной оценке, тщательному контролю и документальной регистрации. Правила обращения с отдельными категориями животных, такими как линии животных, свободных от специфических патогенов (SPF), устанавливаются в специальных руководствах или нормативных правовых актах ЕАЭС и Республики Казахстан.

Для предотвращения риска перепутывания и обеспечения контроля всех потенциальных биологических опасностей, животные, используемые биологические агенты и проводимые с их участием испытания должны быть четко идентифицированы в соответствии с установленной на предприятии системой маркировки и учета. Данная система должна обеспечивать прослеживаемость происхождения животных, используемых биологических агентов и результатов проведенных исследований.

Требования к внутренним поверхностям и инженерным системам. В зонах, где исходное сырье, первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены воздействию производственной среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть:

- ✓ Гладкими и без щелей и трещин на стыках: это облегчает очистку и предотвращает скопление загрязнений.
- ✓ Не выделяющими частиц: Материалы отделки не должны являться источником механических загрязнений.
- ✓ Легко и эффективно очищаемыми и, при необходимости, дезинфицируемыми: Возможность проведения регулярной и качественной санитарной обработки.

Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы:

- ✓ Исключить углубления, затрудняющие очистку: Минимизация мест скопления пыли и грязи.

- ✓ Обеспечить доступ для обслуживания извне производственных зон (по возможности): это позволяет проводить обслуживание без риска загрязнения производственных помещений.

Точки подключения к канализационным стокам должны соответствовать размерам и быть оборудованы устройствами для предотвращения обратного потока. Открытых сливных желобов следует избегать, а при необходимости их следует делать неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

Контроль параметров воздуха и особые зоны. Производственные зоны должны быть эффективно вентилированы и оснащены средствами для контроля параметров воздуха (температура, влажность и фильтрация), соответствующими обрабатываемой продукции, проводимым операциям и классу чистоты производственной зоны.

Взвешивание исходного сырья, как правило, осуществляется в отдельном, специально предназначенном для этого помещении для минимизации риска распространения пыли и перекрестной контаминации.

В процессах, сопровождающихся образованием пыли (отбор проб, взвешивание, смешивание, производство сухих форм, упаковка), должны приниматься специальные меры предосторожности для предотвращения перекрестной контаминации и облегчения последующей очистки.

Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы исключить возможность перепутывания или перекрестной контаминации различных упаковочных материалов и готовой продукции.

Производственные зоны должны быть хорошо освещены, особенно участки, где проводится постоянный визуальный контроль качества.

Контроль в процессе производства (IPС) следует проводить непосредственно в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса или качества продукции. В противном случае для проведения IPС должны быть предусмотрены выделенные помещения.

Инженерные системы. Освещение, температура, влажность и вентиляция в производственных и складских помещениях должны быть адекватными и не оказывать неблагоприятного воздействия (прямого или косвенного) ни на ветеринарные лекарственные средства в процессе их производства и хранения, ни на надлежащее функционирование используемого оборудования.

Защита от вредителей. Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения насекомых и (или) животных. Регулярно проводятся мероприятия по борьбе с вредителями. Соблюдение требований GMP к

организации производственных помещений и эксплуатации оборудования является фундаментальным для обеспечения качества и безопасности ветеринарных лекарственных средств и успешного прохождения инспекции.

Организация производственных помещений и размещение оборудования являются фундаментальными элементами обеспечения качества и безопасности ветеринарных лекарственных средств в соответствии с требованиями GMP. Тщательное проектирование, строительство и эксплуатация помещений, предотвращение перекрестной контаминации, обеспечение надлежащих условий производственной среды, а также квалификация, валидация и обслуживание оборудования – это критически важные аспекты, требующие неукоснительного внимания. Специфика производства отдельных категорий ветеринарных лекарственных средств, таких как эктопаразитарные средства и иммунобиологические препараты, накладывает дополнительные требования к помещениям, оборудованию и процессам. Соблюдение всех этих требований является необходимым условием для успешной подготовки к первичной инспекции GMP и выпуска высококачественных ветеринарных лекарственных средств.

2.5. Организация системы контроля качества

Контроль качества представляет собой комплекс мероприятий, охватывающих не только процедуры отбора проб, разработку спецификаций и проведение испытаний, но и организацию, документирование и процедуры выпуска продукции. Целью контроля качества является гарантия того, что необходимые испытания проведены, а исходные и упаковочные материалы не допущены к использованию, а продукция - к реализации и поставке до тех пор, пока их качество не будет признано соответствующим установленным требованиям.

Важно подчеркнуть, что контроль качества не ограничивается деятельностью контрольных лабораторий, а является неотъемлемой частью принятия всех решений, касающихся качества ветеринарных лекарственных средств. основополагающим принципом для эффективной работы подразделения контроля качества является его организационная независимость от производственного подразделения.

Каждый производитель ветеринарных лекарственных средств должен иметь независимое подразделение контроля качества, укомплектованное квалифицированным и опытным руководителем и располагающее одной или несколькими контрольными лабораториями, оснащенными достаточными ресурсами для эффективного выполнения всех мероприятий по контролю качества.

Помимо проведения испытаний, подразделение контроля качества выполняет ряд других важных функций, включая:

- ✓ Разработку, валидацию и обеспечение выполнения всех процедур контроля качества.
- ✓ Наблюдение за контрольными и архивными образцами материалов и продукции.
- ✓ Обеспечение правильной маркировки упаковок с материалами и продукцией.
- ✓ Мониторинг стабильности производимой продукции.
- ✓ Участие в расследовании претензий, связанных с качеством продукции.
- ✓ Документальное оформление всех выполняемых операций и полученных результатов.

Оценка готовой продукции включает рассмотрение всех факторов, влияющих на ее качество, в том числе условий производства, результатов испытаний в процессе производства, анализа производственной документации (включая документацию по упаковке), соответствия требованиям

спецификаций на готовую продукцию и проверку целостности и правильности оформления окончательной упаковки.

Персоналу подразделения контроля качества должен быть обеспечен беспрепятственный доступ в производственные зоны для осуществления отбора проб и проведения необходимых расследований, связанных с вопросами качества. Ниже приведены основные принципы организации ОКК (Рисунок 11).



Рисунок 11 - Основные принципы организации ОКК

- ✓ *Независимость.* Отдел контроля качества должен быть независим от производственного отдела и иметь необходимые полномочия для принятия решений, касающихся качества продукции. Руководитель ОКК должен подчиняться непосредственно высшему руководству.
- ✓ *Компетентность персонала.* Персонал ОКК должен обладать соответствующей квалификацией, опытом и знаниями в области фармацевтического анализа и GMP. Необходимо обеспечить регулярное обучение и повышение квалификации сотрудников.
- ✓ *Наличие необходимых ресурсов.* ОКК должен быть обеспечен достаточным количеством помещений, оборудования, реактивов, стандартных образцов и документации, необходимых для проведения всех запланированных испытаний и анализов.
- ✓ *Разработанные и утвержденные процедуры.* Все процессы, выполняемые в ОКК (отбор проб, проведение испытаний, анализ результатов, ведение записей, управление стандартными образцами и

реактивами, обслуживание оборудования и др.), должны быть описаны в подробных письменных стандартных операционных процедурах (СОП).

- ✓ *Валидированные аналитические методики.* Все используемые аналитические методики должны быть валидированы в соответствии с международными руководствами (например, ICH, VICH) и национальными требованиями, чтобы гарантировать их надежность, точность и воспроизводимость.
- ✓ *Надлежащее ведение записей.* Все результаты испытаний, анализов, калибровок оборудования, учета реактивов и стандартных образцов, а также любые отклонения и расследования должны быть своевременно и аккуратно задокументированы. Записи должны быть четкими, разборчивыми, защищенными от несанкционированного доступа и храниться в течение установленного срока.
- ✓ *Управление стандартными образцами и реактивами.* Должны быть разработаны процедуры по закупке, хранению, учету и использованию стандартных образцов (рабочих и первичных) и реактивов, включая контроль их сроков годности и условий хранения.
- ✓ *Контроль качества исходных материалов.* Все поступающие исходные материалы, включая активные фармацевтические субстанции (АФС), вспомогательные вещества и упаковочные материалы, должны быть подвергнуты входному контролю в соответствии с утвержденными спецификациями.
- ✓ *Контроль качества промежуточной и готовой продукции.* На всех стадиях производства должны проводиться необходимые испытания для контроля качества промежуточной и готовой продукции в соответствии с утвержденными спецификациями и методами.
- ✓ *Контроль стабильности.* Должна быть разработана и внедрена программа изучения стабильности ветеринарных лекарственных средств для определения срока их годности и условий хранения. Испытания на стабильность должны проводиться в соответствии с утвержденным протоколом и валидированными аналитическими методиками.
- ✓ *Управление рекламациями и отзывом продукции.* Должны быть разработаны процедуры по обработке рекламаций, связанных с качеством продукции, проведению расследований и принятию решений о необходимости отзыва серий с рынка.

Таким образом, надлежащая организация и функционирование отдела контроля качества, соответствующие требованиям GMP, являются необходимым условием для выполнения всего комплекса испытаний и анализов, гарантирующих качество ветеринарных лекарственных средств.

Надлежащая лабораторная практика контроля качества

Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны соответствовать как общим, так и специфическим требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества стандарта GMP. Для минимизации риска случайной перекрестной контаминации следует избегать рутинного перемещения лабораторного оборудования между зонами с высоким потенциальным риском загрязнения. Особое внимание следует уделить организации микробиологической лаборатории, которая должна быть спроектирована и функционировать таким образом, чтобы свести к абсолютному минимуму риск микробиологического перекрестного загрязнения. Это может включать разделение зон для различных видов работ (например, подготовка сред, посев, инкубация, идентификация микроорганизмов) и использование отдельных комплектов оборудования. Персонал контрольных лабораторий, а также используемые помещения и оборудование, должны полностью соответствовать задачам, которые определяются характером и объемом производственных операций предприятия. В определенных ситуациях допускается использование внешних лабораторий для проведения отдельных видов испытаний при условии, что эти лаборатории соответствуют требованиям стандарта GMP, и информация об этом должным образом отражена в документации по контролю качества предприятия-производителя. При этом ответственность за результаты испытаний, проведенных сторонней лабораторией, несет предприятие-производитель.

Документация. Документация, используемая в контрольных лабораториях, должна соответствовать требованиям, изложены в стандарте GMP. Значительная часть этой документации непосредственно связана с осуществлением контроля качества. В подразделении контроля качества должна быть в наличии следующая основная документация (Рисунок 12).

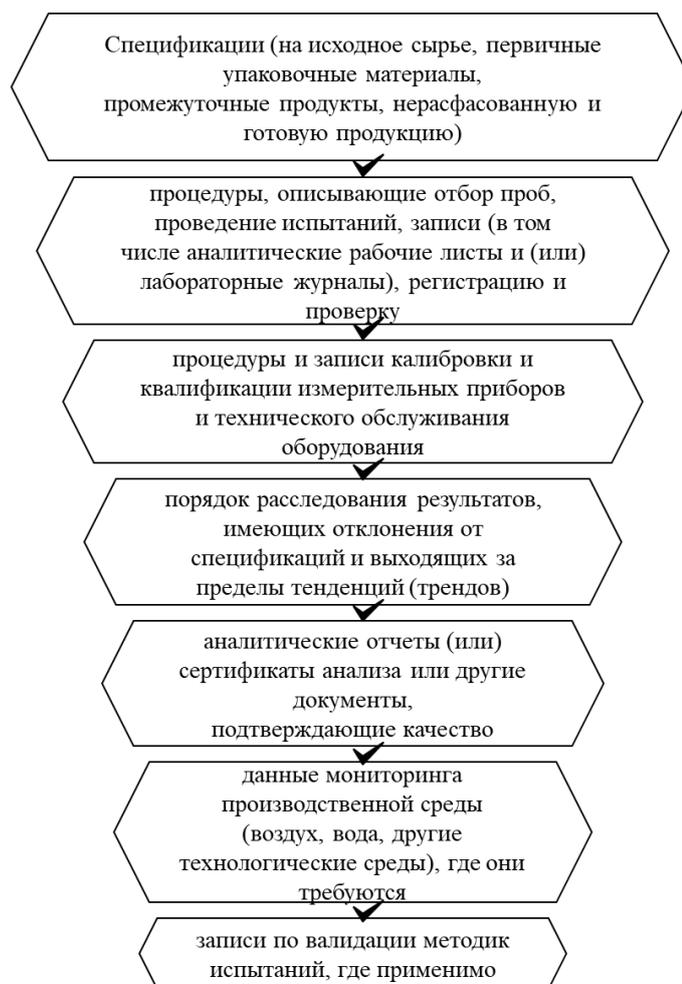


Рисунок 12 - Основная документация подразделений контроля качества

Спецификации. В спецификациях описываются подробные требования к качеству исходных материалов (активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ), промежуточной и готовой продукции, первичных и вторичных упаковочных материалов и т.д. Они являются основополагающими документами, определяющими критерии приемлемости для каждого объекта контроля. Спецификации включают перечень всех необходимых испытаний, которые должны быть проведены для оценки качества, пределы допустимых значений для каждого показателя качества (количественные или качественные критерии) и ссылки на утвержденные методы анализа, которые следует использовать для проведения этих испытаний. Спецификации также могут содержать информацию о внешнем виде, идентификации, растворимости, содержании примесей, микробиологической чистоте и других релевантных характеристиках, в зависимости от типа материала или продукта. Наличие четких и актуальных спецификаций является обязательным условием для обеспечения единообразного контроля качества и принятия обоснованных решений о пригодности материалов и продукции.

Процедуры. Данный вид документации содержит пошаговые инструкции по выполнению ключевых операций в лаборатории контроля качества. Например, процедура отбора проб детально описывает место отбора, количество проб, используемое оборудование, условия хранения и транспортировки проб. Процедура проведения испытания конкретного показателя качества (например, определение рН, количественное определение действующего вещества) будет включать подробное описание методики, используемых реактивов, оборудования и критериев оценки результата. Процедуры ведения записей устанавливают единые требования к оформлению аналитических рабочих листов и лабораторных журналов, обеспечивая полноту, точность и прослеживаемость всех данных. Процедуры регистрации определяют порядок внесения результатов в соответствующие документы и их учета, а процедуры проверки устанавливают ответственность и методы контроля правильности внесенных данных.

Процедуры и записи. Эта категория документации регламентирует обеспечение надлежащего состояния лабораторного оборудования. Процедуры калибровки описывают методы и периодичность проверки точности и правильности работы измерительных приборов (например, весов, спектрофотометров, хроматографов), устанавливают требования к используемым стандартным образцам и критерии приемлемости результатов. Процедуры квалификации описывают процесс подтверждения того, что оборудование установлено правильно (IQ), функционирует в соответствии со спецификациями (OQ) и пригодно для целевого использования (PQ). Процедуры технического обслуживания устанавливают график и порядок проведения регулярного обслуживания оборудования для предотвращения его поломок и обеспечения надежной работы. Соответствующие записи (протоколы калибровки, квалификационные отчеты, журналы технического обслуживания) являются подтверждением выполнения данных процедур.

Порядок расследования. Данная письменная процедура определяет алгоритм действий персонала ОКК при обнаружении результатов испытаний, которые не соответствуют установленным спецификациям (OOS - Out-of-Specification) или выходят за пределы установленных статистических тенденций (OOT - Out-of-Trend). Процедура может включать этапы первоначальной оценки, лабораторного расследования (проверка правильности проведения анализа, состояния оборудования, качества реактивов), производственного расследования (анализ производственных записей, отклонений, CAPA), определения корневой причины, оценки влияния на качество продукции и принятия решений о дальнейших действиях (например, повторное тестирование, отклонение серии, корректирующие и предупреждающие действия).

Аналитические отчеты (сертификаты анализа). Эти документы представляют собой официальное заключение о качестве исследуемого

объекта. Для каждой серии исходного материала, промежуточной или готовой продукции составляется аналитический отчет, содержащий подробные результаты всех проведенных испытаний в сравнении с установленными спецификациями. Отчет подписывается уполномоченным лицом ОКК и является подтверждением соответствия качества требованиям нормативной документации. Сертификат анализа может также содержать информацию о методах испытаний, использованном оборудовании и дате проведения анализа.

Данные мониторинга. Эти записи представляют собой систематически собираемую информацию о состоянии производственной среды. Например, записи мониторинга воздуха могут включать результаты определения общего количества жизнеспособных микроорганизмов и грибов, а также идентификацию специфических патогенов в критических зонах. Записи мониторинга воды могут содержать результаты химического и микробиологического анализа воды, используемой в производственных процессах. Аналогично, ведется мониторинг других технологических сред (например, сжатого воздуха, газов) в зависимости от специфики производства. Анализ этих данных позволяет контролировать чистоту производственной среды и своевременно выявлять потенциальные риски загрязнения продукции.

Записи по валидации. Эта документация подтверждает пригодность и надежность используемых в лаборатории методов испытаний. Протоколы валидации описывают запланированные эксперименты, критерии приемлемости и порядок проведения валидации. Отчеты по валидации содержат результаты проведенных экспериментов и заключение о том, что аналитическая методика является валидной для заявленной цели. Валидация включает подтверждение таких характеристик метода, как специфичность, линейность, диапазон, точность, прецизионность, предел обнаружения и предел количественного определения. Наличие валидированных методик является гарантией достоверности результатов контроля качества.

Вся документация по контролю качества, имеющая отношение к досье на конкретную серию лекарственного средства, должна храниться в соответствии с требованиями к сохранению документации серии, установленными стандарта GMP.

Для обеспечения возможности выявления проблем и принятия своевременных мер записи по некоторым видам данных (например, результаты испытаний, данные о выходах продукции, результаты контроля производственной среды) должны вестись таким образом, чтобы можно было проводить оценку существующих тенденций (трендов). Любые данные, отклоняющиеся от требований спецификации или выходящие за установленные пределы тенденций, подлежат обязательному рассмотрению и последующему расследованию для выявления причин и принятия корректирующих и предупреждающих действий.

В дополнение к информации, включаемой в документацию серии, должны сохраняться и быть доступными другие исходные данные, зафиксированные в первичных документах, таких как лабораторные журналы и рабочие записи аналитиков. Это обеспечивает полную прослеживаемость результатов испытаний и позволяет при необходимости проводить углубленный анализ.

Таким образом, наличие четких и подробных стандартных операционных процедур является отправной точкой для проведения всех последующих этапов контроля качества. Следующим важным шагом в этом процессе является надлежащая организация отбора проб.

Отбор проб. Отбор проб исходных материалов, промежуточной и готовой продукции является критически важной операцией, поскольку результаты последующих испытаний напрямую зависят от репрезентативности отобранных образцов. Процесс отбора проб должен осуществляться и документально оформляться в строгом соответствии с утвержденными письменными процедурами, которые четко определяют следующие аспекты (Рисунок 13).



Рисунок 13 - Процесс отбора проб

Образцы, передаваемые в лабораторию для испытаний, должны быть репрезентативными для всей серии исходного материала или произведенной продукции, из которой они были отобраны. В процессе производства могут

также отбираться дополнительные пробы для контроля наиболее важных этапов технологического процесса (например, в начале или в конце определенной стадии). Используемый план отбора проб должен быть надлежащим образом обоснован статистически и базироваться на принципах управления рисками, учитывая критичность материала или этапа производства. Контейнеры с отобранными образцами должны иметь четкую этикетку с указанием содержимого (наименование материала или продукта, номер серии), даты отбора проб, а также обозначением тарных мест (например, номер контейнера, место на производственной линии), из которых были отобраны образцы. Работа с отобранными пробами должна проводиться таким образом, чтобы свести к минимуму риск перепутывания и обеспечить защиту образцов от неблагоприятных условий хранения, которые могут повлиять на результаты последующих испытаний.

Проведение испытаний. Проведение испытаний является заключительным этапом контроля качества, целью которого является подтверждение соответствия исследуемых объектов установленным спецификациям. Все методики испытаний, используемые в лаборатории контроля качества, должны быть валидированы для подтверждения их надежности и пригодности для целевого применения. Если лаборатория использует методику, разработанную и валидированную другой лабораторией (например, фармакопейную методику), она должна провести верификацию пригодности данной методики для своих условий работы и используемого оборудования. Все испытания, предусмотренные в регистрационном досье на ветеринарные лекарственные средства, должны проводиться в строгом соответствии с утвержденными методиками.

Полученные в ходе испытаний результаты должны быть тщательно и своевременно документированы. Для параметров, определенных как показатели качества или критические параметры процесса, а также для всех проведенных вычислений, необходимо проводить проверку на согласованность и осуществлять оценку тенденций (трендов) для выявления возможных отклонений. Все расчеты подлежат обязательной тщательной проверке.

Записи о проведенных испытаниях должны содержать как минимум следующую информацию (Рисунок 14):

Наименование исходных материалов или продукции и, где применимо, лекарственной формы
Номер серии и, при необходимости, наименование производителя и/или поставщика
Ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний
Фактические результаты испытаний, включая все наблюдения и проведенные расчеты, а также ссылки на соответствующие сертификаты анализа (например, на стандартные образцы)
Даты проведения испытаний
Фамилии и инициалы лиц, непосредственно проводивших испытания
Фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и выполненные расчеты (где это применимо)
Однозначное заключение о разрешении на использование или отклонении материала/продукции (или иное решение о статусе), дата принятия решения и подпись ответственного лица
Ссылки на использованное при проведении испытаний оборудование

Рисунок 14 - Записи о проведенных испытаниях

Весь контроль в процессе производства (включая испытания, выполняемые производственным персоналом непосредственно в производственной зоне) должен осуществляться в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества, а полученные результаты подлежат обязательному документальному оформлению.

Особое внимание в лаборатории контроля качества уделяется качеству используемых лабораторных реактивов, мерной посуды, титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их приготовление и контроль должны осуществляться в соответствии с документированными процедурами. Уровень контроля должен быть соизмерим с их назначением и имеющимися данными о стабильности.

Используемые стандартные образцы должны быть признаны пригодными для целевого применения. Их квалификация и сертификация в качестве стандартных образцов должны быть однозначно установлены и документально подтверждены. В качестве первичных стандартных образцов предпочтительно использование фармакопейных стандартных образцов, полученных из официально признанных источников (при их наличии), если иное не имеет полного научного обоснования. Использование вторичных стандартных образцов допускается только при условии демонстрации и документального подтверждения их прослеживаемости до первичных стандартных образцов. Фармакопейные стандартные образцы должны использоваться в целях, описанных в соответствующих фармакопейных

статьях (монографиях), если иное не разрешено уполномоченным регулирующим органом.

Все лабораторные реактивы, растворы, стандартные образцы и питательные среды должны быть четко маркированы с указанием даты приготовления (и, где применимо, даты вскрытия), подписи исполнителя, срока годности (для реактивов и питательных сред) и особых условий хранения (при наличии). Для титрованных растворов дополнительно указывается дата последней установки титра и соответствующий действующий поправочный коэффициент.

При необходимости на контейнере указывается дата получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов, растворов и стандартных образцов). Необходимо строго соблюдать инструкции по их использованию и хранению. В определенных случаях, после получения или перед первым использованием реактивов, проводятся испытания на их идентичность и/или другие необходимые испытания для подтверждения их качества.

Питательные среды для микробиологических испытаний должны готовиться в соответствии с требованиями производителя среды, если иное не имеет научного обоснования. Пригодность каждой приготовленной партии питательной среды должна быть проверена перед ее использованием (например, путем контроля ростовых свойств с использованием референс-штаммов микроорганизмов).

Использованные микробиологические среды и штаммы микроорганизмов должны подвергаться обеззараживанию (деконтаминации) в соответствии с утвержденной стандартной процедурой и утилизироваться таким образом, чтобы предотвратить перекрестную контаминацию и сохранение жизнеспособных остатков. Сроки хранения используемых микробиологических сред должны быть установлены, документально оформлены и научно обоснованы.

Животные, используемые для контроля качества компонентов, материалов или продукции (например, тесты на пирогенность), должны помещаться на карантин перед началом работы с ними. Содержание и контроль таких животных должны обеспечивать их пригодность для запланированного использования. Животные должны быть идентифицированы, и необходимо вести соответствующие записи, отражающие историю их использования.

Таким образом, надлежащим образом разработанные и валидированные методики испытаний, а также тщательное документирование всех этапов контроля качества, являются неотъемлемыми элементами обеспечения достоверности результатов. Следующим важным аспектом системы контроля качества является программа текущего испытания стабильности.

Программа текущего испытания стабильности. После вывода зарегистрированного ветеринарного лекарственного средства на рынок необходимо осуществлять постоянный мониторинг его стабильности в рамках действующей программы. Целью данной программы является своевременное выявление любых проблем со стабильностью (например, изменения уровней примесей или профиля растворения) для продукции конкретного состава в ее окончательной потребительской упаковке на протяжении всего срока годности.

Основными задачами программы текущего изучения стабильности являются:

- ✓ Непрерывный мониторинг качества продукта в течение всего заявленного срока годности.
- ✓ Подтверждение того, что продукт сохраняет (и ожидается, что сохранит) соответствие установленным спецификациям при хранении в условиях, указанных на маркировке.

Программа в первую очередь распространяется на лекарственное средство в упаковке, предназначенной для реализации. Однако необходимо также учитывать стабильность нерасфасованной продукции, особенно если она хранится длительное время перед упаковкой и/или транспортировкой между производственными участками. Аналогичное внимание следует уделять промежуточной продукции, которая хранится и используется в течение продолжительного периода.

Исследования стабильности восстановленного продукта (приготовленного непосредственно перед применением) проводятся на этапе разработки лекарственного средства. Текущий контроль стабильности такой продукции обычно не требуется, за исключением обоснованных случаев.

Программа текущего испытания стабильности должна быть оформлена в письменном виде в соответствии с общими требованиями к документации, изложенными стандарте GMP, а результаты должны быть представлены в виде официального отчета. Оборудование, используемое для проведения испытаний стабильности (в частности, климатические камеры), подлежит квалификации и регулярному обслуживанию.

План и/или протокол текущего испытания стабильности должен охватывать весь период срока годности продукта и включать, но не ограничиваться, следующими данными (Рисунок 15):

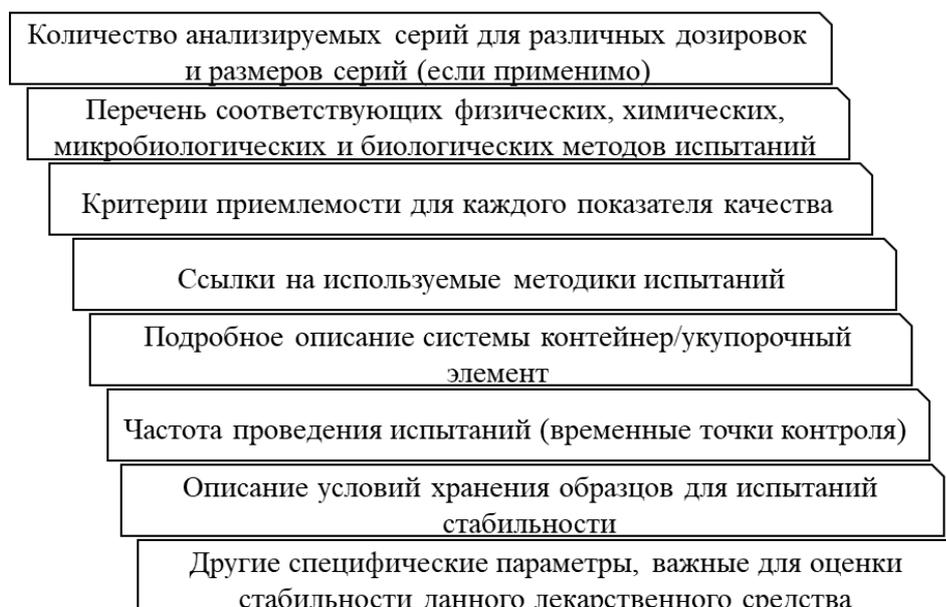


Рисунок 15 - План текущего испытания стабильности

План текущего испытания стабильности может отличаться от плана первоначальных долгосрочных испытаний стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии наличия научного обоснования и документального оформления этих отличий в плане.

Количество анализируемых серий и частота проведения испытаний должны обеспечивать получение достаточного объема данных для проведения анализа тенденций изменения показателей качества. Если иное не обосновано, в программу испытания стабильности ежегодно должна включаться как минимум одна серия произведенного лекарственного средства каждой дозировки и в каждом виде первичной упаковки (за исключением случаев отсутствия производства серии в течение года). При использовании в испытаниях стабильности животных (и отсутствии альтернативных валидированных методов) частота испытаний может определяться с учетом подхода, основанного на оценке риска. При наличии научного обоснования допускается использование планов с применением брэкетинга и построения матриц.

В программу текущего испытания стабильности могут включаться дополнительные серии, например, после значительных изменений в процессе производства или упаковки, а также после значительных отклонений. Необходимо также учитывать влияние любых операций по повторному использованию, переработке или регенерации на стабильность продукта.

Результаты текущих испытаний стабильности должны быть доступны ключевому персоналу, включая уполномоченное лицо (лица). В случае проведения испытаний стабильности на площадке, отличной от производственной, между соответствующими сторонами должно быть заключено письменное соглашение. Результаты испытаний должны быть

представлены на производственную площадку для ознакомления уполномоченным лицом (лицами).

Любые результаты, выходящие за пределы установленных спецификаций, или существенные нетипичные тенденции (тренды) подлежат обязательному расследованию. О каждом подтвержденном результате, не соответствующем спецификациям, или о существенной негативной тенденции необходимо сообщать в соответствующие уполномоченные органы или организации. Следует также оценить возможное влияние выявленных проблем на уже выпущенные в обращение серии продукции в соответствии с главой 8 части I настоящего Стандарта и проконсультироваться с уполномоченными органами.

По всем полученным данным, включая любые промежуточные выводы по программе испытаний стабильности, должны вестись письменные заключения, которые подлежат периодическому обзору.

Таким образом, программа текущего испытания стабильности позволяет на протяжении всего срока годности лекарственного средства подтверждать его качество и соответствие установленным требованиям. Следующим важным аспектом обеспечения надежности результатов контроля качества является надлежащий процесс трансфера (передачи) методик испытаний между лабораториями.

Трансфер (передача) методик испытаний. При необходимости передачи методики испытаний из одной лаборатории (передающей) в другую (принимающую), необходимо обеспечить ее корректное и воспроизводимое выполнение в принимающей лаборатории.

До начала процесса трансфера передающая сторона должна убедиться в том, что передаваемая методика (и) испытания соответствует описанию в регистрационном досье (нормативно-техническая документация) и что первоначальная валидация методики была проведена в соответствии с действующими рекомендациями. До начала технического трансфера проводится и документально оформляется анализ расхождений (*gap analysis*) для определения необходимости проведения каких-либо дополнительных валидационных работ в принимающей лаборатории.

Процесс трансфера (передачи) методики испытаний между лабораториями должен быть подробно описан в утвержденном протоколе трансфера методики испытаний.

Протокол трансфера (передачи) методики испытаний должен включать следующие ключевые элементы:

- ✓ *Идентификация испытаний и методик.* Четкое определение перечня испытаний и соответствующих методик, подлежащих передаче.

- ✓ *Требования к обучению.* Определение любых дополнительных требований к обучению персонала принимающей лаборатории для успешного освоения передаваемых методик.
- ✓ *Стандарты и образцы.* Идентификация необходимых стандартных образцов и образцов для проведения испытаний в процессе трансфера.
- ✓ *Условия транспортировки и хранения.* Определение любых особых условий транспортировки и хранения образцов, используемых при трансфере методики.
- ✓ *Критерии приемлемости.* Установление четких критериев приемлемости результатов испытаний, полученных в принимающей лаборатории, которые должны основываться на данных текущих валидационных исследований методологии.

Любые отклонения, возникающие в процессе выполнения протокола трансфера, должны быть тщательно расследованы до завершения процесса передачи методики. По завершении трансфера составляется отчет о трансфере методики испытаний, содержащий сравнительный анализ результатов, полученных в передающей и принимающей лабораториях, и определяющий области, требующие дальнейшей ревалидации методики испытаний в принимающей лаборатории (если это необходимо).

При трансфере специфических аналитических методик (например, спектроскопии в ближней инфракрасной области) следует учитывать особые требования, изложенные в соответствующих руководствах.

Таким образом, организация эффективной системы контроля качества является фундаментальным элементом GMP, обеспечивающим надлежащее качество, безопасность и эффективность ветеринарных лекарственных средств. Независимость ОКК, компетентность персонала, наличие необходимых ресурсов и документации, валидированные методики испытаний, надлежащий отбор проб, контроль качества на всех этапах производства, программа изучения стабильности и корректный трансфер методик испытаний – все эти аспекты взаимосвязаны и критически важны для достижения целей в области качества. Тщательное внедрение и постоянное совершенствование системы контроля качества являются обязательным условием для успешной подготовки к первичной инспекции GMP и поддержания высоких стандартов качества выпускаемой продукции.

2.6. Обучение и квалификация персонала: разработка программ обучения, проведение тренингов, оценка эффективности обучения.

Квалифицированный персонал является одним из ключевых факторов, обеспечивающих надлежащее производство и контроль качества ветеринарных лекарственных средств. Весь персонал, чья деятельность связана с производством, хранением и контролем качества, должен пройти соответствующее обучение, учитывающее специфику выполняемых работ. Квалификация является процессом подтверждения того, что сотрудник обладает необходимыми знаниями, навыками и опытом для выполнения конкретных задач. Квалификация может включать прохождение обучения, успешное выполнение тестов и практических заданий, а также оценку его работы на рабочем месте. Необходимо вести записи о квалификации каждого сотрудника и периодически ее пересматривать.

Обучение персонала.

- ✓ Для каждой серии производимой продукции, даже при небольшом количестве задействованного персонала, должны быть назначены ответственные лица за производство и контроль качества.
- ✓ Производитель обязан обеспечить обучение всего персонала, работающего в производственных, складских зонах и контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал, а также сотрудников, занимающихся уборкой), а также любого другого персонала, чья деятельность может оказывать влияние на качество продукции.
- ✓ Помимо основного обучения, охватывающего теорию и практику применения ФСК и GMP, каждый новый сотрудник должен пройти первичное обучение, соответствующее его должностным обязанностям.
- ✓ Производитель организует последующее непрерывное обучение персонала, регулярно оценивая его эффективность на практике. Программы обучения утверждаются руководителем производства или руководителем подразделения контроля качества. Необходимо вести и хранить записи о проведенном обучении.
- ✓ Персонал, работающий в зонах, где существует повышенный риск контаминации (например, в чистых зонах или при работе с высокоактивными, токсичными, инфицирующими или sensibilizing веществами), должен пройти специальное обучение по соответствующим мерам предосторожности и процедурам.
- ✓ Посетители и сотрудники, не прошедшие необходимого обучения, не допускаются в производственные зоны и зоны контроля качества. В случае крайней необходимости они должны быть предварительно

проинструктированы, особенно в отношении гигиенических требований и использования защитной одежды, и находиться под постоянным сопровождением и наблюдением.

- ✓ В процессе обучения особое внимание уделяется разъяснению и обсуждению принципов ФСК и всех мер, направленных на улучшение их понимания и практического применения.

Гигиена персонала.

- ✓ На предприятии должны быть разработаны подробные программы по гигиене труда, учитывающие специфику производственных процессов. Эти программы должны включать четкие процедуры, касающиеся здоровья персонала, соблюдения гигиенических правил и требований к рабочей одежде. Каждый сотрудник, работающий в производственных зонах и зонах контроля, обязан понимать и строго соблюдать эти процедуры.
- ✓ Руководство предприятия должно активно поддерживать программы по гигиене, которые обязательно обсуждаются в процессе обучения персонала.
- ✓ Все лица, принимаемые на работу, должны проходить предварительный медицинский осмотр. Производитель обязан утвердить инструкции, обеспечивающие осведомленность о состоянии здоровья персонала, которое может повлиять на качество продукции. После первичного осмотра проводятся регулярные последующие медицинские осмотры.
- ✓ Производитель должен принимать меры, исключающие допуск к производству лекарственных средств лиц с инфекционными заболеваниями или открытыми повреждениями кожных покровов на открытых участках тела.
- ✓ Персонал, входящий в производственные зоны, обязан носить защитную одежду, соответствующую выполняемым в этих зонах операциям и уровню чистоты.
- ✓ В производственных и складских зонах строго запрещается курение, прием пищи и напитков, жевание, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных препаратов. Не допускаются любые действия, нарушающие гигиенические требования в производственных помещениях или других местах, которые могут негативно повлиять на качество продукции.

- ✓ Следует избегать прямого контакта рук персонала с открытой продукцией и с любыми частями оборудования, контактирующими с продукцией.
- ✓ Весь персонал должен быть обучен правилам мытья рук и соблюдать их.
- ✓ Специальные требования к гигиене персонала, относящиеся к производству отдельных видов продукции (например, стерильных лекарственных средств, иммунобиологических препаратов), приведены в соответствующих приложениях к настоящему Стандарту GMP.

Разработка программ обучения, проведение тренингов, оценка эффективности обучения. Эффективная система обучения и квалификации персонала является фундаментальным элементом ФСК и GMP. Она направлена на обеспечение того, чтобы весь персонал, чья деятельность может влиять на качество ветеринарных лекарственных средств, обладал необходимыми знаниями, навыками и компетенциями для выполнения своих обязанностей надлежащим образом.

Разработка программ обучения. Руководителем подразделения ежегодно разрабатывается программа внутреннего обучения персонала (Рисунок 16), в которой определяются темы обучения, назначаются лекторы и устанавливаются сроки проведения. В качестве внутренних лекторов привлекаются сотрудники, обладающие высокой квалификацией и прошедшие обучение правилам и требованиям GMP. Авторы стандартных операционных процедур являются предпочтительными кандидатами для проведения обучения по соответствующим темам, поскольку обладают глубоким знанием регламентируемых процессов. Разработанная программа внутреннего обучения подлежит утверждению отделом обеспечения качества.

Программы внутреннего обучения должны разрабатываться с учетом:

- *Должностных обязанностей.* Содержание обучения должно соответствовать функциям и ответственности каждого сотрудника.
- *Специфики производственных процессов.* Обучение должно охватывать особенности технологических операций, используемого оборудования и потенциальные риски.
- *Требований GMP и ФСК.* Все сотрудники должны понимать основные принципы GMP, соответствующие СОПы и требования системы качества предприятия.
- *Специфических требований к определенным видам продукции.* Производство стерильных, иммунобиологических или других специфических препаратов требует дополнительного обучения.

- *Результатов оценки рисков.* Обучение должно учитывать потенциальные риски, связанные с деятельностью персонала, и включать меры по их минимизации.
- *Изменений в процедурах и технологиях.* Программы обучения должны своевременно обновляться при внедрении новых процессов, оборудования или изменении нормативных требований.



Рисунок 16 - Программа внутреннего обучения

Проведение тренингов. Тренинги могут проводиться различными методами, включая:

- ✓ *Лекции и презентации.* Для передачи теоретических знаний.
- ✓ *Практические занятия и демонстрации.* Для развития практических навыков работы с оборудованием и выполнения процедур.
- ✓ *Самостоятельное изучение материалов.* С использованием учебных пособий, видеоматериалов и электронных курсов.
- ✓ *Обучение на рабочем месте (On-the-Job Training).* Под руководством опытных сотрудников.
- ✓ *Семинары и круглые столы.* Для обсуждения конкретных проблем и обмена опытом.

При проведении тренингов необходимо использовать наглядные материалы, обеспечивать интерактивность и возможность для обратной связи.

Следует вести подробные записи о проведенных тренингах, включая дату, тему, список участников и фамилию инструктора.

Оценка эффективности обучения. Оценка эффективности обучения является важным этапом для подтверждения того, что сотрудники усвоили необходимую информацию и способны применять полученные знания на практике. Методы оценки могут включать:

- ✓ *Тестирование (письменное или устное).* Для проверки теоретических знаний.
- ✓ *Практические задания и демонстрация навыков.* Для оценки способности выполнять рабочие процедуры.
- ✓ *Наблюдение за работой сотрудника.* Для оценки применения знаний и навыков в реальных рабочих условиях.
- ✓ *Анкетирование и обратная связь от сотрудников.* Для оценки удовлетворенности обучением и выявления областей для улучшения.
- ✓ *Анализ ошибок и отклонений.* Для определения влияния обучения на снижение количества производственных проблем.

Результаты оценки эффективности обучения должны анализироваться для выявления потребностей в дополнительном обучении или корректировке существующих программ. Необходимо вести записи о проведенной оценке эффективности обучения каждого сотрудника.

Внешнее обучение. Внешнее обучение представляет собой важный инструмент для непрерывного профессионального развития персонала фармацевтического предприятия. Оно позволяет сотрудникам получать актуальные знания, осваивать передовые методики и знакомиться с лучшими практиками отрасли, которые могут быть недоступны в рамках внутреннего обучения.

Семинары и тренинги, проводимые специализированными внешними организациями, часто фокусируются на конкретных аспектах GMP, новых технологиях, требованиях регулирующих органов или работе со специфическим оборудованием. Участие в таких мероприятиях может привести к получению специальных сертификатов или других документов, подтверждающих квалификацию сотрудника для выполнения определенных видов работ или эксплуатации сложного оборудования.

Конференции и отраслевые форумы хотя и не являются формальным обучением, играют ключевую роль в профессиональном росте. Они предоставляют уникальную возможность для обмена опытом с коллегами, получения информации о последних тенденциях и достижениях в

фармацевтической отрасли, а также налаживания профессиональных контактов.

Ответственность руководства предприятия заключается в обеспечении систематического повышения квалификации сотрудников. Направление на курсы повышения квалификации в государственные институты (не реже одного раза в пять лет или чаще, при необходимости) является обязательным для поддержания профессиональной компетентности специалистов, осуществляющих фармацевтическую или иную деятельность, влияющую на качество лекарственных средств, и последующей аттестации.

При выборе обучающих организаций необходимо руководствоваться рядом критериев, гарантирующих качество и релевантность обучения:

- ✓ *Репутация и рекомендации.* Наличие положительных отзывов от других фармацевтических компаний, где уже проводилось обучение.
- ✓ *Соответствие программы.* Программа обучения должна быть тщательно изучена и сопоставлена с потребностями и целями предприятия.
- ✓ *Экономическая целесообразность.* Сроки и стоимость обучения должны соответствовать финансовым возможностям предприятия.
- ✓ *Квалификация лекторов.* Необходимо убедиться в высоком уровне знаний и практического опыта преподавателей.

С выбранными внешними организациями заключаются официальные договоры на оказание образовательных услуг, в которых четко оговариваются условия обучения, программа, сроки, стоимость и ожидаемые результаты.

Систематическое и продуманное использование возможностей внешнего обучения способствует повышению квалификации персонала, внедрению передовых практик и, в конечном итоге, укреплению ФСК предприятия.

Эффективная система обучения и квалификации персонала является фундаментальным элементом обеспечения качества ветеринарных лекарственных средств и соблюдения требований GMP. Тщательная разработка программ обучения, охватывающих все аспекты деятельности, проведение качественных тренингов с использованием различных методик и систематическая оценка эффективности обучения позволяют гарантировать, что каждый сотрудник обладает необходимыми знаниями, навыками и компетенциями для выполнения своих обязанностей надлежащим образом. Инвестиции в обучение и развитие персонала являются ключевым фактором успеха фармацевтического предприятия и способствуют постоянному повышению качества выпускаемой продукции.

2.7. Проведение самоинспекций (внутренних аудитов) для оценки готовности к инспекции.

Самоинспекции представляют собой важный инструмент внутреннего контроля, направленный на обеспечение внедрения и неукоснительного соблюдения требований надлежащей производственной практики (GMP). Они играют ключевую роль в своевременном выявлении потенциальных недостатков и разработке эффективных корректирующих мер для их устранения. Самоинспекция, направленна на обеспечение постоянного соответствия требованиям GMP и непрерывное совершенствование деятельности предприятия (Рисунки 17-18).



Рисунок 17 - Цели самоинспекции



Рисунок 18 - Ключевые аспекты самоинспекции

Самоинспекция играет неоценимую роль в поддержании высоких стандартов качества и безопасности выпускаемой продукции. Она помогает предотвращать возникновение ошибок и недочетов в производственных процессах, способствует постоянному совершенствованию системы качества и демонстрирует приверженность предприятия принципам GMP перед регуляторными органами. Эффективно организованная и проводимая самоинспекция является залогом успешного функционирования фармацевтического предприятия.

В рамках утвержденной программы и в соответствии с установленным графиком следует проводить регулярный и всесторонний анализ следующих аспектов деятельности предприятия на предмет их соответствия принципам обеспечения качества. Методически правильно организованная система самоинспекции на фармацевтическом предприятии должна рассматриваться как важнейшая составляющая организационной деятельности руководства предприятия. Должны быть разработаны письменные инструкции по самоинспекции в целях обеспечения минимальных и единообразных типовых требований. Программа самоинспекции должна быть разработана так, чтобы обнаружить любые недостатки в выполнении требований GMP и рекомендовать необходимые корректирующие действия, также охватывать все ключевые элементы GMP (Рисунок 19)

Персонал. Квалификация, обучение, гигиена, распределение ответственности
Помещения, включая помещения для персонала. Проектирование, строительство, планировка, чистота, обслуживание, условия труда
Содержание зданий и обслуживание оборудования. Регулярное обслуживание, ремонт, предотвращение загрязнений
Хранение исходного сырья и готовой продукции. Условия хранения, разделение, идентификация, учет
Оборудование. Проектирование, установка, квалификация, калибровка, обслуживание, очистка
Технологический процесс и контроль в процессе производства. Валидация процессов, соблюдение технологических инструкций, контроль параметров
Контроль качества. Организация, процедуры, испытания, документация, управление отклонениями
Документация. Разработка, утверждение, ведение, хранение, архивирование
Санитарные и гигиенические требования. Программы санитарии, гигиена персонала, контроль вредителей
Программы валидации и ревалидации. Планирование, проведение, документирование валидации процессов, методик испытаний, оборудования
Калибровка приборов или систем измерения. График калибровки, процедуры, ведение записей
Процедуры отзыва. Разработка плана отзыва, порядок действий, распределение ответственности
Организация рассмотрения рекламаций. Порядок приема, регистрации, расследования и принятия мер по рекламациям
Контроль этикеток. Разработка, печать, выдача, учет и использование этикеток
Результаты предыдущих самоинспекций и любых предпринятых корректирующих действий. Анализ эффективности ранее принятых мер

Рисунок 19 - Программа самоинспекции

Роль руководителя проверяемого подразделения. Руководитель подразделения, подвергающегося самоинспекции, играет ключевую роль в обеспечении эффективности и результативности данного процесса. Его обязанности включают:

- ✓ *Ознакомление и информирование.* Руководитель должен своевременно ознакомиться с документом о назначении инспекционной комиссии и планом ее работы, а также проинформировать об этом всех сотрудников подразделения, настроив их на конструктивное взаимодействие с членами комиссии.
- ✓ *Содействие комиссии.* Оказание всестороннего необходимого содействия членам инспекционной комиссии в процессе проведения проверки, включая предоставление доступа к документации, помещениям и персоналу.
- ✓ *Обеспечение производственного плана.* Руководитель несет ответственность за обеспечение выполнения производственного плана

подразделением, одновременно организуя взаимодействие с инспекционной комиссией таким образом, чтобы производственная деятельность сочеталась с необходимыми мероприятиями по проверке.

- ✓ *Анализ результатов и планирование корректирующих действий.* После завершения проверки руководитель знакомится с актом самоинспекции, анализирует выявленные замечания и разрабатывает предложения по совершенствованию систем качества производства. На основе результатов проверки составляется детальный календарный план работ по устранению выявленных недостатков.
- ✓ *Обеспечение выполнения плана корректирующих действий.* Руководитель несет персональную ответственность за безусловное и своевременное выполнение утвержденного плана мероприятий по устранению недостатков, выявленных инспекционной комиссией.

Роль сотрудников проверяемого подразделения. Сотрудники подразделения, подвергающегося самоинспекции, играют важную роль в обеспечении объективности и эффективности проверки. Их обязанности включают:

- ✓ *Содействие проверяющим.* Оказание всемерного содействия членам инспекционной комиссии в их работе, предоставление объективной и достоверной информации по всем вопросам, входящим в компетенцию комиссии.
- ✓ *Предоставление документации.* Оперативное представление по запросу проверяющих всей необходимой текущей документации, касающейся технологического процесса и функционирования систем качества.
- ✓ *Организация работы.* Организация собственной работы таким образом, чтобы процесс проверки не приводил к существенному снижению темпов производства на проверяемом участке.
- ✓ *Понимание и сотрудничество.* Проявление понимания в отношении возможных временных трудностей, связанных с проведением инспекционной комиссией своей работы, и готовность к конструктивному сотрудничеству.

Систематическое проведение самоинспекций позволяет предприятию активно контролировать соблюдение требований GMP, своевременно выявлять и устранять потенциальные риски, а также постоянно совершенствовать свою систему качества.

Программа самоинспекций. На предприятии должна быть внедрена планомерная программа проведения самоинспекций, охватывающая в рамках установленного периода времени все аспекты GMP, требований законодательства Республики Казахстан, а также внутренних руководств и процедур.

Самоинспекции могут быть организованы в виде серии отдельных проверок, каждая из которых фокусируется на конкретной области деятельности организации (например, производственные помещения, оборудование, контроль качества, документация, персонал).

Самоинспекции должны проводиться специально назначенным, квалифицированным и беспристрастным персоналом. Допускается привлечение независимых внешних экспертов для проведения аудитов, однако такие аудиты не заменяют собой обязательные самоинспекции, проводимые собственными силами предприятия.

Документирование результатов и последующие действия. Результаты каждой самоинспекции должны быть тщательно задокументированы в подробном отчете, содержащем всю информацию, полученную в ходе проверки. Копия отчета представляется руководству предприятия, а также другим заинтересованным лицам, ответственным за соответствующие области деятельности.

В случае выявления в ходе самоинспекции каких-либо недостатков или отклонений от требований GMP, необходимо провести тщательный анализ причин их возникновения. На основании результатов анализа разрабатываются и документально оформляются корректирующие и предупреждающие действия, направленные на устранение выявленных недостатков и предотвращение их повторного возникновения. Эффективность разработанных и внедренных CAPA подлежит обязательному контролю.

Проведение самоинспекций (внутренних аудитов) для оценки готовности к инспекции. Для эффективной подготовки к первичной инспекции на соответствие требованиям GMP, проведение систематических и всесторонних самоинспекций (внутренних аудитов) приобретает особое значение. Эти внутренние аудиты должны быть целенаправленно ориентированы на оценку текущего уровня соответствия всех аспектов деятельности предприятия требованиям GMP, которые будут проверяться в ходе предстоящей внешней инспекции. Ниже приведен процесс проведения внутренних аудитов (рисунок 20).

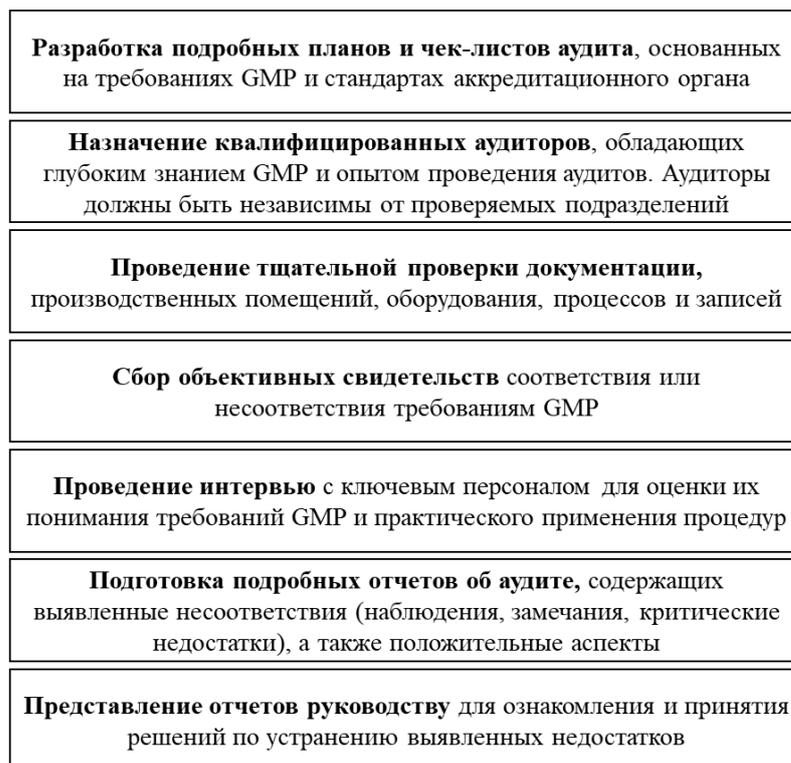


Рисунок 20 – Процесс проведения внутренних аудитов

После проведения внутренних аудитов необходимо разработать и внедрить план CAPA для устранения всех выявленных несоответствий в установленные сроки. Эффективность внедренных CAPA должна быть тщательно отслеживаться и контролироваться.

Регулярное проведение таких целенаправленных самоинспекций позволяет предприятию своевременно выявлять и устранять потенциальные проблемы, повышая тем самым уровень готовности к успешному прохождению внешней инспекции GMP.

Систематическое и целенаправленное проведение самоинспекций (внутренних аудитов) является необходимым условием для успешной подготовки фармацевтического предприятия к инспекции на соответствие требованиям GMP. Эти внутренние проверки, охватывающие все ключевые аспекты GMP и имитирующие процесс внешней инспекции, позволяют своевременно выявлять и устранять потенциальные несоответствия, оценивать уровень готовности персонала и документации, а также оптимизировать процессы для обеспечения полного соответствия стандартам. Эффективно организованные внутренние аудиты не только повышают шансы на успешное прохождение инспекции, но и способствуют непрерывному совершенствованию системы качества предприятия.

Глава 3. Практические аспекты и рекомендации по успешной инспекции

Успешное прохождение инспекции GMP является важной целью для любого производителя ветеринарных лекарственных средств. Однако в процессе инспекций часто выявляются типичные ошибки и недостатки, которые могут привести к задержкам или даже к отрицательному заключению. Понимание этих распространенных проблем и принятие заблаговременных мер по их предотвращению значительно повышает шансы на успешную аккредитацию.

Классификация Несоответствий GMP: Критические, Существенные и Прочие

В практике инспекторов GMP регуляторных органов стран-членов ЕС, а также органов, входящих в международную систему сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S), принято делить все обнаруженные несоответствия требованиям GMP на три уровня по степени их значимости «критические», «существенные» и «прочие» [33, 34]. Аналогичная градация рекомендована ВОЗ и предполагается к использованию в рамках общего рынка лекарственных средств государств-членов ЕАЭС. Эта классификация позволяет определить степень риска для качества продукции и принять адекватные регуляторные меры.

Критические несоответствия (Critical Deficiencies) - это такие отклонения от требований GMP, которые:

Представляют прямую и серьезную опасность для здоровья.

Могут привести к производству продукта, опасного для здоровья или неэффективного.

Являются результатом фальсификации данных или преднамеренного обмана.

Основные характеристики

Непосредственная угроза: Обнаружение такого несоответствия означает, что качество, безопасность или эффективность продукта серьезно скомпрометированы.

Системный сбой: Часто указывают на фундаментальные проблемы в системе качества или отсутствие контроля над ключевыми процессами.

Преднамеренность: Включают случаи, когда обнаруживается намеренное игнорирование требований GMP, подделка записей, сокрытие информации.

Примеры в фармацевтической промышленности:

Обнаружение загрязнения продукта, потенциально смертельного или вызывающего серьезные побочные эффекты, например, микробное загрязнение стерильных инъекционных препаратов.

Систематическое несоответствие фактического содержания активного вещества заявленному, что приводит к значительному занижению или завышению дозировки и риску для потребителя.

Отсутствие или фальсификация записей о ключевых производственных операциях или контроле качества, что делает невозможным прослеживание или подтверждение соответствия продукта.

Производство лекарственного средства без соответствующей лицензии или с использованием несанкционированных ингредиентов.

Выявление фальсификации или подмены сырья, что может привести к изменению терапевтического эффекта или появлению токсичности.

Систематическое несоблюдение стерильности в асептических процессах, приводящее к высокому риску микробного загрязнения стерильных препаратов.

Регуляторные действия:

Критические несоответствия требуют немедленных и строгих регуляторных действий, включая:

Приостановление или аннулирование лицензии на производство.

Запрет на производство и реализацию продукта/продуктов.

Отзыв всей серии (или всех серий) продукта с рынка.

Возможное возбуждение уголовного дела (в случае фальсификации).

Существенные несоответствия (Major Deficiencies) - это такие отклонения от требований GMP, которые:

могут привести к производству продукта, не соответствующего спецификациям, но без немедленной и прямой угрозы для здоровья потребителя.

Указывают на серьезный сбой в системе качества или в соблюдении процедур GMP.

Представляют значительный риск для качества продукта, который может быть обнаружен в будущем.

Являются комбинацией нескольких «прочих» несоответствий, которые вместе образуют существенную проблему.

Основные характеристики:

Потенциальный риск: Несоответствие само по себе не является критическим, но может привести к серьезным проблемам с качеством.

Системные проблемы: часто указывают на недостаточность или неэффективность определенных аспектов системы качества.

Повторяемость: даже одно незначительное несоответствие может стать существенным, если оно повторяется систематически.

Примеры в фармацевтической промышленности:

Отсутствие валидации ключевых процессов (например, стерилизации, очистки оборудования), что может привести к непостоянству качества продукта.

Недостаточное обучение персонала по критическим процедурам GMP, что может привести к ошибкам в производстве.

Неадекватный контроль за изменениями, когда изменения в процессах или оборудовании внедряются без надлежащей оценки их влияния на качество.

Отсутствие надлежащего ведения документации по отдельным сериям, что затрудняет расследование отклонений.

Несоответствие условий хранения сырья или готовой продукции требованиям, что может повлиять на их стабильность и срок годности.

Выявление нескольких «прочих» несоответствий в одной области, которые в совокупности указывают на общую неэффективность системы.

Регуляторные действия:

Существенные несоответствия требуют серьезных корректирующих действий и могут привести к:

Выдаче распоряжения об устранении несоответствий с жесткими сроками.

Временному приостановлению действия сертификата GMP до устранения всех проблем.

Необходимости проведения повторной инспекции после устранения несоответствий.

Ограничению объема производства или круга производимых продуктов.

Прочие несоответствия (Other Deficiencies / Minor Deficiencies) - это отклонения от требований GMP, которые:

не представляют прямой угрозы для здоровья потребителя и не оказывают существенного влияния на качество продукта.

Являются отдельными, изолированными случаями или незначительными отклонениями от процедур.

Не указывают на фундаментальные сбои в системе качества.

Основные характеристики:

Локальный характер: обычно касаются отдельных процедур или документов, а не всей системы.

Незначительный риск: Риск для качества продукта минимален или отсутствует.

Легко устранимы: могут быть устранены относительно быстро и без значительных затрат.

Примеры в фармацевтической промышленности:

Незначительные ошибки в ведении записей, например, пропущенная подпись или дата в журнале.

Отсутствие некоторых некритических СОП или их устаревшая версия, но при этом фактическая практика соответствует требованиям.

Неаккуратность в хранении документации.

Незначительные проблемы с чистотой оборудования или помещений, которые не влияют на качество продукции.

Отсутствие некоторых информационных табличек или знаков безопасности.

Несвоевременное, но выполненное обучение персонала по второстепенным процедурам.

Регуляторные действия:

Прочие несоответствия обычно требуют:

Официального уведомления об их выявлении с требованием устранения в разумные сроки.

Разработки и реализации корректирующих действий, которые будут проверены в ходе следующей плановой инспекции.

В некоторых случаях могут быть включены в «список наблюдений», которые будут контролироваться при следующей инспекции.

Таким образом, классификация несоответствий GMP позволяет регуляторным органам эффективно управлять рисками, связанными с производством лекарственных средств, и принимать адекватные меры для обеспечения безопасности и качества фармацевтической продукции.

3.1. Типичные ошибки и недостатки, выявляемые в ходе инспекций, и пути их предотвращения.

Анализ результатов многочисленных инспекций позволяет выделить ряд наиболее часто встречающихся ошибок и недостатков, которые могут быть сгруппированы по основным аспектам GMP. Превентивные меры, направленные на устранение этих потенциальных проблем, являются ключевым фактором успешной инспекции.

Система качества производства ветеринарных лекарственных средств:

✓ Типичные недостатки:

Отсутствие четкого понимания и внедрения принципов СК на всех уровнях организации.

Недостаточная интеграция элементов СК в повседневную практику.

Формальное существование процедур без их фактического выполнения или контроля эффективности.

Недостаточное внимание к управлению рисками и процессному подходу.

Отсутствие системы непрерывного улучшения.

✓ Пути предотвращения:

Обеспечить всестороннее обучение персонала принципам СК и их практическому применению.

Разработать четкие и понятные политики и процедуры, отражающие требования GMP и специфику предприятия.

Внедрить эффективные механизмы контроля выполнения процедур и оценки их результативности.

Интегрировать принципы управления рисками во все ключевые процессы.

Внедрить систему сбора и анализа данных для выявления возможностей улучшения и реализации соответствующих мер.

Персонал

- ✓ Типичные недостатки:
 - Недостаточная квалификация и/или обучение персонала для выполнения определенных задач.
 - Отсутствие четкого распределения обязанностей и ответственности.
 - Несоблюдение правил гигиены персоналом.
 - Отсутствие программ непрерывного обучения и оценки компетентности.
 - Недостаточное количество персонала для выполнения всех необходимых работ.
- ✓ Пути предотвращения:
 - Разработать четкие должностные инструкции с указанием квалификационных требований.
 - Обеспечить проведение первичного и регулярного обучения персонала по GMP и соответствующим процедурам.
 - Внедрить строгие правила гигиены и контролировать их соблюдение.
 - Разработать и внедрить программы непрерывного обучения и оценки компетентности персонала.
 - Провести анализ штатного расписания и обеспечить достаточное количество квалифицированного персонала.

Помещения и оборудование

- ✓ Типичные недостатки:
 - Несоответствие планировки помещений требованиям GMP (например, отсутствие разделения зон, ненадлежащие потоки движения персонала и материалов).
 - Недостаточная чистота и обслуживание помещений.
 - Несоответствие конструкции оборудования требованиям GMP (например, трудности с очисткой, наличие "мертвых зон").
 - Отсутствие или ненадлежащая квалификация и калибровка оборудования.
 - Неадекватные системы вентиляции, освещения и водоснабжения.
- ✓ Пути предотвращения:
 - Провести тщательный анализ планировки помещений на соответствие требованиям GMP и при необходимости разработать план реконструкции.
 - Внедрить эффективные процедуры очистки и дезинфекции помещений и контролировать их выполнение.
 - Приобретать оборудование, соответствующее требованиям GMP, и обеспечить его надлежащую установку.
 - Разработать и внедрить программы квалификации и калибровки оборудования.

Обеспечить надлежащее функционирование систем вентиляции, освещения и водоснабжения и проводить их регулярное обслуживание.

Документация

✓ Типичные недостатки

Отсутствие необходимых документов или их неполнота.

Неактуальность документов, отсутствие своевременного пересмотра.

Неправильное заполнение записей (исправления без подписи и даты, отсутствие необходимых данных).

Недостаточный контроль за выдачей и использованием документов.

Ненадлежащее хранение документов.

✓ Пути предотвращения

Разработать полный перечень необходимой документации в соответствии с требованиями GMP.

Внедрить процедуры регулярного пересмотра и актуализации документов.

Обучить персонал правилам ведения записей и контролировать их соблюдение.

Внедрить систему контроля за выдачей и использованием документов.

Обеспечить надлежащие условия хранения документов, предотвращающие их повреждение и потерю.

Производство

✓ Типичные недостатки:

Несоблюдение утвержденных технологических инструкций.

Недостаточный контроль в процессе производства.

Риск перекрестной контаминации.

Ненадлежащее обращение с отклонениями и их расследование.

Отсутствие или неадекватная валидация производственных процессов.

✓ Пути предотвращения:

Обеспечить строгое соблюдение утвержденных технологических инструкций.

Внедрить эффективные системы контроля в процессе производства.

Принять меры по предотвращению перекрестной контаминации (разделение помещений, использование закрытых систем, очистка оборудования).

Разработать и внедрить процедуры управления отклонениями, их расследования и принятия корректирующих и предупреждающих действий (CAPA).

Провести валидацию критических производственных процессов.

Контроль качества

✓ Типичные недостатки:

Недостаточная независимость отдела контроля качества.

Невалидированные или неадекватные методики испытаний.

Неадекватное обращение со стандартными образцами и реактивами.

Неправильное ведение лабораторных записей.

Отсутствие программы стабильности или ее неадекватность.

Неэффективное управление результатами, не соответствующими спецификациям (OOS).

✓ Пути предотвращения:

Обеспечить организационную независимость отдела контроля качества.

Валидировать все используемые аналитические методики.

Разработать и внедрить процедуры обращения со стандартными образцами и реактивами.

Обучить персонал правилам ведения лабораторных записей и контролировать их соблюдение.

Разработать и внедрить программу изучения стабильности в соответствии с требованиями.

Внедрить эффективную процедуру управления результатами, не соответствующими спецификациям, включая их расследование и принятие мер.

Представленный анализ, подчеркивает, что успешное прохождение инспекции - это результат системного, превентивного и непрерывного подхода к обеспечению качества. Классификация несоответствий (критические, существенные, прочие), представленная в начале главы, является фундаментальным инструментом для оценки рисков и определения адекватных регуляторных действий. Понимание инспектором логики этой классификации позволяет производителю лучше подготовиться к инспекции, расставив приоритеты в устранении потенциальных проблем. Наиболее серьезные, критические несоответствия, всегда связаны с прямой угрозой для здоровья и безопасности потребителя, требуя немедленных и радикальных мер, вплоть до отзыва продукции и аннулирования лицензии. Существенные несоответствия указывают на серьезные системные сбои, а прочие - на отдельные, легко устранимые недочеты.

Особое внимание в главе уделено путям предотвращения этих типичных ошибок. Общие рекомендации сводятся к следующему:

✓ *Всестороннее обучение и развитие персонала.* Формирование культуры качества, где каждый сотрудник понимает свою роль и ответственность.

✓ *Чёткое и актуальное документирование.* Разработка, внедрение и поддержание в актуальном состоянии всех необходимых процедур и записей.

✓ *Надлежащее состояние инфраструктуры и оборудования.* Соответствие помещений и оборудования требованиям GMP, их регулярное обслуживание, квалификация и калибровка.

✓ *Строгий контроль на всех этапах производства.* От входного контроля сырья до выпуска готовой продукции, включая эффективное управление отклонениями и проведение валидации процессов.

✓ *Независимый и компетентный контроль качества.* Обеспечение функциональной независимости отдела контроля качества и применение валидированных методик.

Таким образом, успешное прохождение GMP инспекции это не просто формальная проверка, а подтверждение эффективности функционирования всей системы качества предприятия. Достижение такого уровня соответствия требует от руководства и всего персонала системного подхода, внимания к мельчайшим деталям и постоянного стремления к совершенствованию. Регулярные самоинспекции, проактивное выявление и устранение потенциальных проблем, а также внедрение принципов управления рисками являются ключевыми элементами, обеспечивающими не только успешную инспекцию, но и непрерывное обеспечение высокого качества и безопасности ветеринарных лекарственных средств.

3.2 Роль руководства предприятия в обеспечении соблюдения требований GMP и успешной инспекции.

GMP это, неотъемлемая и жизненно важная составная часть государственной системы обращения лекарственных средств. Сквозь все правила и принципы GMP красной нитью проходят фундаментальные аспекты, направленные на защиту потребителя и обеспечение качества:

Предотвращение загрязнений. GMP строго регламентирует меры по минимизации и исключению физических, химических и микробиологических загрязнений на всех этапах производства.

Соблюдение обязательств, заявленных при регистрации ЛС. Правила GMP гарантируют, что производимый продукт точно соответствует составу, технологии производства, стратегии контроля и другим параметрам, которые были утверждены при его государственной регистрации.

Управление изменениями. GMP требует строгого контроля и документирования любых изменений в процессе производства, оборудовании, материалах или системах, чтобы убедиться, что они не повлияют негативно на качество продукта.

GMP как инструмент повышения эффективности. Более того, при корректной интерпретации и отсутствии излишнего фанатизма или необъективных требований инспекторов, принципы GMP способны не только обеспечить безопасность, но и значительно повысить эффективность производства лекарственных препаратов. Системный подход, стандартизация процессов, минимизация рисков и постоянное улучшение, заложенные в GMP, приводят к снижению брака, оптимизации затрат и повышению предсказуемости производственных циклов.

Ключевая роль руководства.

Для успешного внедрения и поддержания GMP крайне важно, чтобы его принципы были полностью осознаны и приняты, прежде всего, собственниками и высшим руководством предприятия. Без их безоговорочной приверженности и активной поддержки невозможно добиться прогресса в этой области. Компании, не понимающие стратегической важности GMP, неизбежно столкнутся с потерей контрактов и снижением конкурентоспособности, так как не смогут обеспечить даже минимально необходимый уровень качества и безопасности своей продукции. Таким образом, соблюдение GMP – это инвестиция в будущее предприятия и доверие потребителей.

Руководство предприятия играет ключевую и определяющую роль в создании, внедрении, поддержании и постоянном совершенствовании ФСК, что, в свою очередь, обеспечивает соблюдение требований GMP и успешное прохождение инспекций. Приверженность руководства принципам GMP, его активное участие и обеспечение необходимых ресурсов являются непременными условиями для достижения этих целей.

Демонстрация Приверженности Качеству

✓ *Явное лидерство.* Руководство должно демонстрировать свою приверженность качеству и принципам GMP через свои действия, решения и коммуникации. Это включает активное участие в разработке и внедрении ФСК, выделение необходимых ресурсов и поддержку инициатив по повышению качества.

✓ *Формирование политики в области качества.* Руководство ответственно за разработку, утверждение и внедрение политики в области качества, которая чётко определяет цели и обязательства предприятия относительно качества продукции и соблюдения GMP. Эта политика должна быть понятна всему персоналу.

✓ *Создание культуры качества.* Руководство должно способствовать формированию на предприятии культуры, ориентированной на качество, где каждый сотрудник осознаёт свою роль и ответственность в обеспечении качества и соблюдении требований GMP.

Обеспечение Необходимых Ресурсов

✓ Руководство обязано обеспечить предприятие достаточными ресурсами для эффективного функционирования ФСК и соблюдения требований GMP. Это включает:

✓ *Квалифицированный персонал.* Обеспечение достаточного количества компетентных сотрудников с соответствующим образованием, опытом и подготовкой.

✓ *Соответствующие помещения и оборудование.* Предоставление производственных и контрольных помещений, а также оборудования, отвечающих требованиям GMP и специфике производства.

✓ *Полная документация.* Обеспечение разработки, утверждения и доступности всех необходимых документов СОПы, спецификации, технологические инструкции и т.д.

✓ *Финансовые средства.* Выделение достаточных финансовых ресурсов для обеспечения работы системы качества, проведения обучения, валидации, калибровки, технического обслуживания и других необходимых мероприятий.

Установление организационной структуры и распределение ответственности. Руководство несёт ответственность за создание чёткой организационной структуры предприятия с определением ролей, обязанностей и полномочий всего персонала, влияющего на качество продукции.

✓ *Назначение ответственных лиц.* Руководство должно назначить компетентных лиц, ответственных за ключевые аспекты GMP (например, руководитель производства, руководитель отдела контроля качества, Уполномоченное Лицо).

✓ *Независимость отдела контроля качества.* Руководство должно гарантировать организационную и функциональную независимость отдела контроля качества от производственного подразделения.

✓ *Участие в Процессах Принятия Решений.* Руководство должно активно участвовать в принятии ключевых решений, касающихся качества продукции и соблюдения требований GMP, включая рассмотрение результатов самоинспекций, управление отклонениями, планирование и утверждение корректирующих и предупреждающих действий, а также принятие решений об отзыве продукции.

✓ *Содействие Непрерывному Улучшению.* Руководство должно стимулировать и поддерживать процессы непрерывного улучшения ФСК и деятельности предприятия в целом. Это включает анализ данных о качестве, результатов аудитов, рекламаций и предложений персонала для выявления возможностей совершенствования.

✓ *Периодический анализ со стороны руководства.* Руководство должно регулярно проводить анализ функционирования ФСК для оценки её эффективности, выявления проблем и определения направлений для улучшения.

✓ *Взаимодействие с Регулирующими Органами и Инспектирующими Органами.* Руководство несёт ответственность за обеспечение эффективного взаимодействия предприятия с регулирующими органами и инспектирующим органом, включая своевременное предоставление информации, участие в инспекциях и выполнение требований контролирующих органов.

✓ *Поддержка Обучения и Развития Персонала.* Руководство должно поддерживать программы обучения и развития персонала, направленные на повышение их квалификации и компетентности в области GMP и ФСК.

Таким образом, активная, осознанная и последовательная роль руководства является фундаментом для построения эффективной системы качества производства ветеринарных лекарственных средств, обеспечения неукоснительного соблюдения требований GMP и, как следствие, успешного прохождения инспекции. Без твёрдой приверженности руководства принципам качества и его активного участия в этих процессах достижение устойчивого соответствия требованиям GMP и успешная инспекция становятся крайне затруднительными.

Элементы Системы Качества

Современная концепция ФСК основывается на комплексном подходе, разработанном Международным советом по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека (ICH). Этот подход, поддерживаемый ключевыми руководствами ICH, заключается в том, что качество продукта формируется и подтверждается на всех этапах его жизненного цикла:

Зарождение и подтверждение качества. Происходит на этапах фармацевтической разработки и оценки эквивалентности. Здесь закладываются основы качества, определяются критические параметры продукта и процесса.

Обеспечение качества. Реализуется на этапе переноса технологии и в процессе промышленного производства. На этом этапе происходит масштабирование и рутинное производство с соблюдением всех установленных стандартов.

Оценка и совершенствование качества. Осуществляется на протяжении всего жизненного цикла продукта. Это включает в себя постоянный мониторинг, анализ данных, управление изменениями и корректирующие/предупреждающие действия.

Данная концепция находит своё отражение в следующих трёх ключевых руководствах ICH:

ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» (Pharmaceutical Development) [35]. Фокусируется на научном подходе к разработке фармацевтических продуктов и процессов, способствуя пониманию критических атрибутов качества и параметров процесса.

ICH Q9 «Управление рисками по качеству» (Quality Risk Management) [36]. Предоставляет систематический подход к оценке, контролю, передаче информации и анализу рисков для качества на протяжении всего жизненного цикла продукта.

ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» (Pharmaceutical Quality System) [37]. Описывает всеобъемлющую модель ФСК, которая охватывает весь жизненный цикл продукта и интегрирует принципы GMP, управление рисками и управление знаниями

Руководство ICH Q10 было включено в структуру первого раздела GMP ЕС - «Управление качеством» в 2008 году. Это подчеркивает, что ФСК является центральным элементом всей системы GMP.

Руководство ICH Q9 было введено в качестве двадцатого приложения к GMP ЕС, что демонстрирует его фундаментальную роль в управлении качеством и рисками на всех этапах производства фармацевтической продукции.

Включение положений руководства ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» в структуру GMP привело к значительной эволюции в подходе к управлению качеством в фармацевтической индустрии. С 2008 года это новшество вводит понятие «Фармацевтическая система качества», которая является всеобъемлющей и может применяться на всех стадиях жизненного цикла лекарственного средства, основана на видении ICH, подходах ISO 9001 и принципах GMP, должна быть четкой и понятной, а также делает акцент на четырех специфических элементах системы (ранее недостаточно описанных в GMP):

- ✓ Анализ со стороны высшего руководства;
- ✓ Система мониторинга процессов и качества продукции;
- ✓ Система управления изменениями;
- ✓ CAPA-система (Рисунок 21).



Рисунок 21- Модель фармацевтической системы качества согласно ICH Q10

Концепция ФСК, представленная в руководстве ICH Q10, требует обязательного документального оформления для эффективного функционирования и верификации соответствия. Комплексный анализ документа ICH Q10 позволяет заключить, что в его основу положены многие концепции, уже присутствующие в стандарте ISO 9001 [38]. Следовательно, ICH Q10 представляет собой механизм легитимизации и спецификации системы менеджмента качества ISO 9001 для её применения в фармацевтической индустрии (Рисунок 22).

ICH Q10	Основные элементы системы качества	ISO 9001
2.1	Обязательства руководства	5.1, 5.3
1.8	Руководство по качеству	4.2.2
1.5.1, 3.2.4(a)	Ориентация на потребителя, удовлетворенность потребителей	5.2, 8.2.1
2.2	Политика в сфере качества	5.3
2.3	Цели по качеству	5.4.1
2.3	Планирование качества	5.4.2
2.5	Внутреннее информирование	5.5.3
2.6, 3.2.4, 4.1-4.3	Анализ со стороны руководства	5.6
2.4	Обеспечение ресурсами	6.1
1.2, 3.1	Планирование процессов жизненного цикла продукции	7.1
3.2.1	Мониторинг процессов и качества продукта	8.2.3, 8.2.4
1.5.3	Концепция непрерывного совершенствования	8.5.1
3.2.2	Управление корректирующими и предупреждающими действиями	8.5.2, 8.5.3

Рисунок 22 – Основные элементы системы качества ICH Q10 и ISO 9001

В отличие от ISO 9001, где предусмотрена роль представителя руководства по качеству (п. 5.5.2), ICH Q10 не содержит аналогичного положения. Такое исключение, вероятно, связано с тем, что спектр функций и полномочий по обеспечению качества уже всесторонне охвачен в описании деятельности ключевых специалистов, в частности Уполномоченного Лица, в GMP.

Руководство ICH Q10 ясно демонстрирует, что качество лекарственного средства неразрывно связано с общей системой управления компанией. Невозможно добиться устойчивого успеха, если качество препарата не соответствует ожиданиям, даже при наличии высокоэффективного общего менеджмента. И наоборот, ситуация становится вдвойне критичной, если в компании отсутствует команда, обладающая компетенциями и способная выстроить такую эффективную систему управления, которая гарантирует производство лекарственных средств надлежащего качества.

Ключевая роль и высшая ответственность за построение и поддержание действенной системы качества ложится именно на высшее руководство предприятия. Их непосредственное участие, личный пример и постоянная мотивация являются движущей силой, позволяющей сформировать такую систему качества, которая функционирует не из-под палки или страха перед

проверками, а основана на глубоком понимании и добросовестном отношении к обеспечению качества.

Система качества будет по-настоящему эффективной и результативной только в том случае, если высшее руководство реально возглавляет процесс её создания, внедрения и непрерывного развития. Это означает, что лидеры компании не просто делегируют задачи, но активно участвуют в принятии стратегических решений, выделении необходимых ресурсов, формировании культуры качества и постоянном анализе эффективности системы. Без этой бескомпромиссной приверженности и активной вовлеченности со стороны руководства, любые усилия по обеспечению качества будут фрагментарными и не смогут привести к желаемым долгосрочным результатам.

Анализ со стороны Руководства: Ключевой Инструмент Управления ФСК. Анализ со стороны руководства является неотъемлемой и критически важной процедурой для обеспечения жизнеспособности и эффективности ФСК. Его основная цель комплексная оценка пригодности и результативности существующей системы, а также выявление и принятие стратегических решений относительно необходимых изменений и улучшений. В соответствии с принципами ISO 9001, откуда заимствована эта концепция, проведение анализа со стороны руководства допускает определённую гибкость. Подходы могут варьироваться в зависимости от специфики и обстоятельств конкретной компании. Важно, чтобы организация анализа обеспечивала максимальное удобство для высшего руководства и гарантировала их полное и активное участие. Этот процесс не обязательно должен быть редким или строго формализованным событием; он может представлять собой непрерывную деятельность, интегрированную в повседневное управление, или же проводиться с определённой периодичностью.

Делегирование функций по анализу на различные уровни управления внутри компании абсолютно необходимо. Без активного вовлечения всего управленческого персонала, от высшего звена до линейных руководителей, полноценное функционирование системы невозможно. Однако здесь возникает важная проблема: нередко полномочия линейных руководителей подменяются лишь функциями ответственного отчёта по заранее заданным критериям, которые, к тому же, часто навязаны извне и не подкреплены необходимыми ресурсами для реализации принимаемых решений. Это подрывает эффективность анализа и инициативы на местах.

В ходе проведения анализа со стороны руководства обязательно оцениваются следующие ключевые аспекты:

✓ *Результаты внутренних и внешних аудитов.* Включая самоинспекции, надзорные аудиты регулирующих органов и аудиты со стороны клиентов, для выявления несоответствий и областей для улучшения.

✓ *Обратная связь от потребителей.* Анализ удовлетворенности клиентов, а также тщательное рассмотрение всех жалоб и рекламаций, что позволяет понять реальные проблемы качества продукции.

✓ *Мониторинг процессов и качества продукции.* Оценка данных о стабильности производственных процессов и соответствии готовой продукции спецификациям.

✓ *Выполнение запланированных действий.* Проверка прогресса по реализации CAPA-системы и других запланированных инициатив.

✓ *Соответствие Политике в области качества и достижение Целей по качеству.* Оценка эффективности ФСК с точки зрения выполнения стратегических целей, заданных руководством.

✓ *Влияние предполагаемых изменений.* Прогнозирование и оценка потенциального воздействия планируемых изменений на ФСК и качество продукции.

Неотъемлемой частью анализа со стороны руководства также является оценка результатов Периодического Обзора качества лекарственного препарата, который предоставляет всестороннюю информацию о продукте за определённый период.

Результатом анализа со стороны руководства, как правило, становятся конкретные и обязательные к исполнению решения, оформляемые в виде приказов, распоряжений или планов. Эти решения направлены на:

✓ Улучшение процессов. Оптимизация производственных и вспомогательных процессов.

✓ Улучшение продукции. Повышение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств.

✓ Распространение необходимых знаний. Обеспечение адекватного обмена информацией и обучения внутри организации.

✓ Выделение/оптимизация ресурсов. Перераспределение или обеспечение достаточных ресурсов для поддержки инициатив по улучшению.

Таким образом, анализ со стороны руководства представляет собой жизненно важный механизм обратной связи, обеспечивающий непрерывное совершенствование ФСК и поддержание высокого уровня качества фармацевтической продукции.

Система Мониторинга Процессов и Качества Продукции: От Контроля Допусков к Статистически Управляемому Процессу. Основное требование к системе мониторинга процессов и качества продукции заключается в обеспечении всесторонних проверок, испытаний и верификации, а также в доступности всей необходимой документации. Конечная цель этого подхода возможность убедительно продемонстрировать стабильное выполнение заданных требований к качеству.

Методология Создания Системы Мониторинга. Кратко, методология создания эффективной системы мониторинга процессов и качества лекарственных средств включает следующие шаги:

✓ *Сбор и анализ знаний.* Всестороннее изучение имеющейся информации о препарате и технологическом процессе, а также самооценка полноты и понимания этих знаний.

✓ *Выбор стратегии контроля.* Определение наиболее адекватных и эффективных методов контроля качества для каждого этапа.

✓ *Подбор и автоматизация методов измерений.* Выбор подходящих аналитических методов и, по возможности, их автоматизация для повышения точности и скорости получения данных.

✓ *Регламентация сбора данных и применения статистических инструментов.* Разработка четких планов сбора данных и правил использования статистических методов для их анализа.

✓ *Накопление данных.* Систематический сбор и хранение количественных и альтернативных данных о продукте и процессе с использованием контрольных листов и других инструментов.

✓ *Обработка и интерпретация данных.* Анализ собранных данных для выявления тенденций, отклонений и потенциальных проблем.

✓ *Оценка соответствия и анализ обратной связи.* Постоянная оценка соответствия процессов и продукта требованиям, а также использование полученной обратной связи для непрерывного улучшения.

Важность Мониторинга Процессов. Мониторинг качества продукта подразумевает постоянный контроль на всех соответствующих этапах жизненного цикла: от производства и контроля до выпуска и хранения, с целью подтверждения соответствия установленным требованиям. При этом следует помнить: чем меньше доверия вызывают результаты прямого контроля конечной продукции, тем более надёжным и строгим должен быть мониторинг самих процессов, влияющих на качество этой продукции. Это позволяет сместить акцент с «исправления ошибок» на «предотвращение ошибок».

Преимущества Системы Мониторинга. Поддержание надёжной системы мониторинга процессов и качества лекарственных средств позволяет отказаться от концепции плановой ревалидации процесса и плановой реквалификации оборудования. Этот подход основан на принципе, что постоянная стабильность объекта контроля, демонстрируемая результатами мониторинга, является достаточным подтверждением его воспроизводимости. Данные, накопленные в ходе длительного мониторинга, значительно более достоверны и репрезентативны, чем единичные данные, полученные в рамках одной-двух валидационных или ревалидационных серий. Более того, эти обширные данные дают возможность обосновать пределы спецификаций контроля качества, углубить понимание процесса и параметров качества препарата, а также в перспективе отказаться от некоторых точек контроля и поддержать концепцию выпуска серии в реальном времени (Real-Time Release, RTR) вместо традиционного приемочного контроля (PAT - Process Analytical Technology).

Система - САРА и Управления Изменениями: Фундамент Непрерывного Улучшения ФСК. В рамках эффективной ФСК критически важными элементами являются две взаимосвязанные системы: система - САРА и система управления изменениями. Обе они направлены на проактивное и реактивное устранение проблем, снижение рисков и обеспечение постоянного совершенствования.

Система – САРА. Предприятие должно располагать эффективной и структурированной САРА-системой, целью которой является устранение коренных причин как уже выявленных, так и потенциальных несоответствий. Важно, чтобы масштаб усилий по поиску решений и степень документирования были соизмеримы с уровнем риска, определяемым в соответствии с принципами ИСН Q9 «Управление рисками для качества». Процесс расследования должен быть структурированным и целенаправленным, фокусируясь на выявлении истинной первопричины проблемы, а не только её симптомов.

Система Управления Изменениями. Инновации, стремление к постоянному совершенствованию, данные, полученные в результате мониторинга процессов и качества продукции, а также результаты САРА, все эти факторы неизбежно приводят к необходимости внесения изменений. Руководство ИСН Q10 вводит концепцию системы управления изменениями, которая позволяет проводить комплексную оценку, одобрение и контролируемое внедрение любых модификаций. Такая система обеспечивает своевременность и эффективность непрерывного совершенствования, одновременно предоставляя высокую степень уверенности в отсутствии нежелательных и незапланированных последствий от любых изменений.

Общепринятый и проверенный подход к внедрению изменений обычно включает семь ключевых шагов:

✓ *Формализация изменения.* Чёткое описание сути и цели предлагаемого изменения.

✓ *Экспертная оценка / Оценка рисков.* Проведение всесторонней оценки предлагаемого изменения группой компетентных экспертов, включая анализ потенциальных рисков в соответствии с ИСН Q9.

✓ *Одобрение.* Официальное утверждение изменения, как правило, службой качества или иным уполномоченным органом.

✓ *Разработка плана внедрения.* Детальное планирование всех этапов реализации изменения, включая необходимые ресурсы и сроки.

✓ *Реализация плана.* Фактическое осуществление запланированных действий по внедрению изменения.

✓ *Верификация / Валидация.* Проверка и подтверждение того, что изменение было реализовано корректно и достигло поставленных целей, а также не оказало негативного влияния на качество или безопасность (по установленным критериям оценки).

✓ *Документальное закрытие.* Официальное завершение процесса управления изменением с соответствующим документированием всех этапов и результатов.

ICH Q10 особо подчеркивает, что при рассмотрении любого изменения необходимо оценивать необходимость официального одобрения этого изменения со стороны регуляторного органа. При этом, согласно ICH Q8, работа, осуществляемая в пределах «пространства проектных параметров» (Design Space), с регуляторной точки зрения не считается изменением, требующим такого одобрения. Также, через систему управления изменениями нет необходимости проводить следующие рутинные действия:

✓ *Плановый пересмотр документов.* Стандартная замена элементов конструкций, технических средств и оборудования при текущем обслуживании, если это предусмотрено их технической документацией.

✓ *Замена ключевого персонала* при условии чётко установленных требований и критериев оценки к должности.

Примечательно, что при внимательном анализе методологии процессов управления изменениями и корректирующими/предупреждающими действиями обнаруживается их абсолютная схожесть в управлении. Это подчёркивает их взаимосвязь и возможность интегрированного подхода к их реализации в рамках общей ФСК (Рисунок 23).



Рисунок 23 - Методология процесса управления изменениями и процесса управления корректирующими и предупреждающими действиями

Таким образом, унификация подходов к управлению процессами, включая корректирующие, предупреждающие действия и управление изменениями, способствует значительному повышению понимания среди персонала. Надёжность и долговечность системы качества напрямую зависят от того, насколько прочно её принципы и механизмы укоренятся в сознании каждого сотрудника предприятия. Следует всегда помнить о принципе простоты: чем решение универсальнее и менее сложно, тем меньше усилий потребуется для его успешной реализации.

Движущие Факторы Улучшения ФСК: Риск-ориентированный подход и Управление Знаниями. В рамках современной концепции ФСК, изложенной в ICH Q10, существует ряд ключевых факторов, или «мотиваторов», которые значительно облегчают достижение поставленных целей по качеству. Эти факторы способствуют принятию обоснованных решений, опирающихся на научные знания и всестороннюю оценку рисков, связанных с качеством продукции.

В контексте ICH Q10 к таким движущим факторам относятся:

✓ Управление рисками для качества (Quality Risk Management, QRM): Этот аспект детально описан в руководстве ICH Q9. QRM предоставляет систематический процесс для идентификации, оценки, контроля, передачи информации и анализа рисков, связанных с качеством на протяжении всего жизненного цикла продукта. Применение QRM позволяет предприятиям сосредоточить свои ресурсы на наиболее критических областях, обеспечивая пропорциональный подход к управлению потенциальными угрозами.

✓ Управление знаниями (Knowledge Management): В контексте ФСК, управление знаниями подразумевает систематический сбор, анализ, сохранение и эффективное использование всей информации и опыта, накопленных на всех этапах жизненного цикла продукта.

Цель управления знаниями заключается в том, чтобы компания могла:

✓ Демонстрировать глубокое понимание продукта и производственных процессов: Обладание всеобъемлющей информацией о свойствах продукта, критических параметрах процесса и их взаимосвязях.

✓ Обеспечивать непрерывное совершенствование продукта и процессов: Использование накопленных знаний для выявления возможностей оптимизации, устранения несоответствий и повышения эффективности.

✓ Предоставлять обратную связь для фармацевтической разработки: Опыт, полученный на этапах производства и постмаркетингового мониторинга, используется для информирования и улучшения будущих фармацевтических разработок, замыкая цикл улучшения.

Таким образом, современные элементы системы качества представляют собой взаимосвязанную и динамичную структуру, направленную на

обеспечение неизменно высокого качества и безопасности лекарственных средств на протяжении всего их жизненного цикла.

Важно подчеркнуть, что все вышеописанные принципы GMP и концепция ФСК, основанная на подходах ИСН (Q8, Q9, Q10), не являются чуждыми для производства ветеринарных лекарственных средств. Хотя многие регуляторные документы ИСН изначально разрабатывались для гуманной медицины, их основные принципы универсальны и применимы ко всем фармацевтическим продуктам, независимо от их назначения.

Почему GMP и ФСК критически важны для ветеринарных лекарственных средств?

✓ **Безопасность животных.** Ветеринарные лекарственные средства должны быть безопасны для животных-пациентов, не вызывая нежелательных побочных эффектов или токсичности. Некачественный препарат может нанести вред животному, замедлить выздоровление или даже привести к гибели.

✓ **Эффективность лечения.** Препарат должен обладать заявленной эффективностью, чтобы успешно лечить заболевания, предотвращать их или улучшать состояние животных. Отсутствие эффективности из-за проблем с качеством может привести к прогрессированию болезни и экономическим потерям.

✓ **Безопасность пищевой цепи (для продуктивных животных).** Особое значение GMP и ФСК приобретают при производстве лекарственных средств для продуктивных животных (например, сельскохозяйственных животных, которые используются в пищу). Остаточные количества ветеринарных лекарственных средств в продуктах животного происхождения (мясе, молоке, яйцах) могут представлять угрозу для здоровья человека. Строгое соблюдение GMP, включая контроль за остатками и соблюдение сроков каренции, гарантирует безопасность пищевой цепи.

✓ **Защита здоровья человека (для зоонозов).** Некоторые болезни могут передаваться от животных человеку (зоонозы). Качественные ветеринарные лекарственные средства помогают контролировать такие заболевания, снижая риск их распространения на людей.

✓ **Защита окружающей среды.** Производство фармацевтических препаратов, в том числе ветеринарных, должно минимизировать воздействие на окружающую среду. GMP также затрагивает вопросы утилизации отходов и предотвращения загрязнений.

✓ **Репутация и экономическая целесообразность.** Производство некачественных ветеринарных лекарственных средств может привести к отзыву продукции, потере доверия потребителей, судебным искам и значительным экономическим убыткам для предприятия. Соответствие GMP, напротив, повышает конкурентоспособность и открывает новые рынки.

Таким образом, требования GMP и концепция ФСК являются незыблемым стандартом качества и безопасности не только для препаратов, предназначенных для человека, но и в полной мере распространяются на

производство ветеринарных лекарственных средств, обеспечивая защиту здоровья животных, безопасность пищевой цепи и общественное благополучие. Регуляторные органы различных стран активно внедряют и контролируют соблюдение этих стандартов в ветеринарной фармацевтической отрасли.

3.3. Взаимодействие с регулирующими органами: поддержание открытого диалога и своевременное реагирование на запросы.

Эффективное и конструктивное взаимодействие с регулирующими органами является неотъемлемой частью деятельности фармацевтического предприятия, направленной на обеспечение соответствия требованиям законодательства и успешное прохождение инспекции GMP. Поддержание открытого диалога и своевременное реагирование на запросы контролирующих органов демонстрирует прозрачность деятельности предприятия, его приверженность принципам GMP и готовность к сотрудничеству.

Поддержание открытого диалога

✓ *Установление каналов связи.* Предприятию следует установить четкие каналы связи с регулирующими органами, определив ответственных лиц для взаимодействия по различным вопросам. Это включает определение ответственных лиц (например, руководителя по качеству, уполномоченного лица, руководителя юридического отдела) и их контактных данных для взаимодействия по различным категориям вопросов (регистрация, изменения, инспекции, рекламации и т.д.). Рекомендуется использовать официальные письма, электронную почту с подтверждением получения и специализированные электронные системы взаимодействия, которые предусмотрены регулятором.

✓ *Прозрачность и открытость.* Необходимо стремиться к открытому и прозрачному обмену информацией с регулирующими органами. Это включает не только реагирование на запросы, но и проактивное информирование о любых значительных изменениях, способных повлиять на статус регистрации, безопасность, качество или эффективность препарата. К таким изменениям относятся:

Изменения в юридическом статусе или названии компании;

Существенные изменения в структуре производства (например, ввод новых цехов, вывод старых);

Изменения в критических технологических процессах или оборудовании;

Обнаружение серьёзных дефектов качества или потенциальных рисков для здоровья животных (и человека, если применимо), требующих отзыва продукции;

Результаты крупных внутренних расследований или аудитов, выявивших системные недостатки.

✓ *Участие в совещаниях и консультациях.* Предприятию следует активно использовать возможности для участия в совещаниях, семинарах, консультациях, организуемых регулирующими органами. Это позволяет не только получать разъяснения по актуальным вопросам законодательства и GMP, но и обмениваться опытом, выражать позицию отрасли, а также демонстрировать свою вовлечённость и стремление к соответствию.

✓ *Предварительные консультации по значимым изменениям.* В случае планирования существенных изменений, которые могут затронуть качество, безопасность или эффективность продукта, рекомендуется проводить предварительные консультации с регулирующими органами. Это касается, например, ввода новых производственных линий, изменения масштабов производства, перехода на новые технологические процессы, изменения поставщиков критического сырья. Такие консультации позволяют получить рекомендации регулятора до начала внедрения изменений, минимизировать потенциальные риски несоответствия и избежать задержек в будущем.

Своевременное реагирование на запросы

✓ *Оперативная и структурированная обработка запросов.* Предприятие должно иметь чётко документированные процедуры для оперативной обработки всех запросов, поступающих от регулирующих органов. Эти процедуры должны определять:

Лицо, ответственное за приём и регистрацию запроса.

Порядок распределения запроса между соответствующими отделами (производство, контроль качества, регистрация, юридический отдел).

Механизм сбора и консолидации необходимой информации.

Установление и контроль внутренних сроков для подготовки ответа, учитывающих внешние регуляторные дедлайны.

Порядок внутреннего согласования и утверждения ответа высшим руководством до его отправки.

✓ *Полнота и точность информации.* Предоставляемая информация должна быть исчерпывающей, абсолютно точной и достоверной. Любые данные, отчёты или документы, направляемые регулятору, должны быть проверены на предмет полноты, корректности и соответствия запросу. Предоставление неполной или некорректной информации может вызвать недоверие и привести к дальнейшим запросам или даже к санкциям.

✓ *Обоснованность ответов.* В случае несогласия с требованиями или рекомендациями регулирующих органов, предприятие должно предоставлять чёткие, логически обоснованные и подкреплённые доказательствами аргументы. Эти доказательства должны включать ссылки на научные данные, результаты валидационных исследований, оценку рисков (согласно ICH Q9) и соответствие применимым нормативным документам.

✓ *Соблюдение сроков.* Крайне важно строго соблюдать установленные регулирующими органами сроки предоставления информации и выполнения предписаний. Пропуск сроков может привести к негативным последствиям, включая приостановку действия лицензий, штрафы или дополнительные инспекции. В случае невозможности уложиться в срок, необходимо заблаговременно запросить продление, предоставив убедительное обоснование.

✓ *Документирование взаимодействия.* Все взаимодействия с регулирующими органами, независимо от их формата (письменные запросы, электронные письма, телефонные разговоры, протоколы встреч), должны быть

тщательно документированы и храниться в установленном порядке. Это обеспечивает прозрачность, отслеживаемость и является важным доказательством соответствия в случае будущих аудитов.

Взаимодействие в процессе инспекции

✓ *Своевременное и качественное предоставление документации.* Как уже отмечалось, оперативное и качественное предоставление всей запрашиваемой документации является ключевым аспектом взаимодействия с инспекционным органом. Документы должны быть легкодоступны, актуальны и оформлены в соответствии с внутренними процедурами.

✓ *Обеспечение доступа на площадку.* Предприятие должно обеспечить инспекторам беспрепятственный доступ на все производственные и контрольные площадки, включая зоны хранения, лаборатории, вспомогательные помещения.

✓ *Содействие инспекторам.* Необходимо оказывать инспекторам полное содействие в процессе проведения инспекции. Это включает оперативное предоставление необходимой информации, чёткие и полные ответы на вопросы, обеспечение доступа к соответствующему персоналу (операторам, специалистам отдела качества, руководителям) и создание комфортных условий для работы инспекторов.

✓ *Оперативное реагирование на замечания.* В случае выявления инспекторами несоответствий или замечаний, предприятие должно оперативно реагировать. Это предполагает незамедлительное начало расследования, разработку и предоставление планов CAPA с чёткими сроками их выполнения и указанием ответственных лиц.

✓ *Поддержание связи после инспекции.* После успешного прохождения инспекции необходимо поддерживать связь с регулирующим органом. Это включает своевременное информирование о любых существенных изменениях, выполнение обязательств, связанных с поддержанием статуса соответствия GMP, и предоставление отчётов о ходе выполнения CAPA.

Таким образом, эффективное взаимодействие с регулирующими органами, основанное на принципах открытости, прозрачности и своевременного реагирования, способствует установлению доверительных отношений, облегчает процесс инспекции и обеспечивает постоянное соответствие предприятия требованиям законодательства и стандартам GMP.

Заключение

Настоящее практическое руководство представляет собой комплексное исследование ключевых аспектов организации производства ветеринарных лекарственных средств в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP). В ходе работы были подробно рассмотрены основные принципы GMP, специфические требования к производственным помещениям и оборудованию, организации системы контроля качества, управлению персоналом, проведению самоинспекций и взаимодействию с регулирующими органами, включая инспекционные процедуры.

Соблюдение требований GMP является основополагающим фактором для обеспечения качества, безопасности и эффективности ветеринарных лекарственных средств. Внедрение и поддержание эффективной ФСК, соответствующей принципам GMP, является не просто нормативным требованием, но и стратегическим преимуществом для предприятий отрасли.

Каждый аспект производственного процесса, от проектирования помещений до обучения персонала и контроля качества, требует тщательного планирования, документирования и контроля. Системный подход, основанный на оценке рисков и процессном управлении, является необходимым условием для обеспечения стабильного качества продукции.

Активная роль и приверженность руководства принципам GMP являются критически важными для создания культуры качества на предприятии и обеспечения необходимых ресурсов для внедрения и поддержания системы GMP.

Эффективное взаимодействие с инспекционным органом, основанное на принципах открытости и своевременного реагирования, способствует установлению доверительных отношений и облегчает процесс подтверждения соответствия требованиям GMP.

Подготовка к инспекции GMP требует тщательного планирования, проведения самоинспекций и устранения выявленных недостатков. Понимание типичных ошибок, выявляемых в ходе инспекций, и принятие превентивных мер являются ключевыми факторами успеха.

Настоящее практическое руководство представляет собой ценное издание для предприятий, занимающихся производством ветеринарных лекарственных средств, независимо от их масштаба и направления деятельности. Содержащиеся в ней подробные разъяснения требований GMP, анализ типичных ошибок и рекомендации по их предотвращению, а также практические аспекты подготовки к инспекции, могут быть непосредственно использованы руководителями предприятий и специалистами по качеству для разработки, внедрения и совершенствования ФСК; специалистами производственных подразделений для оптимизации технологических процессов и обеспечения их соответствия требованиям GMP; сотрудниками отделов контроля качества для организации эффективной системы контроля и проведения испытаний; персоналом, ответственным за обучение и

квалификацию, для разработки программ подготовки, отвечающих требованиям GMP также специалистами, занимающимися подготовкой к инспекции, для планирования и проведения внутренних аудитов и взаимодействия с аккредитационными органами.

Практическое руководство может служить настольным пособием при разработке внутренних процедур, подготовке к инспекциям и обучении персонала, способствуя повышению уровня соответствия требованиям GMP и успешной инспекции.

Перспективы дальнейших исследований в данной области

Дальнейшие исследования в области обеспечения качества ветеринарных лекарственных средств и GMP могут быть направлены на:

- ✓ Изучение и адаптацию передового международного опыта в области GMP для ветеринарной фармацевтики.
- ✓ Разработку и внедрение современных методов управления рисками при производстве ветеринарных лекарственных средств с учетом специфики данной отрасли.
- ✓ Исследование возможностей применения новых информационных технологий, включая искусственный интеллект и блокчейн, для повышения эффективности системы GMP и обеспечения прослеживаемости.
- ✓ Анализ влияния изменений в регуляторном законодательстве на требования к GMP и разработку рекомендаций по их внедрению.
- ✓ Изучение специфических требований GMP для производства инновационных ветеринарных лекарственных средств, таких как биопрепараты и генно-инженерные препараты.
- ✓ Разработку практических инструментов и методик для оценки эффективности внедрения GMP на предприятиях ветеринарной фармацевтической отрасли.

Проведение дальнейших исследований в этих направлениях будет способствовать повышению уровня качества и безопасности ветеринарных лекарственных средств, развитию отрасли и обеспечению здоровья животных.

Список использованной литературы

1. Food and Drug Administration. Режим доступа: <https://www.fda.gov/>
2. Евразийская экономическая комиссия. В ЕАЭС установлены единые процедуры регистрации ветеринарных лекарств // Евразийская экономическая комиссия. URL: <https://eec.eaeunion.org/news/v-eaes-ustanovleny-edinye-protsedury-registratsii-veterinarnykh-lekarstv/> (дата обращения: 15.01.2025).
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии. Об утверждении правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза: от 3 ноября 2016 года № 77. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H16EV000077>
4. Приказ МЗ РК. Об утверждении надлежащих фармацевтических практик: от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022167>
5. 21 U.S.C. I - Federal Food and Drugs Act of 1906. Режим доступа: https://www.govinfo.gov/app/details/USCODE-2015-title21/USCODE-2015-title21-chap1-subchapI?utm_source=chatgpt.com
6. Wax, Paul. "Elixirs, Diluents and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act." *Annals of Internal Medicine* 122 (1995): 456-461.
7. Sulfanilamide Disaster FDA Consumer magazine June 1981 Issue By Carol Ballentine Taste of Raspberries, Taste of Death: The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident
8. J P Swann. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1999 May-Jun;53(3):148-53. The 1941 sulfathiazole disaster and the birth of good manufacturing practices
9. B. Immel. Corpus ID: 74773122. A Brief History of the GMPs for pharmaceuticals Published 2001 *Medicine, History, Pharmaceutical technology*
10. WHA20.34 Quality Control of Pharmaceutical Preparations
11. WHA22.50 Quality Control of Drug Fourteenth plenary meeting, 25 July 1969 (Committee on Programme and Budget, sixth report)
12. Приказ МСХ РК. Об утверждении ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требований к организациям по производству, хранению и реализации ветеринарных препаратов, кормов и кормовых добавок: от 23 сентября 2015 года № 7-1/848. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500012243>
13. Приказ МЗ РК. Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования к лабораториям, использующим потенциально опасные химические вещества": от 15 октября 2021 года № ҚР ДСМ-105. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024809>
14. Приказ МЗ РК. Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования к зданиям и сооружениям производственного назначения": от 3 августа 2021 года № ҚР ДСМ-72. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023852>
15. Приказ и.о. МЗ РК. Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования к санитарно-защитным зонам объектов, являющихся объектами воздействия на среду обитания и здоровье человека":

от 11 января 2022 года № ҚР ДСМ-2. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2200026447>

16. Закон Республики Казахстан. О ветеринарии: от 10 июля 2002 года N 339. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/Z020000339>.

17. Закон Республики Казахстан. О разрешениях и уведомлениях: от 16 мая 2014 года. Режим доступа: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31548200&pos=3;-111#pos=3;-111.

18. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. Об утверждении Правил согласования нормативно-технической документации на новые, усовершенствованные ветеринарные препараты, кормовые добавки: от 28 ноября 2014 года № 7-1/625. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V14F0010298>.

19. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. Об утверждении Правил проведения государственной регистрации ветеринарных препаратов, кормовых добавок: от 23 января 2015 года № 7-1/31. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500010505>.

20. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. Об утверждении Правил проведения апробации и регистрационных испытаний ветеринарных препаратов, кормовых добавок: от 24 ноября 2014 года № 7-1/611. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V14F0010287>.

21. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. О правилах выдачи ветеринарных документов и требований к их бланкам: от 21 мая 2015 года № 7-1/453. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011898>.

22. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении форм учетной и отчетной документации в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия населения: от 20 августа 2021 года № ҚР ДСМ-84. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024082/history>.

23. Приказ и.о. Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. Об утверждении ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требований к объектам производства, осуществляющим выращивание, реализацию животных: от 29 мая 2015 года № 7-1/498. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011837>

24. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. О правилах присвоения учетных номеров объектам производства, осуществляющим выращивание животных, заготовку (убой), хранение, переработку и реализацию животных, продукции и сырья животного происхождения, а также организациям по производству, хранению и реализации ветеринарных препаратов, кормов и кормовых добавок: от 23 января 2015 года № 7-1/37. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500010466>.

25. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. Об утверждении нормативных правовых актов в области ветеринарии: от 30 октября 2014 года № 7-1/559. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V14F0009891>

26. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. О некоторых вопросах осуществления государственного контроля и надзора на приграничной территории Республики Казахстан с Кыргызской Республикой и Российской Федерацией: от 18 апреля 2019 года № 158. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1900018552>.
27. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии. Об утверждении Единых ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требований, предъявляемых к объектам, подлежащим ветеринарному контролю (надзору): от 13 февраля 2018 года № 27. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H18EK000027>.
28. Решение Совета Евразийской экономической комиссии. Об утверждении Правил организации проведения лабораторных исследований (испытаний) при осуществлении ветеринарного контроля (надзора): от 10 ноября 2017 года № 80. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H17EV000080>.
29. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. Об утверждении Правил идентификации сельскохозяйственных животных: от 30 января 2015 года № 7-1/68. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011127>.
30. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. Об утверждении Правил выдачи акта экспертизы (протокола испытаний): от 16 января 2015 года № 7-1/19. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V15F0010410>.
31. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. Об утверждении Правил отбора проб перемещаемых (перевозимых) объектов и биологического материала: от 30 апреля 2015 года № 7-1/393. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011618>.
32. Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан. О правилах выдачи лицензии для занятия деятельностью в сфере ветеринарии: от 2 октября 2020 года №302. Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021364>.
33. EMA/572454/2014 Rev.17. GMP Inspection Report –Union Format. P.175-178. URL: <http://www.ema.europa.eu/>
34. PI 013-3. Standard operating procedure PIC/S Inspection Report format. Annex 1. PIC/S 25 September 2007. URL: <http://www.picscheme.org/>
35. ICH Harmonised Guideline Q8(R2): Pharmaceutical Development. (Официальный документ ICH, описывающий принципы фармацевтической разработки.)
36. ICH Harmonised Guideline Q9: Quality Risk Management. (Официальный документ ICH, описывающий принципы и применение управления рисками для качества.)
37. ICH Harmonised Guideline Q10: Pharmaceutical Quality System. (Официальный документ ICH, описывающий модель фармацевтической системы качества.)
38. ISO 9001:2015 Quality management systems - Requirements

Приложения – А. Формы процедуры инспектирования производства лекарственных средств

Заявление о проведении фармацевтической инспекции объекта

Для отечественных заявителей

В _____
(наименование государственного органа)

Заявление о проведении фармацевтической инспекции объекта

Просим провести инспектирование:

(указывается цель)

на объекте: _____

по адресу: _____

При этом заявляем:

Данные субъекта инспектирования:

Наименование юридического лица и (или) индивидуального предпринимателя

Юридический адрес: _____

БИН/ИИН _____

Адрес объекта: _____

№ лицензии на фармацевтическую деятельность и приложения к ней
(при наличии): _____

Телефон, факс: _____

Адрес электронной почты: _____

Данные по аутсорсингу (при наличии) _____

Фамилия, имя, отчество (при его наличии): _____

должность руководителя: _____

Руководитель

(Фамилия, имя, отчество (при его наличии), подпись)

Уполномоченное лицо субъекта инспектирования:

(Фамилия, имя, отчество (при его наличии), подпись)

Даем согласие на сбор и обработку персональных данных ограниченного доступа, составляющих охраняемую законом тайну, содержащихся в информационных системах, необходимых для проведения инспекции в соответствии с пунктом 4 статьи 8 Закона Республики Казахстан «О персональных данных и их защите».

Перечень документов, представляемый субъектом инспектирования для проведения фармацевтической инспекции

№ п/п	Наименование документа	Стандарт надлежащей фармацевтической практики					
		GMP	GDP	GLP	GCP	GVP	GPP
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	нотариально заверенная копия или электронная копия действующего разрешения (лицензии) на осуществление фармацевтической деятельности или выписка из соответствующего реестра страны, на территории которой находится инспектируемый субъект (для зарубежных заявителей) (при наличии)	+	-	+	-	-	-
2.	нотариально заверенная копия документа о соответствии требованиям надлежащей фармацевтической практики (для зарубежных заявителей) (при наличии)	+	-	+	+	+	-
3.	копия руководства по качеству (концепция управления и развития системы качества субъекта инспектирования)	+	+	+	-	+	+
4.	копия организационной структуры и штатного расписания объекта	+	+	+	+	+	+
5.	копия досье производственной площадки (участка)	+	-	-	-	-	-
6.	перечень лекарственных средств, производимых на производственной площадке (планируемых к производству) производителя или иностранного производителя, в отношении которого производится инспектирование	+	-	-	-	-	-
7.	перечень документированных стандартных операционных процедур в электронном виде (на электронном носителе)	+	+	+	+	+	+
8.	список инспекций за последние 5 (пять) лет	+	+	+	-	+	-
9.	копия отчета о результатах проведения последнего инспектирования (при наличии)	+	-	+	+	+	-
10.	мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения	-	-	-	-	+	-

Документы предоставляются на казахском и (или) русском языках

Программа инспектирования производства лекарственных средств на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза

ПРОГРАММА

инспектирования производства лекарственных средств на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза

(наименование предприятия и инспектируемой производственной площадки,

стадии производства, контроля качества, лекарственной формы)

1. Основание для проведения фармацевтической инспекции _____

2. Цели фармацевтической инспекции _____

3. Область фармацевтической инспекции _____

4. Дата и место инспектирования _____

5. Состав инспекционной группы _____

6. Объекты инспектирования (в соответствии с разделами Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77)

Часть I. Основные требования	
1. Фармацевтическая система качества	
Руководство по качеству	<input type="checkbox"/>
Ответственность и обязанности руководства	<input type="checkbox"/>
Анализ со стороны руководства	<input type="checkbox"/>
Система работы с поставщиками и подрядчиками	<input type="checkbox"/>
Система управления изменениями	<input type="checkbox"/>
Система управления отклонениями и несоответствиями	<input type="checkbox"/>
Система корректирующих и предупреждающих действий	<input type="checkbox"/>
Система выпуска продукции в обращение	<input type="checkbox"/>
Обзоры качества продукции	<input type="checkbox"/>
Система управления рисками для качества	<input type="checkbox"/>
2. Персонал	
Организационная структура	<input type="checkbox"/>
Ключевой персонал	<input type="checkbox"/>
Система обучения	<input type="checkbox"/>
Гигиена персонала	<input type="checkbox"/>
Консультанты	<input type="checkbox"/>
3. Помещения и оборудование	
Проект и квалификация помещений, оборудования и инженерных систем	<input type="checkbox"/>
Мониторинг, очистка и обслуживание	<input type="checkbox"/>
Складские, производственные и вспомогательные зоны	<input type="checkbox"/>
Зоны контроля качества	<input type="checkbox"/>
4. Документация	
Управление документацией и записями	<input type="checkbox"/>
Хранение документов	<input type="checkbox"/>
Процедуры и записи	<input type="checkbox"/>
5. Производство	
Предотвращение перекрестной контаминации	<input type="checkbox"/>
Валидация процессов и процедур очистки	<input type="checkbox"/>
Исходные и упаковочные материалы	<input type="checkbox"/>
Технологический процесс и контроль в процессе производства	<input type="checkbox"/>

Упаковка	<input type="checkbox"/>
Производственная документация и записи	<input type="checkbox"/>
Готовая продукция: хранение и реализация	<input type="checkbox"/>
Обращение с несоответствующей продукцией	<input type="checkbox"/>
6. Контроль качества	
Система контроля качества	<input type="checkbox"/>
Документация по контролю качества	<input type="checkbox"/>
Отбор проб (образцов)	<input type="checkbox"/>
Посуда, реактивы, стандартные образцы	<input type="checkbox"/>
Проведение испытаний	<input type="checkbox"/>
Процедура при получении результатов, отклоняющихся от спецификаций (требований) (OOS (OOT))	<input type="checkbox"/>
Контрольные и архивные образцы	<input type="checkbox"/>
Программа текущего исследования стабильности	<input type="checkbox"/>
Валидация и трансфер методик испытаний	<input type="checkbox"/>
7. Деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг)	<input type="checkbox"/>
8. Претензии, дефекты качества и отзывы продукции	<input type="checkbox"/>
9. Самоинспекция	<input type="checkbox"/>
Приложение № 4. Требования к производству ветеринарных лекарственных средств (кроме иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств)	<input type="checkbox"/>
Приложение № 5. Требования к производству иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств	<input type="checkbox"/>

7. График проведения инспектирования

Дата, время*	Этап проведения инспектирования**	Ф. И. О. инспектора (инспекторов)
	1. Вступительное совещание	
	2. Ознакомление с системой качества	
	3. Осмотр складских и производственных зон	
	4. Осмотр инженерных систем и вспомогательных зон	
	5. Осмотр зон контроля качества	
	6. Проверка документации системы качества	
	7. Проверка документации по обучению и гигиене персонала	
	8. Проверка производственной документации	
	9. Проверка документации по контролю качества	
	10. Совещание инспекционной группы	
	11. Заключительное совещание	

* Число дней (продолжительность) инспектирования может варьироваться в зависимости от типа и сложности производства лекарственных средств.

** Приведено примерное содержание этапов проведения инспектирования.

Подпись инспектора (инспекторов) составившего программу

Дата подписания " ____ " _____ 20__ г.

Приложения – Б. Примеры форм документов GMP.

Досье производственной площадки

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

ДОСЬЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЛОЩАДКИ

Информация о документе/причина актуализации		
№ редакции	Название	Дата ввода в действие
1		
2		

Разработал	Согласовал	Согласовал	Утвердил
ФИО	ФИО	ФИО	ФИО
Должность	Должность	Должность	Должность
Дата	Дата	Дата	Дата
Подпись	Подпись	Подпись	Подпись

Место для штампа

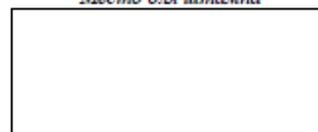
Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Содержание

1	СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	3
2	ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ДОКУМЕНТА	3
3	ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ	3
4	ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	4
4.1	Контактная информация	4
4.2	Информация о лицензированной производственной деятельности на предприятии	5
5	СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ	6
5.1	Система управления качеством производителя	6
5.2	Процедуры выдачи разрешения на выпуск готовой продукции	6
5.3	Управление поставщиками и подрядчиками	7
5.4	Управление рисками для качества	8
5.5	Обзоры качества продукции	9
5.6	Персонал	9
6	ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ	10
6.1	Помещения	10
6.2	Оборудование	11
7	ДОКУМЕНТАЦИЯ	12
8	ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС	13
8.1	Виды продукции	13
8.1.1	Краткий обзор производственных процессов	14
8.2	Валидация процессов	14
8.2.1	Переработка или повторная обработка	15
8.3	Управление материалами и складское хранение	15
9	КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА	16
10	ДИСТРИБЬЮЦИЯ, ПРЕТЕНЗИИ, ДЕФЕКТЫ ПРОДУКЦИИ И ОТЗЫВЫ	16

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации	
Досье производственной площадки	Код:
	Страница:
	№ редакции:
	Дата ввода в действие:
	Срок действия:

10.1	Дистрибьюция: в части ответственности производителя	16
10.2	Жалобы, дефектная продукция, отзыв продукции	16
11	САМОИНСПЕКЦИЯ	17
12	ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ К ДОСЬЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЛОЩАДКИ	17
13	РАССЫЛКА	18
14	ДОСТУП К ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ	18
15	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ	18

1 СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

GMP Надлежащая производственная практика

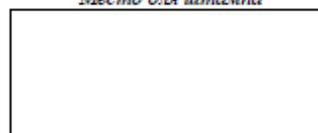
2 ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ДОКУМЕНТА

Дать рекомендации производителям лекарственных препаратов по созданию досье производственной площадки, которое полезно для уполномоченного органа при планировании и проведении инспектирования производственной площадки на соответствие требованиям GMP.

3 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Положения настоящей главы применимы при подготовке и формировании содержания досье производственной площадки. Производители принимают во внимание региональные (национальные) нормативные правовые требования для определения того, является ли подготовка досье производственной площадки обязательным требованием для производителей лекарственных средств. Положения настоящей главы распространяются на все виды производственной деятельности, такие как собственно производство, упаковка и маркировка, проведение испытаний, переупаковка или перемаркировка

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации	
Досье производственной площадки	Код:
	Страница:
	№ редакции:
	Дата ввода в действие:
	Срок действия:

всех видов лекарственных препаратов. Основные принципы настоящего Стандарта могут использоваться при подготовке досье производственной площадки или соответствующего документа производителями лекарственных препаратов из донорской крови или тканей, а также производителями АФС.

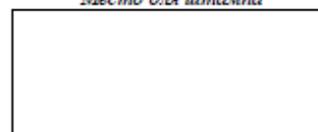
4 ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Досье производственной площадки - документ, который составляется производителем лекарственных средств. Он содержит специальную информацию о политике в области качества и деятельности производственной площадки, технологическом процессе (или) контроле качества при проведении на данной площадке операций по производству лекарственных средств, а также о каких-либо тесно взаимосвязанных работах в примыкающих и соседних зданиях. Если на данной площадке осуществляется только часть операций по производству, то в досье производственной площадки описывают только эти операции, например, анализ, упаковка и т. д.

4.1 Контактная информация

- 2) наименование и адрес юридического лица;
- 3) наименование(я)и фактический(ие) адрес(а) производственной(ых) площадки(ок), зданий и производственных участков, расположенных на этой(их) площадке(ах);
- 4) номер телефона персонала, работающего круглосуточно, с которым связываются в случае дефекта и (или) отзыва продукции;
- 5) идентификационный номер производственной площадки, например, координаты GPS или другой системы определения географического месторасположения (при наличии).

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации	
Досье производственной площадки	Код:
	Страница:
	№ редакции:
	Дата ввода в действие:
	Срок действия:

4.2 Информация о лицензированной производственной деятельности на предприятии

- 1) копия действующего специального разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств, выданного уполномоченным органом (в качестве приложения);
- 2) краткое описание деятельности по производству, импорту, экспорту, оптовой торговле и пр., лицензированной соответствующими уполномоченными органами, включая зарубежные уполномоченные органы, с указанием лицензированных лекарственных форм (видов деятельности), если это не охватывается разрешением (лицензией) на производство;
- 3) виды продукции, производимой на площадке в настоящее время;
- 4) перечень инспекций площадки на соответствие требованиям надлежащей производственной практики за последние 5 лет, с указанием дат и названий (государств) уполномоченных органов, проводивших инспектирование, а также копия действующего сертификата соответствия требованиям надлежащей производственной практики (при наличии).

Другая производственная деятельность:

Какая-либо другая производственная деятельность, осуществляемая на предприятии: описание производственной деятельности на предприятии (производственной площадке), не связанной с ветеринарной деятельностью, если таковая проводится.

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

5 СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

5.1 Система управления качеством производителя

Краткое описание системы управления качеством предприятия и ссылки на применяемые стандарты;

- 1) отвечают по поддержанию системы качества, включая высшее руководство;
- 2) информация о деятельности, в отношении которой предприятие аккредитовано и сертифицировано, включая даты и содержание документов по аккредитации (сертификации), наименования органов по аккредитации (сертификации).

5.2 Процедуры выдачи разрешения на выпуск готовой продукции

- 1) детальное описание квалификационных требований (образование опыт работы) к уполномоченному(ым) лицу(ам), удостоверяющему соответствие серии установленным требованиям для выдачи разрешения на выпуск;
- 2) общее описание процедуры подтверждения соответствия серии установленным требованиям и выдачи разрешения на выпуск;
- 3) роль уполномоченного лица в выдаче разрешения на выпуск готовой продукции (в том числе снятие с карантина), а также в подтверждении соответствия требованиям регистрационного досье;
- 4) соглашения между уполномоченными лицами, если взаимодействуют несколько уполномоченных лиц;
- 5) указание на то, что в стратегии контроля используются процессно-аналитическая технология (РАТ) и (или) выпуск в реальном времени, или выпуск по параметрам (если они используются)

Уполномоченное лицо гарантирует, что каждая производственная серия выпущенной продукции была произведена в соответствии с правилами

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

GMP, законодательными актами Республики Казахстан и подвергалась полному качественному и количественному анализу согласно регистрационному досье, необходимому для обеспечения качества лекарственных средств. На каждую изготовленную серию составляется и хранится протокол производства и протокол упаковки серии. Он основывается на соответствующих частях утвержденных документов: производственной рецептуры и технологических инструкций.

Заклучение по качеству каждой серии основывается на проверке: производственного протокола/отчета серии;

результатов протокола испытаний и внутриоперационного контроля качества;

каждого потенциального случая или отклонения, повлиявшего на серию; изменений, которые могли бы повлиять на серию.

Уполномоченное лицо при выдаче разрешения на выпуск серии готовой продукции подтверждает ее соответствие требованиям регистрационного досье, и после этого с серии продукции снимается статус карантина.

В стратегии контроля не используется процессно-аналитическая технология (ПАТ) и выпуск по параметрам, только выпуск в реальном времени.

5.3 Управление поставщиками и подрядчиками

1) краткое резюме, содержащее информацию о цепях поставок, а также о программах внешнего аудита;

2) краткое описание системы квалификации подрядчиков, производителей активных фармацевтических субстанций и других поставщиков критических для качества материалов;

3) информация о мероприятиях по обеспечению соответствия продукции требованиям руководств в отношении губчатой энцефалопатии;

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации	
Досье производственной площадки	Код:
	Страница:
	№ редакции:
	Дата ввода в действие:
	Срок действия:

- 4) информация о мерах, предпринимаемых при подозрении или выявлении контрафактной, фальсифицированной, в том числе нерасфасованной продукции (например, неупакованных таблеток), активных фармацевтических субстанций или вспомогательных веществ;
- 5) информация об использовании внешней научной, аналитической или другой технической помощи, касающейся производства и анализа;
- 6) перечень контрактных производителей и лабораторий, включая адреса и контактную информацию, а также схемы цепей поставок для контрактной деятельности по производству и контролю качества, например, стерилизация первичного упаковочного материала для процессов в асептических условиях, испытания исходного сырья и т. д.;
- 7) краткий обзор распределения ответственности между заказчиком исполнителем в отношении требований регистрационного досье.

5.4 Управление рисками для качества

- 1) краткое описание используемой производителем методологии управления рисками для качества;
- 2) сфера действия и направленность управления рисками для качества, включая краткое описание любой деятельности, осуществляемой на корпоративном уровне, а также локальной деятельности. Упомянуто любое применение системы управления рисками для качества для оценки непрерывности поставок.

Управление рисками для качества является систематическим процессом оценки, контроля, обмена информацией и обзора рисков для качества ветеринарных препаратов. Этот процесс проводится как перспективно, так и ретроспективно.

Система управления рисками обеспечивать: оценку риска для качества, основываясь на научном подходе, опыте работы и, в конечном счете, исходя из защиты потребителя; соответствие принимаемых мер и степени документального оформления уровню риска.

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

В случае если риск неприемлем, разрабатываются приемлемые меры для предотвращения риска для каждого случая. По результатам анализа рисков дается заключение о приемлемости рассматриваемого риска. Результаты вносятся в соответствующие протоколы.

5.5 Обзоры качества продукции

Ежегодно проводятся обзоры качества выпускаемых ветеринарных препаратов. Обзор качества продукции — это регулярная периодическая оценка качества выпущенных серий каждого ветеринарного препарата, которая проводится для документального подтверждения стабильности существующих процессов, пригодности применяемых спецификаций и выявления возможных улучшений. Ответственность за организацию и проведение Обзора качества по каждому зарегистрированному ветеринарному препарату несет непосредственно Уполномоченное Лицо.

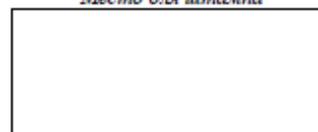
5.6 Персонал

Схема организационной структуры с указанием должностей (позиций) в управлении качеством, производстве и контроле качества, включая высшее руководство и уполномоченное(ые) лицо(а);

количество персонала, занятого в управлении качеством, производстве, контроле качества, хранении и реализации. Основные функции, права, обязанности, ответственность персонала, требования к квалификации, стажу работы по специальности определены должностными инструкциями.

Личные дела персонала ведутся и хранятся у специалиста по кадровому делопроизводству с указанием всех необходимых сведений о сотруднике, касающиеся его профессиональной компетентности, квалификационного и профильного образования, стажа работы.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации	
Досье производственной площадки	Код:
	Страница:
	№ редакции:
	Дата ввода в действие:
	Срок действия:

6 ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

6.1 Помещения

Краткое описание предприятия, размер производственной площадки и перечень зданий (сооружений). Если производство осуществляется для различных рынков в различных зданиях (сооружениях) производственной площадки, следует привести перечень этих зданий (сооружений) с указанием рынков, для которых предназначена производимая продукция;

- 1) простой план или описание производственных площадок (участков) с указанием масштаба (архитектурные и инженерные чертежи не нужны);
- 2) планы и схемы производственных зон;
- 3) указанием класса чистоты помещений и перепадов давления между прилегающими зонами, а также технологических операций (например, смешивание, наполнение, хранение, упаковка и т. д.), проводимых в помещениях;
- 4) планы складских помещений и зон хранения с обозначением специальных зон для хранения и обработки особо токсичных, опасных и sensibilizing веществ (при наличии);
- 5) краткое описание не отмеченных в планах специальных условий хранения (при необходимости).

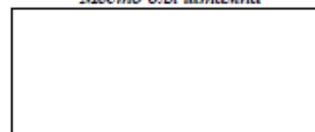
Краткое описание систем нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (Heating, Ventilation, & Air Conditioning - HVAC):

принципы определения подачи воздуха, температуры, влажности, перепада давления и кратности обмена воздуха, уровень рециркуляции воздуха (в процентах).

Краткое описание систем водоподготовки: указание качества производимой воды; схематические чертежи систем.

Краткое описание других систем обеспечения (системы подачи пара, сжатого воздуха, азота и т. п.).

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации	
Досье производственной площадки	Код:
	Страница:
	№ редакции:
	Дата ввода в действие:
	Срок действия:

6.2 Оборудование

Перечень основного технологического и контрольного лабораторного оборудования с обозначением критических единиц.

Очистка и дезинфекция:

краткое описание методов очистки и дезинфекции контактирующих с продукцией поверхностей (например, ручная очистка, автоматическая система “очистка на месте” и т. п.).

Описание компьютеризированных систем, критических с точки зрения требований GMP:

следует привести описание компьютеризированных систем, критических с точки зрения требований GMP, за исключением оборудования со специальными программируемыми логическими контроллерами.

Каждая единица нового оборудования проходит процедуру квалификации (DQ – квалификация проектной спецификации оборудования, IQ – квалификация монтажа, OQ – квалификация функционирования, PQ – квалификация эксплуатации), правильность работы оборудования и его результатов подтверждается документально. Также проведены процедуры DQ, IQ, OQ, PQ - квалификация инженерных систем.

Эксплуатация, профилактическое обслуживание и ремонт оборудования осуществляется в порядке, определенном в соответствующих инструкциях по очистке и эксплуатации и по техническому обслуживанию на каждую единицу оборудования.

Профилактический осмотр и ремонт оборудования проводит инженерно-технический отдел или сторонние организации на основании Графика проведения профилактического обслуживания. При возникновении необходимости производится внеплановый ремонт оборудования. Согласно статье 19 Закона РК «Об обеспечении единства измерений» от 07.06.2000 г №53-ІІ, все используемые в работе завода средства измерения проходят процедуру поверки.

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

7 ДОКУМЕНТАЦИЯ

Описание системы документации: для эффективного функционирования Системы управления качеством на производственном участке разработана система ведения документации.

Порядок разработки, внесения изменений, согласования, утверждения, внедрения, изъятия и распространения, ревизии, хранения, контроля, аннулирования и уничтожения документации должна описана во внутренней стандартной операционной процедуре.

Регламентированный порядок ведения документации должен выполняться всеми сотрудниками производственного участка.

Начальник отдела обеспечения качества несет ответственность за общий контроль над правильным функционированием системы документации производственного участка.

- Руководство по системе качества
- Досье производственной площадки
- Управление рисками для качества
- Стандартная операционная процедура
- Инструкции
- Опытно-промышленные регламенты
- Спецификация
- Списки
- Планы, программы, протоколы на производство серии, протоколы на упаковку серии продукции, сертификаты анализа.
- Отчеты
- Журналы, записи, протоколы и тд.

Документация разрабатывается с учетом требований нормативных правовых актов Республики Казахстан и международных стандартов, регламентирующих правила производства ветеринарных препаратов.

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Документы разрабатываются, согласовываются, утверждаются и датируются соответствующими и компетентными сотрудниками.

Документы подлежат регулярному пересмотру.

Все лица, на которых распространяется новый или пересмотренный документ, проходят соответствующее обучение.

8 ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

8.1 Виды продукции

- 1) Виды производимой продукции, включая: перечень лекарственных форм как ветеринарных препаратов, производимых на площадке;
- 2) Токсичные или опасные вещества (например, вещества с высокой фармакологической активностью и (или) сенсibiliзирующими свойствами);
- 3) Виды продукции, производимой в специально предназначенных помещениях или на основе принципа кампаний (циклов производства) (при наличии);
- 4) Информация об использовании процессно-аналитической технологии (Process Analytical Technology - PAT) (при наличии):

общее описание соответствующей технологии и связанных с ней компьютеризированных систем.

Валидация процессов.

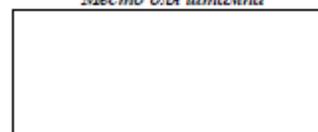
краткое описание общей политики в отношении валидации процессов;

описание политики в отношении повторной обработки и переработки.

Управление материалами и складское хранение: информация о мероприятиях по обращению с исходным сырьем, упаковочными материалами, нерасфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин, выдачу разрешения на выпуск и хранение;

информация о мероприятиях по обращению с отклоненными материалами и продукцией.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

8.1.1 Краткий обзор производственных процессов

На препараты разработана технологическая схема производства с указанием стадии процессов, наименования используемого сырья, вспомогательных веществ, технологического оборудования, используемых методов, помещений, средств измерений, методов контроля и других параметров.

Для препаратов разработаны производственные рецептуры и технологические инструкции. Все технологические операции осуществляются в соответствии с технологическими инструкциями и соответствующими внутренними стандартными операционными процедурами и инструкциями. Технологические операции осуществляются и контролируются компетентными лицами. Доступ в производственные помещения разрешается только уполномоченному на это персоналу. Утвержден список лиц, имеющих доступ в определенные производственные помещения. При проведении производственных операций соблюдаются все возможные мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации: одновременно производится только одна серия одного препарата, то есть используется разделение во времени.

Производственный процесс осуществляется в помещениях соответствующих классов чистоты, которые снабжены воздушными шлюзами для персонала и материалов.

8.2 Валидация процессов

Валидация производственных процессов проводится для подтверждения их эффективного осуществления с получением ожидаемых результатов. Валидация проводится специально назначенными лицами. График и план проведения валидации определен в Валидационном мастер плане. Цель валидации, основные характеристики/показатели, приемлемые критерии описаны в Протоколе валидации. Результаты валидации формулируются в Отчете по валидации.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

8.2.1 Переработка или повторная обработка

Переработка или повторная обработка серий, могут проводиться только после разрешения Уполномоченным лицом.

8.3 Управление материалами и складское хранение

Исходное сырье, упаковочные материалы, печатная продукция хранятся в статусе «Карантин», «Свободный отпуск», «Брак».

Готовая продукция хранится в карантинной зоне, в статусе «Карантин».

После получения разрешения на выпуск партии продукция перемещается на склад готовой продукции.

Все материалы и сырье, имеющие отношение к производственному процессу, подвергаются отбору проб и входному контролю при получении от поставщика. Отбор проб сырья проводят сотрудники отдела контроля качества.

Для хранения бракованных, отозванных, фальсифицированных материалов, сырья или продукции предусмотрена изолированная зона.

Печатные упаковочные материалы, хранятся в соответствующих условиях температуры и влажности, также обеспечивается безопасность и надежность хранения.

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

9 КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Следует привести описание деятельности по контролю качества, осуществляемой на производственной площадке в отношении физических, химических, микробиологических и биологических испытаний.

10 ДИСТРИБЬЮЦИЯ, ПРЕТЕНЗИИ, ДЕФЕКТЫ ПРОДУКЦИИ И ОТЗЫВЫ

10.1 Дистрибьюция: в части ответственности производителя

Дистрибьюция, претензии, дефекты продукции и отзывы.

Типы организаций (держатели лицензий на дистрибьюцию, держатели лицензий на производство и т. д.), которым поставляется продукция производственной площадки, и их размещение;

описание системы, применяемой для подтверждения того, что каждый потребитель (получатель) имеет юридическое право получать от производителя ветеринарные препараты;

краткое описание системы обеспечения соответствующих условий во время перевозок (например, мониторинг (контроль) температуры);

описание организации дистрибьюции и методов, которыми обеспечивается прослеживаемость продукции;

описание мер по предупреждению попадания продукции производителя в незаконную цепь поставки.

10.2 Жалобы, дефектная продукция, отзыв продукции

На случай выявления жалоб, рекламации, отзыва продукции разработаны соответствующие инструкции, в которых будут определены действия, направленные на изъятие продукции ненадлежащего качества от организаций, которым она была реализована.

Место для штампа

--

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации	
Досье производственной площадки	Код:
	Страница:
	№ редакции:
	Дата ввода в действие:
	Срок действия:

11 САМОИНСПЕКЦИЯ

Самоинспекция также называется внутренним аудитом. Краткое описание системы самоинспекций с особым вниманием к критериям выбора планомерно инспектируемых зон, практические мероприятия и дальнейшие действия.

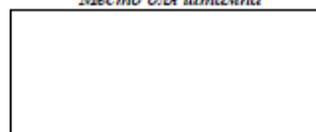
Порядок проведения внутреннего аудита регламентирован во внутренней стандартной операционной процедуре «Самоинспекция».

План внутренних аудитов определяется ежегодно. Частота внутренних аудитов определяется таким образом, чтобы каждая связанная с качеством деятельность была периодически проверена. Внутренние аудиты могут быть инициированы вне графика при возникновении проблем по качеству. Отчеты готовятся после каждого аудита. Они описывают наблюдения, сделанные в ходе аудита. Отчеты регистрируются в базе данных документации. При выявлении несоответствия в ходе аудита соответствующими отделами разрабатывается план коррекции, план корректирующих и предупреждающих мероприятий. Контроль над выполнением мероприятий по устранению причин выявленных несоответствий и замечаний осуществляется высшим руководством компании.

12 ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ К ДОСЬЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЛОЩАДКИ

- Приложение 1 Государственная лицензия и приложение к лицензии
- Приложение 2 Перечень продукции, производимой на производственном участке и штатное расписание
- Приложение 3 Сертификат соответствия GMP (если имеется)
- Приложение 4 Список субподрядчиков, которые предоставляют услуги, имеющие отношение к качеству продукции
- Приложение 5 Организационная структура предприятия

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Досье производственной площадки	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Приложение 6 Схема помещений, общий вид системы вентиляции и кондиционирования

Приложение 7 Схема склада

Приложение 8 Общий вид системы подготовки воды

Приложение 9 Список основного оборудования, используемого в производственном процессе

Приложение 10 Схема потока движения персонала и материалов

Приложение 11 Технологическая схема производства

13 РАССЫЛКА

Досье производственной площадки распространяется на подразделения ...

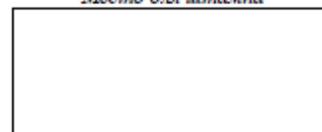
14 ДОСТУП К ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ

Доступ к электронной версии настоящего документа имеют сотрудники отдела обеспечения качества...

15 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ

СОПы...

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Стандартная операционная процедура по организации самоинспекции

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	
Организация самоинспекций		

ОРГАНИЗАЦИЯ САМОИНСПЕКЦИЙ

Информация о документе/причина актуализации		
№ редакции	Название	Дата ввода в действие
1		
2		

Разработал	Согласовал	Согласовал	Утвердил
ФИО	ФИО	ФИО	ФИО
Должность	Должность	Должность	Должность
Дата	Дата	Дата	Дата
Подпись	Подпись	Подпись	Подпись

Место для штампа

--

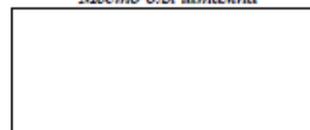
Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Организация самоинспекций	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Содержание

1	СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	3
2	ЦЕЛЬ СОП	3
3	ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ	3
4	ОБЯЗАННОСТИ	3
5	ПРОЦЕДУРА	4
5.1	Основное	4
5.2	График проведения самоинспекций	4
5.3	Квалификация инспекторов	5
5.4	Формирование группы инспекторов	5
5.5	Подготовка к самоинспекции	5
5.6	Проведение аудита	5
5.6.1	Поведение инспекторов	6
5.6.2	Действия руководителя проверяемого подразделения	6
5.6.3	Действия сотрудников проверяемого подразделения	6
5.6.4	Вопросы, подлежащие проверке	7
5.7	Отчет об аудите	10
5.8	Представление отчета	12
6	РАССЫЛКА	13
7	ДОСТУП К ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ	13
8	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ	13
9	ПРИЛОЖЕНИЯ	13

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Организация самоинспекций	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

1 СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

СОП Стандартная операционная процедура

2 ЦЕЛЬ СОП

Данная Стандартная Операционная Процедура описывает процедуру проведения самоинспекций...

3 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящая СОП применяется при подготовке, проведении, а также при составлении отчетов по результатам самоинспекций....

4 ОБЯЗАННОСТИ

Мероприятия	Ответственно е лицо	Содействие	Надлежит информировать
Подготовка графика проведения самоинспекций	Начальник отдела обеспечения качества	Руководители подразделений	Высшее руководство
Подготовка контрольных перечней	Начальник отдела обеспечения качества	Руководители подразделений	-
Назначение группы инспекторов	Начальник отдела обеспечения качества	Руководители подразделений	Высшее руководство
Проведение самоинспекций	Начальник отдела обеспечения качества	Ответственный сотрудник инспектируемого подразделения	Высшее руководство
Подготовка отчета о	Начальник	Ответственный	

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Организация самоинспекций	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Мероприятия	Ответственное лицо	Содействие	Надлежит информировать
проведении самоинспекции	отдела обеспечения качества	сотрудник инспектируемого подразделения	
Представление отчета	Начальник отдела обеспечения качества		Сотрудники проверяемого подразделения, Высшее руководство
Мероприятия по устранению выявленных недостатков	Назначенные сотрудники проверяемых подразделений		Начальник отдела обеспечения качества

5 ПРОЦЕДУРА

5.1 Основное

Целью проведения самоинспекций является оценка функционирования систем, процессов и персонала как единого целого. Самоинспекция не должна расцениваться как личная оценка или критика. Сотрудники инспектируемых отделов совместно с аудиторами должны определять порядок действий, необходимых для устранения недостатков и достижения соответствия требованиям правил и стандартов надлежащей производственной практики.

5.2 График проведения самоинспекций

Самоинспекций проводятся не реже одного раза в год. Критически важные участки и процессы инспектируются чаще...

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Организация самоинспекций	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

5.3 Квалификация инспекторов

Сотрудники, назначаемые в группу инспекторов должны иметь необходимую подготовку и опыт в проведении аудитов...

5.4 Формирование группы инспекторов

Для проведения инспекций формируется группа в составе 2-4 человек. В состав группы должны входить специалисты отдела обеспечения качества и других отделов, не являющиеся сотрудниками инспектируемого подразделения. В группу инспекторов привлекаются специалисты хорошо знакомые со спецификой проверяемых процессов. Для сопровождения и взаимодействия с группой инспекторов назначается ответственный сотрудник проверяемого подразделения.

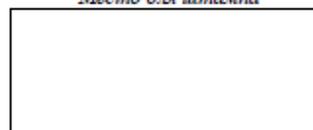
5.5 Подготовка к самоинспекции

- Перед проведением самоинспекций отделом обеспечения качества должен быть подготовлен и утвержден контрольный перечень.
- При подготовке к самоинспекции должны просматриваться отчеты предыдущих самоинспекций (по крайней мере, последний отчет). В программу самоинспекций включаются пункты, касающиеся предыдущих замечаний и комментариев, для оценки прогресса в устранении ранее обнаруженных нарушений.
- Время и программа самоинспекций согласуются с руководителем проверяемого отдела заранее.

5.6 Проведение аудита

- Аудит проводится в обычное рабочее время.
- Аудит проводится с использованием утвержденного контрольного перечня.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Организация самоинспекций	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

5.6.1 Поведение инспекторов

Во время аудита очень важно получать как можно более полную информацию о текущих процедурах. Это задача выполняется если аудитор:

- Задает открытые вопросы.
- Выслушивает и понимает ответы.
- Повторяет ответы («Правильно ли я понял, что...?»).
- Дает время на ответы.
- Демонстрирует гибкость и конструктивный подход.
- Использует надлежащую терминологию.

5.6.2 Действия руководителя проверяемого подразделения

- знакомится с планом и вопросами самоинспекции и информирует об этом сотрудников подразделения, ориентируя их на конструктивную работу с членами комиссии;
- оказывает необходимое содействие аудиторам;
- обеспечивает выполнение производственного плана подразделением, совмещая производственную деятельность с необходимыми мероприятиями по проверке;
- знакомится с отчетом, вносит предложения по совершенствованию систем качества производства в связи с замечаниями аудиторов, составляет календарный план работ по устранению выявленных недостатков;
- обеспечивает безусловное и своевременное выполнение плана мероприятий по итогам проведения самоинспекций.

5.6.3 Действия сотрудников проверяемого подразделения

- Оказывают содействие проверяющим в их работе, представляя объективную информацию по вопросам, относящимся к компетенции аудиторов;

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	
Организация самоинспекций	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

- Представляют по требованию проверяющих текущую документацию, касающуюся технологического процесса и систем качества;
- Организуют свою работу таким образом, чтобы не снижать темпов производства на проверяемом участке в процессе работы комиссии.
- Должны с пониманием относиться к временным трудностям, связанным с проведением самоинспекций.

5.6.4 Вопросы, подлежащие проверке

Надлежащая производственная практика является той частью управления качеством, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье, протокола клинических исследований и спецификации на эту продукцию. Надлежащая производственная практика связана как с производством, так и с контролем качества.

Программа самоинспекций включает следующие пункты (но не ограничивается ими):

- 1) все производственные процессы определяются, систематически пересматриваются с учетом накопленного опыта и подтверждают способность постоянно производить лекарственные препараты требуемого качества в соответствии со спецификациями;
- 2) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса проходят валидацию;
- 3) обеспечивает все необходимые условия для выполнения требований Стандарта, включая наличие:
- 4) надлежащим образом обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию;
- 5) соответствующих помещений и площадей;

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	
Организация самоинспекций	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

- 6) соответствующих оборудования и обслуживания;
- 7) соответствующих материалов, контейнеров и этикеток;
- 8) утвержденных процедур и инструкций в соответствии с фармацевтической системой качества;
- 9) соответствующих условий хранения и транспортирования;
- 10) инструкции и процедуры излагаются в письменной форме ясно и недвусмысленно, они конкретно применимы имеющимся в наличии средствам;
- 11) процедуры точно соблюдаются, и персонал обучен правильному их выполнению;
- 12) в процессе производства составляются записи (рукописным способом и (или) с применением технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение этапов, предусмотренных установленными методиками и инструкциями, также то, что количество и качество продукции соответствуют установленным нормам;
- 13) любые существенные отклонения полностью оформляются документально и расследуются с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий;
- 14) в понятной и доступной форме сохраняются записи, относящиеся к серии (например, в досье на серию), включая документацию по реализации, которые позволяют проследить полную историю серии;
- 15) при оптовой реализации продукции сводятся к минимуму риски для ее качества и учитываются Стандарт надлежащей дистрибьюторской практики;
- 16) система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;
- 17) рассматриваются претензии на поставленную продукцию,

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Организация самоинспекций	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

расследоваться причины дефектов и принимаются соответствующие меры как в отношении недоброкачественной продукции, так и для предотвращения подобных случаев.

Контроль качества

Контроль качества является частью надлежащей производственной практики, связанной с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск, гарантирующими, что фактически проведены все необходимые испытания и что материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

Основные требования к контролю качества:

- 1) имеются соответствующие помещения и оборудование, обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также для мониторинга условий производственной среды целях выполнения требований Стандарта;
- 2) проведение отбора проб исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции назначенным персоналом в соответствии с утвержденными методиками;
- 3) методы испытаний проходят валидацию;
- 4) составляются записи (рукописным способом и (или) применением технических средств), документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Любые отклонения оформляются документально и расследуются;

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации	
Стандартная операционная процедура	Код:
Организация самоинспекций	Страница:
	№ редакции:
	Дата ввода в действие:
	Срок действия:

5) готовая продукция содержит активные фармацевтические субстанции, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному

составу, имеет требуемую чистоту, вложена в надлежащую упаковку и правильно

маркирована;

6) записи, оформленные по результатам контроля и испытаний материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, официально сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции включает в себя обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных процедур;

7) ни одна серия продукции не может быть разрешена для реализации или поставки до того, как уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие требованиям, установленным при государственной регистрации;

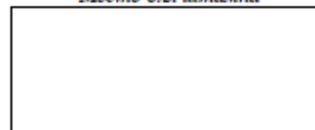
8) сохраняются достаточное количество контрольных образцов исходных и упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит проводить испытания. Образцы готовой продукции хранятся в окончательной упаковке.

Вопросы излагаются в виде, предусматривающем однозначный ответ («да» или «нет»).

5.7 Отчет об аудите

Аудиторы составляют письменный отчет по результатам самоинспекций, в котором отражаются все обнаруженные недостатки. Данные наблюдения могут быть классифицированы следующим образом:

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Организация самоинспекций	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Категории недостатков/дефектов	Примеры
<p>Критические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проблема напрямую влияет на качество продукта, эффективность его действия или безопасность • Существенные нарушения требований GMP • Нарушение требований регуляторного органа 	<ul style="list-style-type: none"> • Открытые стерильные продукты находятся в нестерильных зонах • Действия с сырьем не отслеживаются • Забракованный исходный материал попал в производственный процесс • Партия продукции была выпущена без завершения контроля качества • Изменение производственного процесса без ревалидации и утверждения • Производство продукта без соответствующего разрешения
<p>Существенные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проблема может затрагивать качество продукта • Значительные нарушения требований GMP • Иные нарушения законодательства относительно лекарственных средств 	<ul style="list-style-type: none"> • оборудование не откалибровано • персонал не обучен • отсутствует программа санитарного надзора за помещением для мойки инструментов • недостаточная подготовка персонала, выполняющего уборку • доступ персонала в производственную зону без рабочей одежды

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Организация самоинспекций	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Категории недостатков/дефектов	Примеры
<p>Несущественные/другие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проблема не затрагивает качество продукта напрямую • Другие нарушения требований GMP • Формальные отклонения от соблюдения производственных инструкций 	<ul style="list-style-type: none"> • Зачеркивания и исправления не подписаны или не датированы • Очистка дренажной системы не проводилась через установленный интервал времени • Персонал пользуется неправильными формами документов

Отчеты датируются и подписываются сотрудником, подготовившим документ, и подтверждаются подписью ответственного представителя инспектируемого отдела.

Контрольные перечни и все записи, сделанные в процессе самоинспекции, включаются в отчет в виде приложений и архивируются вместе с ним согласно действующим положениям.

Кроме этого отчет об аудите должен содержать заключение, обусловлены ли обнаруженные недостатки самой системой качества или несоблюдением утвержденных требований, или отсутствием стандартных операционных процедур, или адекватные письменные методики существуют, но персонал их не выполняет. При необходимости в отчет также включаются рекомендации по устранению обнаруженных недостатков.

5.8 Представление отчета

После проведения самоинспекций и составления отчета проводится рабочее собрание с участием сотрудников проверяемых отделов, руководящего персонала и уполномоченных лиц. Собрание проводится

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Организация самоинспекций	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

для ознакомления сотрудников с результатами проверки и обсуждения мер, необходимых для устранения недостатков. Все действия, принимаемые по результатам проведенной самоинспекции оформляются документально. Руководство должно быть ознакомлено с результатами проведенной инспекции.

6 РАССЫЛКА

СОП распространяется на подразделения ...

7 ДОСТУП К ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ

Доступ к электронной версии настоящего СОП имеют сотрудники отдела обеспечения качества...

8 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ

СОПы...

9 ПРИЛОЖЕНИЯ

Форма контрольного листа самоинспекции
 Форма отчета о проведении самоинспекции
 Форма графика аудита

Форма контрольного листа самониспекции

Наименование организации		
Контрольный лист самоинспекции	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	

Информация о месте, времени проведения и участниках самоинспекции	
Дата проведения	
Инспектор ОК	
Группа инспекторов	
Проверяемый отдел	
Вовлеченные сотрудники	
Согласовал	Утвердил
Непосредственный руководитель ФИО Дата Подпись	Начальник отдела качества ФИО Дата Подпись

Перечень контрольных вопросов			
1.	Персонал:	Ответ:	Примечание
1.1		<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ	
1.2		<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ	
1.3		<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ	
2.	Помещения:	Ответ:	
2.1		<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ	
2.2		<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ	
2.3		<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ	
3.	Оборудование:	Ответ:	
3.1		<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ	
3.2		<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ	
3.3		<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ	
4.	Технологический процесс и контроль в процессе производства:	Ответ:	

Форма отчета о проведении самоинспекции

Наименование организации	
Отчет о проведении самоинспекции	Код:
	Страница:
	№ редакции:
	Дата ввода в действие:

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ САМОИНСПЕКЦИИ

Номер отчета:

Дата и время проведения
самоинспекции:

Инспектируемый отдел:

Причины для проведения
самоинспекции: Плановая инспекция, контроль мероприятий
по исправлению недостатков, подготовка к
инспекции со стороны регуляторного
органа, аудит поставщика

Дата проведения
предыдущей
самоинспекции:

Номер отчета по
предыдущей
самоинспекции:

Группа инспекторов:

Ответственный сотрудник
инспектируемого отдела:

Наименование организации		
Отчет о проведении самоинспекции	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	

Содержание

1	НАБЛЮДЕНИЯ	3
2	ВЫЯВЛЕННЫЕ НЕДОСТАТКИ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ	3
2.1	Недостаток 1	3
2.2	Недостаток 2	3
3	МЕРОПРИЯТИЯ ПО УСТРАНЕНИЮ НЕДОСТАТКОВ	3
4	ЗАМЕЧАНИЯ	3
5	ПРИЛОЖЕНИЯ	3

Наименование организации		
Отчет о проведении самоинспекции	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	

1 НАБЛЮДЕНИЯ

Краткое описание текущего состояния, существенные изменения по сравнению с предыдущей инспекцией, просмотренные документы.

2 ВЫЯВЛЕННЫЕ НЕДОСТАТКИ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

Подробное описание обнаруженных дефектов с указанием причины, при возможности.

2.1 Недостаток 1

2.2 Недостаток 2

3 МЕРОПРИЯТИЯ ПО УСТРАНЕНИЮ НЕДОСТАТКОВ

Мероприятия	Ответственное лицо	Сроки проведения и представления отчета

4 ЗАМЕЧАНИЯ

Специальные замечания и др.

5 ПРИЛОЖЕНИЯ

Номер документа Название

Подготовлено	Согласовано	Ответственный сотрудник инспектируемого отдела	Подтверждено
ФИО Дата Подпись	ФИО Дата Подпись	ФИО Дата Подпись	ФИО Дата Подпись

Стандартная операционная процедура по системе обучения персонала

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура Система обучения персонала	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

СИСТЕМА ОБУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА

Информация о документе/причина актуализации		
№ редакции	Название	Дата ввода в действие
1		
2		

Разработал	Согласовал	Согласовал	Утвердил
ФИО	ФИО	ФИО	ФИО
Должность	Должность	Должность	Должность
Дата	Дата	Дата	Дата
Подпись	Подпись	Подпись	Подпись

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система обучения персонала	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Содержание

1	СОКРАЩЕНИЯ	2
2	ЦЕЛЬ СОП	2
3	ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ	3
4	ОБЯЗАННОСТИ	3
4.1	Внутреннее обучение	4
4.1.1	Первичное обучение	4
4.2	Личная карточка сотрудника	5
4.3	Периодическое обучение	5
4.4	Специальное обучение	6
4.5	Экстренное обучение	7
4.6	Составление программы внутреннего обучения	8
4.7	Оценка эффективности обучения	8
4.8	Внешнее обучение	9
5	РАССЫЛКА	10
6	ДОСТУП К ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ	10
7	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ	10
8	ПРИЛОЖЕНИЯ	10

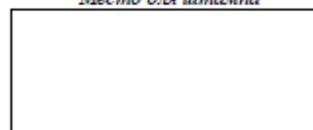
1 СОКРАЩЕНИЯ

СОП Стандартные операционные процедуры

2 ЦЕЛЬ СОП

Данная процедура разработана для организации системы обучения персонала согласно правилам GMP...

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система обучения персонала	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

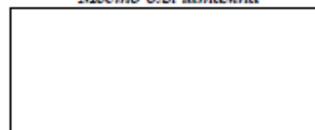
3 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Процедура применяется для всех сотрудников, участвующих в системе качества GMP...

4 ОБЯЗАННОСТИ

Мероприятия	Ответственное лицо	Содействие	Надлежит информировать
Организация первичного обучения	Начальник отдела обеспечения качества	Руководители подразделения	Новый сотрудник
Проведение вводной лекции	Руководитель подразделения	Отдел обеспечения качества	Новый сотрудник
Проведение инструктажа по технике безопасности и охране труда	Инженер по технике безопасности		Новый сотрудник
Составление и ведение личных карточек сотрудников	Руководитель подразделения	Отдел обеспечения качества	
Проведение периодического обучения	Автор документа, руководитель подразделения	Отдел обеспечения качества	Все сотрудники
Проведение специального обучения	Автор документа, руководитель подразделения	Отдел обеспечения качества	Все сотрудники

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система обучения персонала	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Мероприятия	Ответственное лицо	Содействие	Надлежит информировать
Проведение экстренного обучения	Руководитель подразделения	Отдел обеспечения качества	Все сотрудники
Оценка успешности обучения	Отдел обеспечения качества	Руководитель подразделения	Все сотрудники

4.1 Внутреннее обучение

Обязанность проходить внутреннее обучение распространяется на всех сотрудников, чья деятельность затрагивает качество и безопасность продукции и связанные с качеством процедуры, включая лиц, которые не участвуют непосредственно в производстве и контроле качества ветеринарных препаратов, но которые могут косвенно влиять на качество.

4.1.1 Первичное обучение

Первичное обучение проводится для вновь принятых сотрудников, сотрудников, переведенных в подразделения GMP из других отделов организации, кроме первичного обучения, включающего принципы и правила GMP, каждый принятый на работу сотрудник должен пройти основное обучение в соответствии с обязанностями, которые за ним закреплены.

Для специалистов внешних организаций, привлекаемым к работам в производственных помещениях, а также любых других посетителей проводится инструктаж по порядку входа в производственные помещения, процедуре переодевания в спец. одежду и поведению в чистых зонах.

Первичное обучение состоит из следующих этапов:

- 1 Вводная лекция

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система обучения персонала	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

проводится сотрудниками отдела обеспечения качества в первый день выхода нового сотрудника на работу. Нового сотрудника знакомят с организацией, целями и задачами подразделений, действующими положениями системы качества. Вводное обучение документируется

- 2 Вводный инструктаж по технике безопасности и охране труда проводится инженером по технике безопасности. Обучение проводится в виде лекции
- 3 Обучение должностным инструкциям
Непосредственный начальник нового сотрудника предоставляет ему учтенную копию для изучения и дальнейшего использования на рабочем месте
- 4 Основное обучение
Новый сотрудник должен изучить, как выполнять и документировать свою работу согласно утвержденным стандартным операционным процедурам. Протокол внутреннего обучения составляется начальником подразделения, утверждается и хранится в отделе обеспечения качества

4.2 Личная карточка сотрудника

Начальниками подразделения заполняется личная карточка на нового сотрудника, в которую заносятся данные о базовом и дополнительном образовании, копии диплома, сертификаты, свидетельства и удостоверения о прохождении обучения. К личной карточке сотрудника прикладываются все данные о прохождении внутреннего периодического обучения.

4.3 Периодическое обучение

Для поддержания и повышения квалификации сотрудников проводится периодическое обучение.

Регулярно проводится обучение персонала с привлечением квалифицированных специалистов, по вопросам, связанным с

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система обучения персонала	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

конкретными операциями, выполняемыми сотрудником, а также с требованиями, имеющими отношение к функциональным обязанностям сотрудника. Ведутся записи обучения, а эффективность обучения оценивается.

В качестве учебных материалов используются утвержденные СОП, инструкции...

По окончании лекции лектор проводит опрос сотрудников по изложенному материалу. Опрос проводится устно для вновь актуализированных документов и в виде тестирования для новых разработанных документов.

4.4 Специальное обучение

Специальное обучение проводится в следующих случаях:

- 1 Персонально с определенными сотрудниками, часть обязанностей которых отличается от обязанностей других сотрудников, в том числе:
 - для персонала, выполняющего отбор проб;
 - для персонала, выполняющего валидацию;
 - Обучение проводится внутренними лекторами, за которыми закреплены соответствующие темы обучения;
- 2 При внесении изменений в схему движения материальных потоков и персонала:
 - Обучение проводит сотрудник, внесший изменения в схему движения материальных потоков и персонала, по рабочей инструкции, подготовленной им;
- 3 При инсталляции нового оборудования, измерительных приборов:
 - Обучение проводит сотрудник, ответственный за соответствующий прибор или оборудование, по инструкции для данного оборудования;

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система обучения персонала	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

- 4 При изменении организационной структуры подразделений, наборе новых сотрудников:
 - Обучение проводится по новым утвержденным схемам;
- 5 При производстве новых ветеринарных препаратов:
 - Обучение проводится лекторами, ознакомленными с технологией производства новых продуктов по утвержденным производственным инструкциям;
- 6 При введении в действие новых или измененных документов:
 - Обучение проводит разработчик новых или измененных документов, по СОП, подготовленным самим разработчиком.

4.5 Экстренное обучение

Экстренное обучение проводится с отдельными сотрудниками или со всем персоналом подразделения в случаях обнаружения ошибок в работе, повлиявших на качество продукции, приведших к остановке или порче оборудования, возникновения других внештатных ситуаций.

Сотрудники обязаны незамедлительно сообщать о возникновении нестандартной ситуации в ОК и своему непосредственному начальнику.

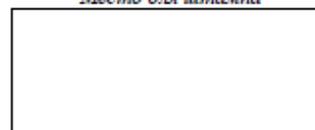
Каждый конкретный случай рассматривается комиссией.

Комиссией составляется план мероприятий по исправлению возникшей ситуации и выносятся рекомендации по ее дальнейшему предотвращению.

Если комиссия принимает решение не вносить изменения в СОП, относящиеся к инциденту, вовлеченные сотрудники проходят повторное обучение соответствующим СОП и проводят мероприятия по исправлению ситуации.

Если принято решение о внесении изменений в существующие процедуры, авторы затронутых СОП готовят их новые редакции, и вовлеченные сотрудники проходят обучение измененным процедурам.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система обучения персонала	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

4.6 Составление программы внутреннего обучения

Руководителем подразделения ежегодно составляется программа внутреннего обучения персонала, назначается лектор и определяются сроки проведения.

В качестве внутренних лекторов выбираются сотрудники, имеющие высокую квалификацию, обученные правилам и требованиям GMP. Авторы стандартных операционных процедур являются предпочтительными кандидатами в лекторы по соответствующим темам. Начальник отдела обеспечения качества утверждает программу внутреннего обучения. Оригинал программы передается начальнику отдела обеспечения качества, копия хранится у руководителя подразделения.

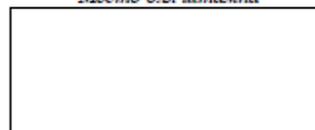
4.7 Оценка эффективности обучения

Оценка эффективности обучения проводится каждый раз, после практического обучения, по валидационным документам, по новым темам, а также после экстренного обучения, и дополнительно по решению руководителей подразделений.

При оценке результатов тестирования знаний после проведения лекций и оценивания навыков при тренингах, внутренние лекторы опираются на следующие критерии оценок эффективности обучения:

- 1 Реакция сотрудников - степень вовлеченности сотрудников в учебный процесс; мотивация к обучению и дальнейшему применению знаний в работе
- 2 Усвоение знаний/навыков сотрудников - анализ по данному критерию позволяет оценить, какие знания, приемы, умения и навыки были усвоены сотрудниками за период обучения.
Поведение сотрудников - анализ по данному критерию позволяет удостовериться в том, что приобретенные знания, умения, навыки применяются в рабочих условиях и способствуют изменению производственного поведения.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	
Система обучения персонала	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Критерий оценки

Сотрудник должен правильно ответить не менее чем на 60 % вопросов для получения допуска.

Оценка успешности обучения

100-90% - отлично

80-70% - хорошо

60% - удовлетворительно

Менее 60% - неудовлетворительно

Внимание! Лектор несет ответственность за объективность оценки, поставленной обучаемому сотруднику.

4.8 Внешнее обучение

Внешнее обучение дает возможность получить последние знания. На семинарах (тренингах) проводится обучение для определенной целевой группы, предусматривающее получение специального сертификата или другого документа, дающего возможность работать с определенным классом оборудования, помещений, проектов и т.д.

Конференции рассматриваются не столько как обучение, сколько как возможность получить свежую информацию от опытных специалистов.

Руководство обязано обеспечить повышение квалификации сотрудников предприятия, направляя их на курсы повышения квалификации в государственные институты повышения квалификации с периодичностью один раз в 5 лет, для дальнейшей аттестации профессиональной пригодности и компетенции специалистов, осуществляющих ветеринарную или иную деятельность - ответственность за обеспечение данного вида внешнего обучения несет руководство.

Запрос на данный вид обучения подается отделом обеспечения качества. При выборе сторонних негосударственных организаций, обучающие сотрудников, предпочтение отдают тем обучающим/тренинговым компаниям, которые:

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система обучения персонала	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

- имеют положительные рекомендации от компаний, где проводились тренинги и обучения сотрудников;
- наличие программы обучения, соответствующей целям и задачам предприятия;
- соответствие сроков и стоимости обучения возможностям предприятия;
- квалифицированные и опытные лектора, проводящие обучение.

С данными государственными и негосударственными организациями заключаются договора на предоставление данного вида услуг.

5 РАССЫЛКА

СОП распространяется на подразделения ...

6 ДОСТУП К ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ

Доступ к электронной версии настоящего СОП имеют сотрудники отдела обеспечения качества ...

7 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ

СОПы...

8 ПРИЛОЖЕНИЯ

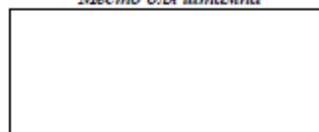
Форма личной карточки сотрудника

Форма регистрации вводного инструктажа

Программа внутреннего обучения персонала

Форма протокола внутреннего обучения и оценка эффективности обучения

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Форма личной карточки сотрудника

Наименование организации		
Личная карточка сотрудника	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	

Данные о сотруднике	
Ф.И.О.	
Должность	
Образование	
Опыт работы	
Непосредственный начальник	
Кем замещается сотрудник	
Кого замещает сотрудник	
Курсы повышения квалификации	
Согласовал	Утвердил
Непосредственный руководитель ФИО Дата Подпись	Начальник отдела качества ФИО Дата Подпись

Форма регистрации вводного инструктажа

Наименование организации			
Регистрация вводного инструктажа	Код:		
	Страница:		
	№ редакции:		
	Дата ввода в действие:		
Обучаемый сотрудник			
ФИО	Должность	Подпись	
Объем обучения			
Общее понимание GMP. Цель и принципы GMP. Законодательные и нормативные требования (национальные и международные)			
Роль персонала в системе качества. Ответственность сотрудников за соблюдение GMP. Этика и культура качества			
Чистота, гигиена и санитария. Личная гигиена сотрудников. Правила поведения в чистых зонах			
Чистые помещения и контроль загрязнений. Зоны чистоты: классификация и правила входа. Принципы предотвращения перекрёстной контаминации. Основы асептики (если применимо)			
Документирование и надлежащее ведение записей. Принцип «Не задокументировано - не сделано». Заполнение журналов, форм, отчётов Ошибки в документах и правила их исправления			
Стандартные операционные процедуры. Оборудование и материалы. Уход за оборудованием и его чистота. Работа с сырьём и упаковочными материалами. Прослеживаемость и маркировка			
Обращение с несоответствующей продукцией и отклонениями. Как сообщать о проблемах. Примеры типичных отклонений. CAPA-подход (корректирующие и предупреждающие действия)			
Введение в систему качества. Краткий обзор системы управления качеством (QMS). Внутренние и внешние аудиты			
Обучение и постоянное развитие. Необходимость регулярного повышения квалификации. Роль инструктажей и переобучений			
Ответственность за подтверждение знаний			
...			
Лектор			
ФИО, должность лектора		Подпись лектора	
Место проведения		Дата проведения	

Форма программы внутреннего обучения

Наименование организации		
Программа внутреннего обучения	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	

Программа внутреннего обучения отдела обеспечения качества (для всех подразделений GMP) на XXXX г. (дополнительно у каждого отдела должна быть своя программа внутреннего обучения - производства, отдела контроля качества...)

№	Тема обучения	Период	Лектор
	Темы должны быть охвачены по принципам GMP, по основной деятельности выполняемы отделом обеспечения качества	Можно разделить по месяцам или по квартально	Сотрудник отдела обеспечения качества
1	Управление и контроль системы документирования	Январь	ФИО
2	Управление записями	Февраль	ФИО
3	Квалификация оборудования	Март	ФИО
4	Валидация (помещений, технологических процессов производства, очистки оборудования)	Апрель	ФИО
5	Организация самоинспекции	Май	ФИО
6	Система корректирующих предупреждающих действий	Июнь	ФИО
7	Управление отклонениями	Июль	ФИО
8	Система контроля изменений	Август	ФИО
9	Управление рисками	Сентябрь	ФИО
10	Защита от паразитов	Октябрь	ФИО
11	Подготовка и контроль спецификации	Ноябрь	ФИО
12	Анализ тенденции	Декабрь	ФИО
		
Составил		Утвердил	
Начальник ФИО Дата Подпись		Начальник отдела обеспечения качества ФИО Дата Подпись	

Стандартная операционная процедура по системе корректирующих и предупреждающих действий

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура Система корректирующих и предупреждающих действий	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

СИСТЕМА КОРРЕКТИРУЮЩИХ И ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИХ ДЕЙСТВИЙ

Информация о документе/причина актуализации		
№ редакции	Название	Дата ввода в действие
1		
2		

Разработал	Согласовал	Согласовал	Утвердил
ФИО	ФИО	ФИО	ФИО
Должность	Должность	Должность	Должность
Дата	Дата	Дата	Дата
Подпись	Подпись	Подпись	Подпись

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система корректирующих и предупреждающих действий	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Содержание

1	СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	2
2	ЦЕЛЬ	2
3	ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ	3
4	ОБЯЗАННОСТИ	3
5	ПРОЦЕДУРА	4
5.1	Основное	4
5.2	Уведомление	5
5.3	Отклонения	5
5.4	Осуществление и мониторинг корректирующих действий	6
5.5	Предупреждающие действия	6
6	ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ	7
7	РАССЫЛКА	8
8	ДОСТУП К ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ	8
9	ПРИЛОЖЕНИЯ	8

1 СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

СОП Стандартная операционная процедура

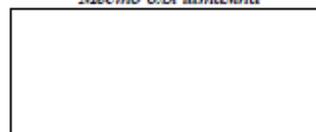
САРА (Corrective Action and Preventive Action System)

2 ЦЕЛЬ

Данная инструкция описывает порядок корректирующих и предупреждающих действий, при выявлении отклонений на производстве, причин их возникновения и возможного влияния на качество продуктов.

Внедрение системы корректирующих и предупреждающих действий должно обеспечить, что:

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система корректирующих и предупреждающих действий	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

- любые отклонения, возникающие на этапах приема материалов, производства, контроля качества и документирования фиксируются и расследуются должным образом;
- своевременно осуществляются мероприятия, нацеленные на устранение выявленных отклонений и предотвращение их появления в будущем;
- систематически улучшается качество продукта и процессов.

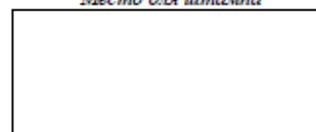
3 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Инструкция применяется в производстве, и всех лабораториях, задействованных в процессах GMP...

4 ОБЯЗАННОСТИ

Действия	Ответственный сотрудник	Содействует	Надлежит информировать
Обнаружение отклонений, первичная оценка	Сотрудник, обнаруживший отклонение	Отдел обеспечения качества	Смотри раздел 5.2
Детальная оценка	Руководитель подразделения, ОК	Задействованные сотрудники	Уполномоченное лицо
Исследование отклонений, выявление причин	Отдел обеспечения качества	Задействованные отделы	Уполномоченное лицо
Документирование отклонений	Отдел обеспечения качества	Задействованные отделы	Уполномоченное лицо
Описание и документирование корректирующих и предупреждающих	Уполномоченное лицо	Отдел обеспечения качества	Высшее руководство

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система корректирующих и предупреждающих действий	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

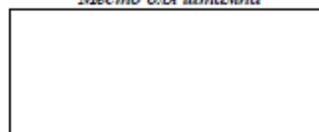
Действия	Ответственный сотрудник	Содействует	Надлежит информировать
действий			
Выполнение корректирующих и предупреждающих действий	Задействованные отделы	Отдел обеспечения качества	Уполномоченное лицо, Высшее руководство
Мониторинг корректирующих и предупреждающих действий	Отдел обеспечения качества, Уполномоченное лицо	-	Уполномоченное лицо, Высшее руководство
Оценка и принятие решения	Уполномоченное лицо	Задействованные отделы	Высшее руководство

5 ПРОЦЕДУРА

5.1 Основное

- Все выявленные отклонения должны быть зафиксированы и запротоколированы, сразу после обнаружения, вне зависимости от их категории.
- К процессу расследования отклонений, с последующим составлением корректирующих и предупреждающих действий следует применять структурированный подход с целью установления основной причины и правильной классификации отклонений, так как от этого зависит правильное управление ими. Масштаб работ и формальность исследования следует соизмерять с уровнем риска.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система корректирующих и предупреждающих действий	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

5.2 Уведомление

Следующие сотрудники уведомляются в случае возникновения отклонения, корректирующих и предупреждающих действий:

Событие	Сотрудники	Когда
Критическое отклонение	Непосредственный руководитель	немедленно
	Отдел обеспечения качества	немедленно
	Уполномоченное лицо	немедленно
Существенное отклонение	Непосредственный руководитель	немедленно
	Отдел обеспечения качества	немедленно
	Уполномоченное лицо	немедленно
Незначительное отклонение	Непосредственный руководитель	немедленно
	Отдел обеспечения качества	немедленно
	Уполномоченное лицо	просмотр
Корректирующие и предупреждающие действия	Непосредственный руководитель	немедленно
	Отдел обеспечения качества	немедленно
	Уполномоченное лицо	немедленно

5.3 Отклонения

В системе управления отклонениями участвует весь персонал предприятия, ведущим является отдел обеспечения качества. В случае выявления отклонения отдел обеспечения качества координирует действия по расследованию его причин и сбору данных, составлении отчета, с дальнейшей передачей пакета документов уполномоченному лицу. Уполномоченное лицо также анализирует отклонение, при необходимости инициирует совещание, дает рекомендации по принятию срочных или дополнительных корректирующих и предупреждающих действий, принимает решение о необходимости информирования регуляторных органов и выпуске продукции.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура Система корректирующих и предупреждающих действий	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

5.4 Осуществление и мониторинг корректирующих действий

Все корректирующие действия должны быть зафиксированы и запротоколированы, сразу после обнаружения. В системе управления корректирующими действиями участвует весь персонал всего предприятия

Корректирующие действия осуществляются под ответственностью:

- Руководителя производства по вопросам выпуска, маркировки, упаковки, и распределения готового продукта
- Отдела обеспечения качества по вопросам испытания материалов, сырья, промежуточных и готового продуктов.

По завершению эффективность корректирующих действий окончательно оценивается отделом обеспечения качества. Выполнение корректирующих действий контролируется и утверждается уполномоченным лицом.

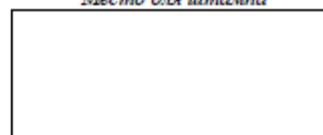
5.5 Предупреждающие действия

Все предупреждающие действия должны быть зафиксированы и запротоколированы, сразу после их обнаружения. В системе управления предупреждающими действиями участвует весь персонал всего предприятия.

Согласно подходу, основанному на оценке рисков при разработке и производстве ветеринарных препаратов, необходимо осуществлять процедуры для предупреждающих действий, чтобы установить возможные дефекты, ошибки и несоответствия. Например:

- Анализ рисков и оценка рисков в период стадий планирования и разработки, по выбору при помощи систематических методов.
- Квалификация помещений и оборудования, влияющих на качество, для документального подтверждения соответствия оборудования заявленным целям.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система корректирующих и предупреждающих действий	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

- Валидация процессов, влияющих на качество, для документального подтверждения того, что процессы дают ожидаемые результаты.
- Профилактическое обслуживание оборудования, чтобы обеспечить его работоспособность и предотвратить отрицательные воздействия на качество продукта или технологического процесса.
- Запланированное обучение персонала, чтобы повысить их знания, установить и исключить возможные источники ошибок и недостатков.

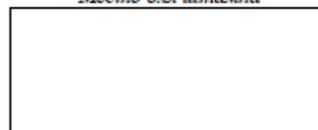
По завершению эффективность предупреждающих действий окончательно оценивается отделом обеспечения качества. Выполнение предупреждающих действий контролируется и утверждается уполномоченным лицом.

6 ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ

Все корректирующие и предупреждающие действия должны документироваться. Каждому протоколу корректирующих и предупреждающих действий присваивается индивидуальная кодировка. К протоколам отклонений прилагаются соответствующие документы (например: протоколы серии, служебные записки, отчет по отклонениям или документы по валидации). Каждое корректирующее и предупреждающее действие отслеживается и контролируется уполномоченным лицом. Выявленные корректирующие и предупреждающие действия окончательно оцениваются отделом обеспечения качества и уполномоченным лицом.

Оригиналы документов хранят в течение 5 лет у уполномоченного лица с последующей передачей их в архив.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Система корректирующих и предупреждающих действий	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

7 РАССЫЛКА

СОП распространяется на подразделения ...

8 ДОСТУП К ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ

Доступ к электронной версии настоящего СОП имеют сотрудники отдела обеспечения качества ...

9 ПРИЛОЖЕНИЯ

Протокол корректирующих и предупреждающих действий

Журнал Корректирующих и предупреждающих действий

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Форма протокола корректирующих и предупреждающих действий

Наименование организации		
Протокол корректирующих и предупреждающих действий	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	

Протокол корректирующих и предупреждающих действий № XXXX		
Инициатор:	<i>Сотрудник, обнаруживший отклонение</i>	
Описание отклонения		
Тип отклонений:		
ФИО:	Дата:	Подпись
Оценка отклонения		
<i>Отклонение (отметить)</i>	<i>влияет на качество</i>	<i>организационное критическое</i>
Примечания:		

Наименование организации		
Протокол корректирующих и предупреждающих действий	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
Корректирующие действия (отметить)		
<input type="checkbox"/> Запрос в:	<input type="checkbox"/> Расследование	
<input type="checkbox"/> Оценка влияния на качество	<input type="checkbox"/> Выбраковка	
<input type="checkbox"/> Повторная квалификация	<input type="checkbox"/> Ограниченный выпуск	
<input type="checkbox"/> Повторная валидация	<input type="checkbox"/> Уничтожение	
<input type="checkbox"/> Информация внешним организациям	<input type="checkbox"/> Другое	
Примечания:		
Дата / Подпись (инициатор)	Дата / Подпись (отдел обеспечения качества)	Дата / Подпись (уполномоченное лицо)

Стандартная операционная процедура по анализу рисков

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура Анализ рисков	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

АНАЛИЗ РИСКОВ

Информация о документе/причина актуализации		
№ редакции	Название	Дата ввода в действие
1		
2		

Разработал	Согласовал	Согласовал	Утвердил
ФИО	ФИО	ФИО	ФИО
Должность	Должность	Должность	Должность
Дата	Дата	Дата	Дата
Подпись	Подпись	Подпись	Подпись

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Содержание

1	СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	3
2	ЦЕЛЬ СОП	3
3	ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ	4
4	ОБЯЗАННОСТИ	4
4.1	Решение о выполнении оценки рисков	4
4.2	Оценочная группа	4
5	ПРОЦЕДУРА	6
5.1	Цели и задачи управления рисками	6
5.2	Области применения управления рисками качества	8
5.3	Алгоритм управления рисками	9
5.4	Идентификация рисков	10
5.5	Качественная оценка риска	11
5.6	Количественная оценка риска	11
5.7	Определение мер по предотвращению или снижению риска	12
5.8	Использование результатов и документирование	13
5.9	Информирование о рисках и пересмотр	14
5.10	Проведение и документирование анализа рисков	14
5.11	Управление рисками при хранении материалов	16
5.11.1	Ранжирование объектов хранения (шаг 1)	17
5.11.2	Определение критичности отклонений (шаг 2)	19
5.11.3	Составление матрицы принятия решений (шаг 3)	20
5.11.4	Принятие решения по отклонению (шаг 4-5)	21
5.11.5	Мониторинг правильности (достаточности) принятых решений (шаг 6)	22
5.11.6	Оценка необходимости внесения постоянных изменений (шаг 7)	22
6	ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ	23

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

6.1	Хранящиеся документы	23
6.2	Архивируемые документы	23
7	РАССЫЛКА	23
8	ДОСТУП К ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ	23
9	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ	23

1 СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

ЛС	Лекарственные средства
СОП	Стандартная операционная процедура
СПД	Согласованная программа действий

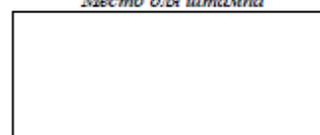
2 ЦЕЛЬ СОП

Эта процедура устанавливает общий подход к управлению рисками в контексте надлежащей производственной практики (GMP).

Основными целями управления рисками являются:

- Создание алгоритма принятия решений, основанных на фактах.
- Избежание или снижение потенциального ущерба для качества ЛС
- Управление системой качества.
- Выбор критических параметров.
- Принятие решения в случае отклонений.
- Оптимальное использование ресурсов.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

3 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Эта СОП применима в подразделениях GMP.....

4 ОБЯЗАННОСТИ

4.1 Решение о выполнении оценки рисков

Решение о проведении оценки рисков принимается высшим руководством. Обязательство руководства в контексте оценки рисков подразумевает не только формальное одобрение, но и принятие практических мер для обеспечения её успешного выполнения. Данное обязательство включает выделение необходимых ресурсов, последующую реализацию корректирующих и предупреждающих мероприятий, определённых по результатам оценки, а также обеспечение непрерывности процесса управления рисками. Функции руководителя оценочной группы включают формирование состава группы, определение надлежащих методик и инструментария для оценки, а также выявление потребности в обучении членов группы и его организация.

4.2 Оценочная группа

Оценка рисков является сложной и многогранной задачей, требующей комплексного подхода, поэтому её выполнение должно осуществляться силами коллектива квалифицированных специалистов. Оценочные группы формируются индивидуально, исходя из специфики и масштаба конкретной задачи по оценке рисков.

- В состав группы должны в обязательном порядке включаться:
- Представители высшего руководства: для обеспечения стратегического видения, поддержки и принятия ключевых решений.
- Сотрудники отдела обеспечения качества: для обеспечения соответствия системы качества требованиям GMP и внутренних процедур.

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
	Страница:	
Анализ рисков	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

- Необходимые профильные специалисты: обладающие экспертными знаниями в конкретной области оценки (например, производство, контроль качества, научно-исследовательские работы, инженерные службы, логистика).

Оптимальный размер группы:

В зависимости от сложности и объекта оценки риска, группа должна состоять из 3-7 человек, что обеспечивает как разнообразие мнений, так и управляемость процесса.

Функции и компетенции группы:

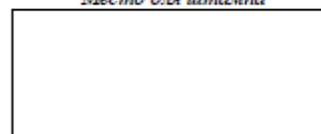
Оценочная группа самостоятельно определяет принципы и методы проведения оценки, а также способы её реализации. Члены группы должны стремиться к достижению достаточного уровня компетентности в области оценки рисков, в том числе через специализированное обучение, и выполнять работу исключительно собственными силами. При необходимости, группа вправе проводить опросы или консультации с сотрудниками предприятия, не являющимися её членами, для сбора дополнительной информации и экспертных мнений.

Задачи оценочной группы:

Основные задачи оценочной группы включают:

- Планирование и организация оценки: разработка детального плана, определение ресурсов и графика работ.
- Инструктирование персонала: доведение до сведения соответствующих сотрудников целей, задач и методологии оценки рисков.
- Оказание помощи персоналу: предоставление поддержки и разъяснений сотрудникам, вовлечённым в сбор данных или предоставление информации.
- Подведение итогов по результатам оценки: анализ собранных данных, формирование выводов, разработка рекомендаций и предложений по управлению выявленными рисками.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

5 ПРОЦЕДУРА

5.1 Цели и задачи управления рисками

Управление рисками качества и подходы, основанные на их оценке, являются универсальными инструментами, применимыми для решения широкого круга задач в фармацевтической (ветеринарной) отрасли. Прежде чем приступить к анализу рисков, крайне важно чётко определить его конкретные цели.

- **Минимизация или предотвращение потенциального ущерба качеству лекарственных средств:** это является основополагающей и первостепенной целью любого процесса управления рисками качества. Основное назначение системы управления рисками - обеспечить, чтобы производимая продукция была безопасной, эффективной и соответствовала заявленным стандартам качества, избегая или значительно снижая вероятность возникновения дефектов, которые могут негативно сказаться на пациенте.
- **Оптимизация Управления Системой Качества (СК):** Применение оценки рисков позволяет руководству и специалистам по качеству более эффективно управлять всей системой качества предприятия. Это включает:
 - *Приоритизацию развития СК:* Идентификация наиболее критических областей и процессов, требующих первоочередного внимания и улучшения. Это помогает рационально распределять ресурсы и усилия, фокусируясь на том, что принесёт наибольшую пользу для качества.
 - *Устранение недостатков:* Целенаправленное выявление и устранение коренных причин существующих или потенциальных проблем в системе качества.
- **Выбор Критических Параметров:** Анализ рисков позволяет научно обоснованно определить, какие параметры процесса,

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	
Анализ рисков		

сырья, оборудования или среды являются критически важными для обеспечения качества конечного продукта. Это имеет решающее значение при:

- *Валидации процессов и оборудования:* Определение ключевых параметров, требующих строгого контроля и подтверждения их эффективности.
- *Квалификации поставщиков:* Выбор поставщиков, способных обеспечить стабильность качества критического сырья и материалов.
- *Разработке технологических регламентов:* Установление чётких допусков и контрольных точек для обеспечения воспроизводимости процесса.
- **Принятие Решений в Случае Отклонений:** Оценка рисков является незаменимым инструментом для оперативного и обоснованного принятия решений при возникновении любых отклонений от установленных процедур или ожидаемых результатов. Это позволяет:
 - Определить потенциальное влияние отклонения на качество, безопасность и эффективность продукции.
 - Принять взвешенное решение о необходимости корректирующих действий, изоляции или браковки продукции, а также о дальнейшей судьбе серии.
 - Пример: Оценка риска загрязнения при отклонении в параметрах чистой зоны.
- **Оптимальное Использование Ресурсов:** Применение риск-ориентированного подхода способствует наиболее рациональному распределению и использованию ограниченных ресурсов предприятия (финансовых, человеческих, временных). Это достигается за счёт фокусировки на наиболее значимых рисках и предотвращении избыточных затрат на управление незначительными или маловероятными угрозами. Такая оценка

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации	
Стандартная операционная процедура	Код:
Анализ рисков	Страница:
	№ редакции:
	Дата ввода в действие:
	Срок действия:

рисков, как правило, требует количественной или, по крайней мере, полуколичественной оценки для адекватного ранжирования рисков и обоснования инвестиций.

- **Страхование Риска (Количественная/Полуколичественная Оценка):** хотя напрямую не упомянуто в исходном тексте, но тесно связано с "оптимальным использованием ресурсов", страхование риска также может быть целью. Для принятия решений о страховании определённых рисков или формировании резервов для их покрытия, как правило, требуется количественная или полуколичественная оценка, позволяющая определить потенциальный финансовый ущерб.

5.2 Области применения управления рисками качества

Области	Примеры задач применения анализа рисков
Система качества	Объем документации, обучение персонала, отклонения от качества, аудиты, периодический пересмотр, управление изменениями
Регуляторные операции	Рассмотрение и инспектирование регистрации ЛС и лицензирования производства (объем и периодичность изучения)
Разработка ЛС	Проектирование продукта; выбор процесса и параметров; оценка свойств материалов; составление спецификаций, инструкций по применению; оценка необходимости доп. исследований
Проектирование фармпроизводства	Концепция зон и потоков; определение материалов, выбор оборудования и вспомогательных систем; объем квалификации; компьютерные системы управления процессом
Поставки материалов и оборудования	Оценка поставщиков; оценка пригодности материалов; оценка условий хранения; сравнительная оценка оборудования

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура Анализ рисков	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Области	Примеры задач применения анализа рисков
Производство ЛС	Валидация и квалификация; объем внутрипроизводственного контроля; объем мониторинга; санитарные мероприятия
Контроль ЛС	Принятие решения в случае результатов по оценке соответствия; определение программы исследования стабильности и переконтроля
Упаковка и маркировка ЛС	Проектирование упаковки; выбор системы для упаковки и укупорки; разработка процедур контроля маркировки

5.3 Алгоритм управления рисками

Чтобы рассмотреть последовательность проведения анализа рисков, можно руководствоваться схемой управления рисками качества, приведенной в документе ICH Q9.



Рис. 1: Схема управления рисками качества (ICH Q9)

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

В соответствии с этой схемой процесс управления рисками может быть представлен следующим образом:

- 1 Изучение возможных отклонений / ошибок (потенциальных рисков) для отдельных компонентов и систем в целом (технологический процесс, оборудование, инженерные системы обеспечения, помещения и т.д.)
- 2 Анализ и оценка критичности отклонений в отношении качества
- 3 Определение мер по предотвращению или снижению риска
- 4 Использование результатов и документирование
- 5 Информирование о рисках и пересмотр рисков

5.4 Идентификация рисков

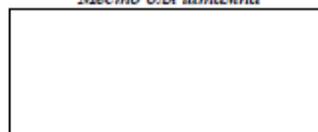
Изучение возможных рисков для отдельных компонентов и системы относится к стадии идентификации риска. Для процесса должно быть составлено описание по стадиям и операциям или приведена блок-схема с указанием стадий и критических факторов; для оборудования или систем должно быть приведено описание с перечислением компонентов (и/или приложены необходимы схемы).

Идентификация рисков в процессе производства лекарственных средств должна охватывать следующие аспекты:

- Состояние помещений и гигиена;
- Потоки персонала и материалов;
- Окружающие условия;
- Спецификации на критические материалы;
- Технические аспекты функционирования оборудования;
- Поведение продукта (физические свойства, контакт с окружающей средой и оборудованием и др.).

На этой стадии изучения рисков должна использоваться вся имеющаяся информация (документация по процессам, оборудованию, продуктам,

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

проектная документация, эмпирические сведения и опыт на основе аналогичных объектов). В данном случае очень важна достоверность и обширность изучения исходных данных, поэтому наиболее надежные результаты могут быть получены предпочтительно за счет привлечения опытных специалистов из соответствующих областей. В сложных случаях полезно использовать метод экспертной оценки, при этом также важна квалификация и опыт привлекаемых экспертов.

5.5 Качественная оценка риска

При качественной оценке для установления величины риска (неприемлемый, серьезный или незначительный) необходимо использовать комбинацию принимаемых значений для величин вероятности (низкая, средняя и высокая) и тяжести последствий (низкая, средняя и высокая). Матрица принятия решений для такого случая представлена в виде таблицы 1.

		Последствия вреда		
		Низкая	Средняя	Высокая
Вероятность	Низкая	Незначительный риск	Незначительный риск	Серьезный риск
	Средняя	Незначительный риск	Серьезный риск	Неприемлемый риск
	Высокая	Серьезный риск	Неприемлемый риск	Неприемлемый риск

5.6 Количественная оценка риска

risunok01.jpg

В фармацевтической отрасли количественная оценка традиционно считается более приемлемой для принятия решений, основанных на оценке риска. В отличие от качественной шкалы (низкая, средняя и высокая) для величин вероятности и тяжести последствий принимается соответствующая бальная оценка по количественной шкале. В таблице 2 приведен пример нормирования риска с использованием 10-ти бальной шкалы. При такой шкале значения вероятности и степени тяжести могут

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура Анализ рисков	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

варьировать от 1 до 10. Соответственно, и величина риска также будет варьировать от 1 (1x1) до 100 (10x10).

Вероятность (P)	Последствия вреда (S)	Риск (P×S)	Характеристика риска		
			Неприемлемый	Серьезный	Незначительный
1-10	1-10	1-100	Более 30	9-29	Менее 9

5.7 Определение мер по предотвращению или снижению риска

Контроль подразумевает

- 1) измерение уровня параметра, характеризующего риск (опасного фактора);
- 2) управление риском, т.е. принятие мер по его снижению или предотвращению.

Поэтому для идентификации и измерения опасного фактора должны быть указаны возможные контрольные признаки, позволяющие качественно или количественно протестировать этот фактор. Для этих контрольных признаков должны быть определены критерии приемлемости, в пределах которых риск считается допустимым.

Методы контроля, предусмотренные для данного риска на данной стадии, рассматриваются как предупреждающие действия в отношении риска, поэтому они также указываются как часть стадии контроля рисков. Все же по характеру действия их можно определить как пассивные методы контроля рисков.

Напротив, меры по снижению или избеганию риска, если он выходит за допустимые пределы, являются активными методами контроля рисков. При разработке этих мер необходимо придерживаться следующих принципов:

- Усилия и ресурсы, требуемые для устранения или снижения риска, должны быть соразмерны значительности риска (вероятности и тяжести ущерба). Как раз в этом проявляется отличие подхода, основанного на изучении рисков, от простого

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

следования и выполнения всех предупредительных мер. Следует учитывать, что такой параметр, как например, тяжесть ущерба вследствие отклонения от качества, может значительно различаться для разных компаний-производителей. Соответственно будет различаться и уровень запланированных предупредительных мер, которые могут варьировать, например, от разработки или изменения процедур до закупки оборудования или изменения его конструкции.

- Снижение риска может включать в себя действия по снижению тяжести и вероятности вреда, а также способствующие обнаружению рисков.
- Если снижение риска до приемлемого уровня невозможно, то необходимо изменить процесс или предусмотреть страхование риска (если это допустимо). При этом страхование рисков может выражаться как в дублировании операций и оборудования, так и в создании резерва ресурсов (например, в крайнем случае - финансовых средств для урегулирования возможных судебных исков в отношении некачественного продукта).

5.8 Использование результатов и документирование

В качестве результата процесса управления рисками может выступать как действие, так и информация, полученные на любой стадии, в зависимости от поставленной цели. Например, для выбора критических параметров или принятия решения достаточно информации, полученной после проведения изучения рисков (например, для целей валидации процесса).

Для предупреждения ущерба, расчета ресурсов, страхования рисков требуется проведение всего процесса управления рисками, включая предупреждающие действия.

Этап изучения рисков документируется в отдельном документе, либо может быть включен в качестве раздела в основной документ, для

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	
Анализ рисков	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

которого было предназначено проведение анализа рисков (например, в план или протокол валидации процесса).

5.9 Информирование о рисках и пересмотр

При выполнении корректирующих и предупредительных мероприятий, а также в случае изменений в систему могут быть внесены новые риски, или могут измениться существующие. Поэтому следует проводить пересмотр оценки рисков после выполнения таких действий и изменений.

Информирование о рисках может проводиться на любой стадии управления рисками между любыми заинтересованными сторонами. Периодичность пересмотра (обзора) должна определяться уровнем риска.

Пересмотр рисков может быть включен в стандартные существующие процедуры обзора и пересмотра, такие как самоинспекции, контроль изменений, обзор качества, тренд-анализы и др.

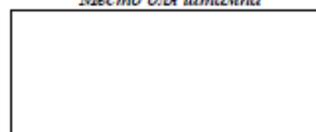
5.10 Проведение и документирование анализа рисков

Наиболее важными и распространенными областями применения подходов, основанных на оценке и анализе рисков, являются проектирование производства ЛС и валидация.

В случае валидации важность оценки рисков определяется необходимостью получения обоснованного подтверждения пригодности процедур или оборудования для получения качественного продукта. Это может быть сделано только при выборе для валидационных проверок важных критических параметров и контрольных точек.

В общем жизненном цикле валидации, показанном на рис.3, можно выделить моменты, когда необходимо проведение анализа рисков (указаны стрелками). Это требуется при разработке мастер-плана валидации, а затем в начале квалификации оборудования (до стадии DQ) и при планировании валидации очистки и валидации процесса.

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	



Рис.3: Жизненный цикл валидации

Для проведения валидации процесса должны быть определены при помощи анализа рисков и задокументированы в протоколе валидации критические стадии и операции процесса и контролируемые параметры для них. Результатом анализа рисков при этом является указание контрольных точек и параметров, которые должны быть протестированы в процессе валидации. То есть для целей валидации процесса результат получается после стадии анализа и оценки рисков, поэтому документирование может быть проведено в виде следующей таблицы (Таблица 2):

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура Анализ рисков	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Таблица 2 Пример документирования

Стадии/операции процесса	Возможные риски	Требуемый контроль
Смешивание таблетмассы в миксере	Недостаточное смешивание (неоднородное распределение действующего вещества в смеси)	Количественное определение действующего вещества (пробы из разных концов миксера)
Наполнение ампул	Нестерильность препарата в ампулах	Микробиологический контроль окружающей среды во время процесса Выборочный микробиологический контроль продукта в ампулах (пробы в начале, середине, конце)

5.11 Управление рисками при хранении материалов

Алгоритм представлен следующими основными шагами:

- 1 Ранжировать исходное сырье, материалы, полупродукты и готовую продукцию по чувствительности к условиям хранения и перепаду температуры, влажности;
- 2 Установить критичность отклонений режима хранения, зависящую от величины перепада температуры, резкости и продолжительности;
- 3 Составить матрицу принятия решений (Таблица 3);
- 4 Действия при выявлении отклонений:
 - Выбор решения, используя матрицу принятия решений (Таблица 3);
 - Принятие решения с программой необходимых действий;
 - Мониторинг правильности (достаточности) принятых решений;

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

- Оценка необходимости внесения постоянных изменений.

5.11.1 Ранжирование объектов хранения (шаг 1)

Составляется полный перечень веществ и продуктов, подлежащих хранению. С помощью матрицы ранжирования рисков (пример для исходного сырья см. в таблице 3), каждому объекту рассмотрения присваивается соответствующий ранг (А, В или С).

Таблица 3: Матрица ранжирования

Факторы оценки	Незначительный риск	Умеренный риск	Высокий риск
Характер	Упаковочные материалы	Вспомогательные вещества	Активные вещества
Агрегатное состояние	Твердое состояние, кристаллические порошки	Аморфная структура	Эмульсии, жидкости, суспензии, крема
Заявленные условия хранения	Выше +15 °С	От +8 до +15 °С	До +8 °С
Заявленный срок годности	Свыше 3 лет	2-3 года	До 2 лет
Результаты изучения стабильности (в условиях ускоренных испытаний)	Подтвержденное отсутствие «значительных изменений»	Отсутствие информации по стабильности	Подтвержденная возможность «значительных изменений»
Содержание влаги в сырье	До 2 %	От 2 до 10 %	Свыше 10%
Способность к	Отсутствие	Изменения	Изменения

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Факторы оценки	Незначительный риск	Умеренный риск	Высокий риск
физико-химическим изменениям при перепадах температуры	изменений	возможны при очень значительных перепадах	возможны
Наличие наполнителей	Отсутствие, или стабильные наполнители	Есть наполнители с неизученной стабильностью	Включены антиоксиданты, стабилизаторы
Упаковка (в отношении защиты от воздействия)	Полностью защищает	Потенциально не защищает	Не защищает

Критичность сырья определяется тем, насколько критично изменение его показателей способно повлиять на качество (включая безопасность и эффективность) готового лекарственного препарата. Особенности различных категорий объектов хранения (особенно исходного сырья):

- Как правило, понижение температуры не критично для кристаллических веществ, жиров, твердых лекарственных форм;
- При пониженных температурах в маслах может выпадать осадок, что потенциально улучшает их характеристики (очистка).

На практике, целесообразно выделить группу исключений, по которым при принятии решений учитываются специфические свойства и конкретика ситуации.

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	
Анализ рисков	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

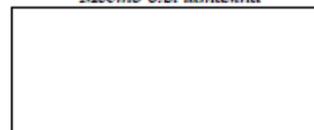
5.11.2 Определение критичности отклонений (шаг 2)

Если исходить из норм европейских документов по изучению стабильности (ICH Q1), приемлемым условием хранения большинства ЛС является средняя кинетическая температура 25 ± 2 °С и относительная влажность 60 ± 5 %.

Далее, важно оценить влияние резкого перепада температуры и его продолжительность. Согласно ICH Q1 превышение температуры более чем на 2 °С и влажности свыше 5% требует внимания, а перепад температуры более чем на 15 °С является критическим. При этом, целесообразно обратить внимание на тип упаковки объектов хранения. В реальных условиях, например при перепаде температуры на +5 °С, может потребоваться не менее суток для равномерного распределения температуры по помещению и его объектам (т.е. можно предположить, что потенциальное воздействие такого перепада на продукт начнется только через 1-2 дня после возникновения), хотя такой подход нельзя использовать по режиму «холодовой цепочки» (ниже + 8 °С). Да, и непосредственно при изучении стабильности кратковременные резкие колебания принимаются как неизбежные. Всегда должна быть доля здравого смысла. Подобный вопрос требует тщательности и экспертной оценки.

Устанавливая критерии приемлемости для отклонений по влажности, стоит обратить внимание на тот факт, что, как правило, повышение температуры ведет к понижению влажности, понижение температуры соответственно наоборот. При этом, повышенная влажность (свыше 75 %) в целом не критична для препаратов, помещенных в герметичную упаковку, назначением которой является препятствование потере воды (растворы, суспензии), в свою очередь – пониженная влажность (10-20 %) может отрицательно влиять на препараты, помещенные в полупроницаемую упаковку (растворы в полимерных контейнерах, назальные капли) и т.п. А на этапе принятия решений (шаг 4) по влиянию влажности на продукт, стоит обращать внимание на наличие

Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура Анализ рисков	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

«потенциально негерметичных» контейнеров, т.е. контейнеров вскрытых при входном контроле.

При установлении критичности отклонений, целесообразно использовать результаты текущего мониторинга стабильности отдельных веществ и полупродуктов в ходе производственного процесса (согласно пп. 6.23-6.33 GMP).

5.11.3 Составление матрицы принятия решений (шаг 3)

Матрица составляется при участии экспертов различных структурных подразделений, иногда целесообразно привлекать внешних экспертов. Характер матрицы во многом зависит от принятого режима хранения. На рис. 3 представлен пример матрицы при оценке отклонений по режиму хранения 15-25 °С. При этом, для других режимов матрица может иметь более критический характер.

		Категория объекта, находящегося на хранении (по результатам ранжирования, см. табл. 2.1)		
		А	В	
Характер отклонения	Критический (отклонение на 5÷10 °С, более чем 5 суток)	УНИЧТОЖЕНИЕ	СПД-1	СПД-2
	Умеренный (отклонение менее чем на +10 °С, до 3-5 суток)	СПД-1	СПД-2	СПД-3
	Незначительный (отклонение менее чем на +5 °С, до 24 часов)	СПД-2	СПД-3	ОТСУТСТВИЕ ВЛИЯНИЯ

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	
Анализ рисков	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

Под согласованной программой действий (СПД) может подразумеваться:

Для исходного сырья

- Повторное тестирование по всем показателям спецификации;
- Усиление степени контроля продукции, произведенной с использованием такого сырья;
- Уменьшение периода, на протяжении которого возможно использование в производстве и т.п.;

Для готовой продукции

- Включение образцов серии в текущую программу мониторинга стабильности;
- Усиление степени контроля при отборе проб для испытаний;
- Организационные мероприятия по ускорению реализации серии лекарственного препарата и т.п. Коды СПД-1, СПД-2 и СПД-3 устанавливают комплекс действий, исходя из критичности выявленного отклонения.

5.11.4 Принятие решения по отклонению (шаг 4-5)

Если продукт, учитывая его категорию и величину потенциального риска находится в красной зоне, он без вариантов подлежит уничтожению, сколько бы это не стоило. В особенности, это относится к возвращенной продукции - с учетом требований стандарта GMP, «Продукция, возвращенная с рынка, над которой был утрачен контроль со стороны производителя, должна быть уничтожена, если не подтверждено соответствие ее качества заданным требованиям». При этом необходимо учитывать характер продукции, ее предысторию и состояние, соблюдение специальных требований хранения и время, прошедшее со дня выпуска. При любых сомнениях в отношении качества продукции, ее повторное использование или повторный выпуск (в том числе, переупаковка!) не допустимы.

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	
Анализ рисков		

Оранжевая и желтая зоны предполагают потенциальную возможность применения объектов хранения в дальнейшем, однако требуют тщательной оценки рисков, связанных с качеством. Голубая зона предполагает, что отклонение потенциально не оказывает влияния на качество объекта хранения, а программа СПД-3 подразумевает обсуждение целесообразности повторного контроля. Для повышения уверенности в принимаемых решениях целесообразно использовать автоматизированные системы мониторинга и логгеры.

5.11.5 Мониторинг правильности (достаточности) принятых решений (шаг 6)

Предполагается отслеживание хода выполнения программы действий СПД, принятие оперативных коррекций, а также включение всех отклонений и предпринятых по ним решений в Обзор качества для накопления знаний. Наличие позитивного опыта, в последующем способно значительно уменьшить неопределенность принимаемых решений.

5.11.6 Оценка необходимости внесения постоянных изменений (шаг 7)

Предполагается оценка (как правило, при Обзоре качества) необходимости модернизации мест хранения, работа с поставщиками по изменению упаковки, возможно изменение непосредственно критериев и матриц принятия решений (шаги 1-6) и т.п.

Место для штампа

Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Наименование организации		
Стандартная операционная процедура	Код:	
Анализ рисков	Страница:	
	№ редакции:	
	Дата ввода в действие:	
	Срок действия:	

6 ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ

6.1 Хранящиеся документы

Диаграммы, таблицы, первичные данные, протоколы работы оценочной группы, протоколы опросов сотрудников и прочие документы, связанные с вопросами оценки рисков хранятся в отделе обеспечения качества. По окончании всех мероприятий по оценке рисков данные документы прикладываются к протоколам оценки рисков и архивируются вместе с ними.

6.2 Архивируемые документы

Утвержденные планы оценки рисков, протоколы идентификации и анализа рисков, подписанные исполнителями, архивируются после завершения всех мероприятий по оценке и контролю рисков.

7 РАССЫЛКА

СОП распространяется на подразделения ...

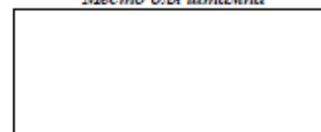
8 ДОСТУП К ЭЛЕКТРОННОЙ ВЕРСИИ

Доступ к электронной версии настоящего СОП имеют сотрудники отдела обеспечения качества...

9 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ

СОПы...

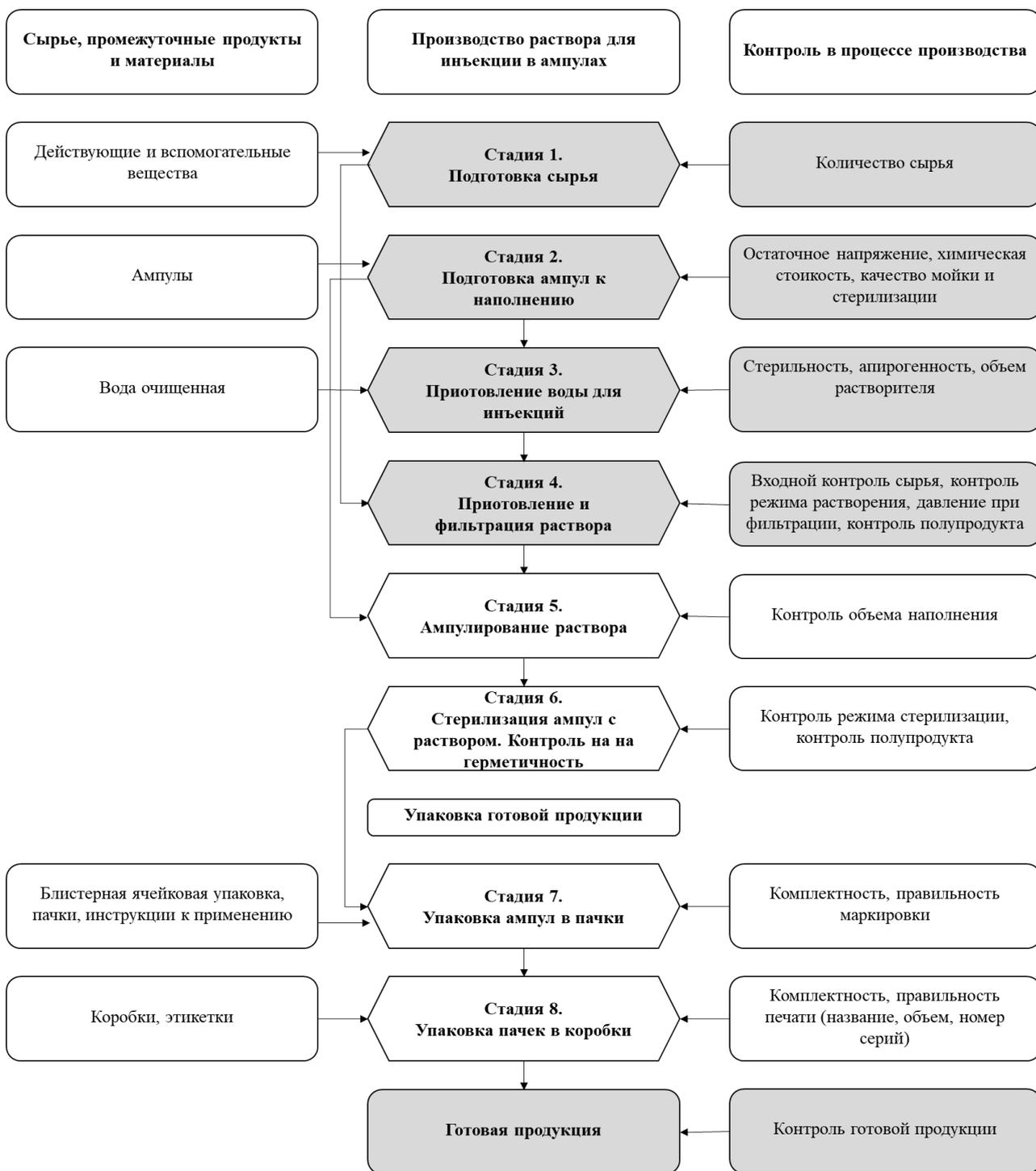
Место для штампа



Копии без штампа «Копия оригинала» недействительны

Приложение Б – Схемы производственных процессов

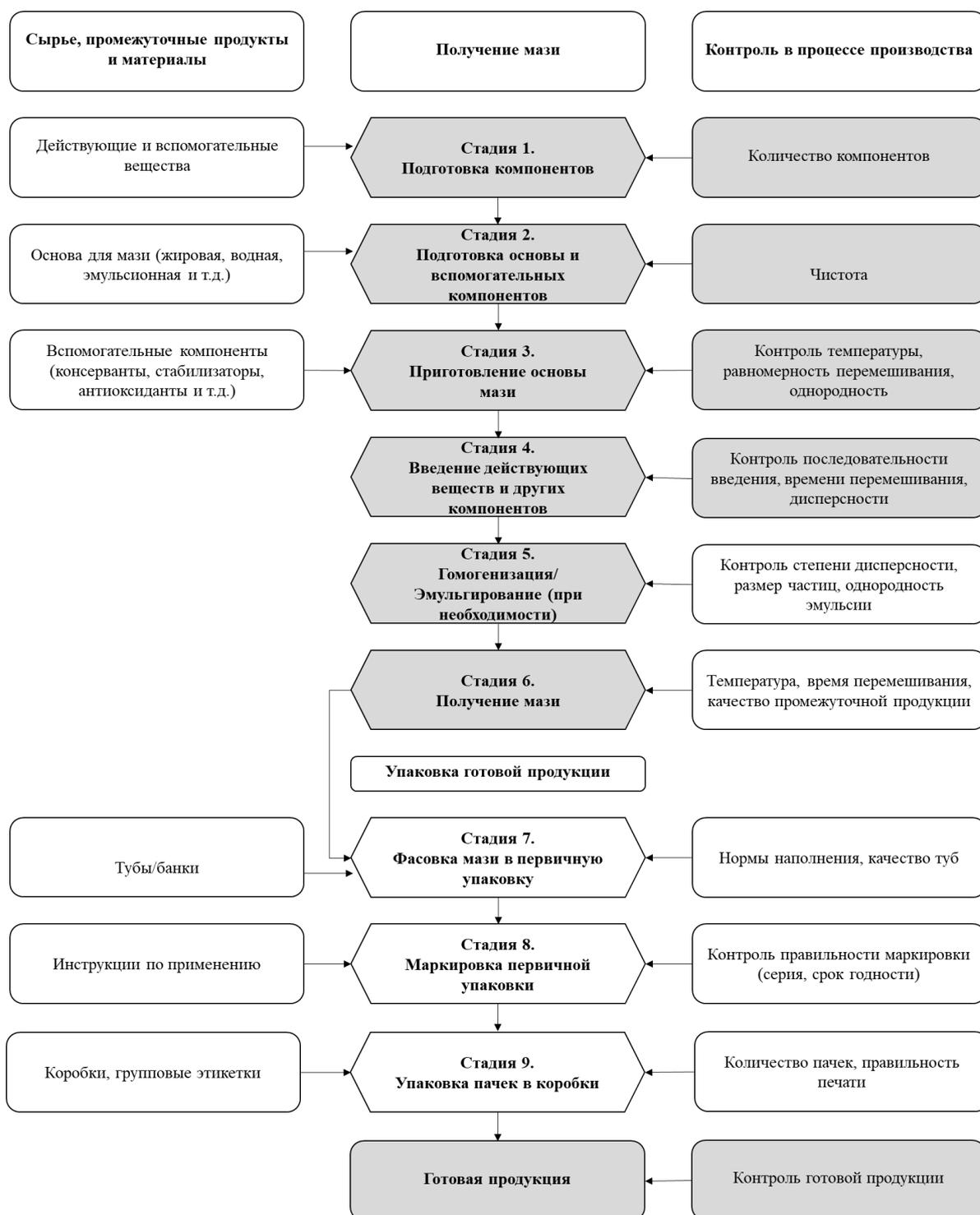
Технологическая схема производства инъекционных растворов



Технологическая схема производства порошков



Технологическая схема производства мазей



Глоссарий

активная фармацевтическая субстанция (АФС, active pharmaceutical ingredient, API) - вещество или смесь веществ, используемые в производстве лекарственного препарата, которые в процессе производства становятся его активным ингредиентом (действующим веществом). Такие вещества обладают фармакологическим или другим непосредственным действием, предназначены для лечения, диагностики или профилактики заболеваний, ухода, обработки и облегчения симптомов, оказывают влияние на структуры или физиологические функции организма;

анализ рисков (risk analysis) - оценка рисков в связи с установленной опасностью;

аудит - систематическая и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике и нормативным требованиям;

валидация (validation) - документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, методика или система будут постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости;

ветеринарные препараты:

- вещества, предназначенные для профилактики, диагностики и лечения болезней животных, полученные из крови, плазмы крови, а также органов животных, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий;

- вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью;

- вещества, используемые в качестве средств парфюмерии или косметики для животных;

- вещества, предназначенные для повышения продуктивности животных, дезинфекции, дезинсекции и дератизации;

высшее руководство (senior management) - лицо (лица), которое руководит и осуществляет на высшем уровне контроль за деятельностью предприятия или за его отдельной площадкой, а также имеет полномочия и несет ответственность, чтобы задействовать ресурсы предприятия или его отдельной площадки;

государственная экспертная организация в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий – субъект государственной монополии, осуществляющий производственно-хозяйственную деятельность в области здравоохранения по обеспечению безопасности, эффективности и качества лекарственных средств и медицинских изделий;

деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг) (out sourced activities) - деятельность, осуществляемая подрядчиком по письменному договору с заказчиком;

жизненный цикл продукции (product lifecycle) - все фазы жизни продукции от начальной разработки, пребывания в обороте и до прекращения существования продукции;

заявитель на проведение фармацевтической инспекции - инспектируемый субъект, держатель регистрационного удостоверения, заявитель на регистрацию или их уполномоченный представитель;

зона (area) - определенный набор помещений в пределах одного здания, в которых производится один или несколько лекарственных препаратов и которые имеют отдельную систему воздухоподготовки;

зооноз (zoonosis) - инфекционные и инвазионные заболевания животных, которые при определенных условиях могут передаваться человеку;

инспектирование - этап фармацевтической инспекции, в ходе которого инспекционной группой проводятся мероприятия в соответствии с программой инспектирования;

инспектируемый субъект - организация, осуществляющая деятельность по производству лекарственных средств и имеющая разрешение (лицензию) на такой вид деятельности, выданное уполномоченным органом страны-производителя;

исходное сырье (raw material) - общее понятие, используемое для обозначения исходных материалов, реактивов и растворителей, предназначенных для производства промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции;

исходные материалы (starting materials) - все материалы, из которых активная фармацевтическая субстанция производится или экстрагируется. Для биологических лекарственных препаратов исходные материалы представляют собой любые субстанции биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь и плазму) человеческого или животного происхождения, а также биотехнологические клеточные субстраты (рекомбинантные и природные), включая первичные клетки;

качество (quality) - степень соответствия требованиям характеристик продукции, системы или процесса;

калибровка (calibration) - демонстрация того, что конкретный прибор или устройство дает результаты в установленных пределах по сравнению с результатами, получаемыми при использовании стандартного образца, или с результатами сопоставимого со стандартом образца во всем соответствующем диапазоне измерений;

карантин (quarantine) - статус веществ и материалов, изолированных физически или другими эффективными способами, до принятия решения об их последующем одобрении или отклонении;

квалификация (qualification) - действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно

приводят к ожидаемым результатам. Квалификация является частью валидации, но отдельные этапы квалификации сами по себе не являются элементами валидации процесса;

контаминация (contamination) - нежелательное внесение примесей химической или микробиологической природы или инородных веществ в исходное сырье, промежуточную продукцию или активную фармацевтическую субстанцию во время технологического процесса, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортирования;

контроль в процессе производства (внутрипроизводственный контроль, межоперационный контроль) (in-process control or process control)) - проверки, осуществляемые в ходе технологического процесса с целью надзора (мониторинга) и при необходимости регулирования процесса и (или) для подтверждения того, что промежуточная продукция или активная фармацевтическая субстанция соответствуют спецификациям;

контроль качества (quality control, QC) - проверка или испытание на соответствие спецификациям;

корректирующие действие (corrective action) - действие, направленное на устранение причины выявленного несоответствия или другой нежелательной ситуации. Корректирующее действие осуществляется для предотвращения повторения события;

критерии приемлемости (допустимые нормы) (acceptance criteria) - числовые пределы, интервалы или другие подходящие критерии приемлемости результатов испытаний;

лекарственный препарат (drug (medicinal) product) - лекарственное средство в виде лекарственной формы;

материал (material) - общее понятие, обозначающее сырье (исходное сырье, реактивы, растворители), вспомогательные материалы, промежуточную продукцию, активную фармацевтическую субстанцию и материалы для упаковки и маркировки;

номер серии, номер партии (batch number or lot number) - уникальная комбинация цифр, букв и (или) символов, которые идентифицируют серию (партию) и на основании которых можно определить историю ее производства и реализации;

обеспечение качества (quality assurance, QA) - совокупность всех организационных мероприятий, направленных на обеспечение того, чтобы все активные фармацевтические субстанции имели качество, необходимое для их предполагаемого применения, а все системы качества поддерживались в рабочем состоянии;

обратная связь (feed-back) - модификация или контроль процесса либо системы исходя из их реально полученных результатов или эффективности. Обратную связь можно технически использовать в стратегии контроля процесса и концептуально – в управлении качеством;

отдел (отделы) качества (quality unit(s)) - подразделение, независимое от производства и выполняющее обязанности как по обеспечению качества, так

и по контролю качества. Это могут быть либо отдельные службы обеспечения качества и контроля качества, либо лицо или группа лиц в зависимости от масштаба и структуры организации;

отклонение (deviation) - отступление от утвержденной инструкции или утвержденного документа;

отчет об аудите - письменное заключение аудитора спонсора о результатах аудита;

перекрестная контаминация (cross-contamination) - загрязнение материала или продукции другим материалом или продукцией;

производство (manufacture) - операции и виды контроля, связанные с приемкой материалов, технологическим процессом, упаковкой, переупаковкой, маркировкой, перемаркировкой, выпуском, хранением и отгрузкой активной фармацевтической субстанции;

промежуточная продукция (intermediate) - материал, который получают в ходе стадий технологического процесса производства активной фармацевтической субстанции и который претерпевает дальнейшие молекулярные превращения или подвергается очистке, прежде чем станет активной фармацевтической субстанции. Промежуточная продукция в ходе технологического процесса может подвергаться или не подвергаться выделению;

процедура (procedure) - документально оформленное описание операций, подлежащих выполнению, мер предосторожности и мероприятий, прямо или косвенно относящихся к производству промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции;

политика в области качества (quality policy) - общие цели и направление деятельности организации относительно качества, которые официально формулируются высшим руководством;

предупреждающее действие (preventive action) - действие, направленное на устранение причин потенциальных несоответствий или других нежелательных ситуаций. Предупреждающее действие осуществляется для предотвращения события;

риск (risk) - комбинация вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда;

руководство по качеству (quality manual) - документ, содержащий систему управления качеством, применяемую в организации;

самоинспекция (Аудит) - Систематический, независимый и документированный процесс получения свидетельств аудита (проверки) и объективного их оценивания с целью установления степени выполнения согласованных критериев аудита;

система качества (quality system) - совокупность всех аспектов системы, которая внедряет политику в области качества и обеспечивает достижение целей в отношении качества;

снижение рисков (risk reduction) - меры, предпринятые для снижения вероятности причинения вреда и серьезности этого вреда;

серия (партия) (batch (lot)) - конкретное количество материала, полученного в

результате технологического процесса или серии процессов таким образом, что можно рассчитывать на его однородность в установленных пределах. В случае непрерывного производства серия может соответствовать определенной части продукции. Размер серии в этом случае может определяться либо фиксированным количеством, либо количеством, произведенным за определенный промежуток времени;

сертификат аудита - документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита;

спецификация (specification) - перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и критериев приемлемости, представляющих собой числовые границы, интервалы или другие критерии для соответствующих испытаний. Спецификация устанавливает набор критериев, которым должен соответствовать материал, чтобы считаться приемлемым для его предполагаемого применения. Соответствие спецификации означает, что материал, прошедший испытания согласно перечисленным аналитическим методикам, соответствует приведенным критериям приемлемости;

тенденция (trend) - статистический термин, означающий направление или степень изменения переменной(ых);

упаковочный материал (packaging material) - любой материал, предназначенный для защиты промежуточной продукции или активной фармацевтической субстанции при хранении и транспортировании;

управление рисками для качества (quality risk management) – систематический процесс общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного препарата на протяжении его жизненного цикла;

фармацевтическая инспекция, фармацевтический инспекторат и фармацевтический инспектор - применяются в значениях, определенных Общими требованиями к системе качества фармацевтических инспекторатов государств-членов Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 82.

цели качества (quality objectives) - средства преобразования политики в области качества и стратегий в измеряемую деятельность.