

# Новости GMP

Экспертные материалы



## Сравнение и анализ требований GMP Российской Федерации и ЕАЭС

Июль, 2020 год



Елена Зелинская  
GMP эксперт IBA



Елена Садыкова  
к.х.н. Начальник ОКК АО «Татхимпрепараты»

Каждая Российская фармацевтическая компания столкнулась с переходом от национальной нормативной документации на требования ЕАЭС. Первый документ, который как правило берется в работу, это Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [1] и Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» [2].

По структуре документы очень похожи. Как Приказ Минпромторга [1], так и Решение ЕАЭС [2] – это перевод европейского документа «The Rules Governing Medicinal Products

in the European Union» Volume 4 [3]. Однако есть и отличия. Решение ЕАЭС ближе по структуре и точности перевода к оригиналу. Так же в 77 Решение включена Часть III «Документы, связанные с Правилами надлежащей производственной практики».

Приказ Минпромторга был разработан в 2013 году, а последние изменения в I Часть «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume» 4 были внесены в 2015 году, соответственно Решение ЕАЭС включило в себя эти изменения.

Авторы поставили целью сравнить I часть обоих документов.

Представляем сравнительную таблицу документов:

Авторы цветом выделили акценты, на которых хотели бы обратить внимание.

## ГЛАВА 1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА

ПРАВИЛА GMP ЕАЭС (РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕЭК №77)	ПРАВИЛА GMP РФ (ПРИКАЗ МИНПРОМТОРГА №916)
Держатель разрешения (лицензии) на производство ЛС и уполномоченное(ые) лицо(а) несут ответственность в соответствии с законодательством государственных органов за функционирование фармацевтической системы качества.	...производитель должен разработать и обеспечить правильное функционирование фармацевтической системы качества, которая включает выполнение требований настоящих Правил и осуществление управления рисками для качества.

1.2. ...Однако ФСК может распространяться и на такую стадию жизненного цикла продуктов, как фармацевтическая разработка. Это описано в части III настоящих Правил в документе «Фармацевтическая система качества», который, несмотря на то, что является рекомендательным, должен способствовать инновациям и постоянному улучшению, а также упрочнению связи между фармацевтической разработкой и производственной деятельностью. Документ «Фармацевтическая система качества» может использоваться, чтобы дополнить содержание настоящей главы.

1.3. При разработке новой ФСК или при изменении существующей системы необходимо учитывать объем и сложность деятельности организации. В структуру ФСК должны быть включены соответствующие принципы управления рисками, с использованием подходящих инструментов. В то время как некоторые аспекты ФСК могут применяться к деятельности всей организации в целом, а иные – только к определенным производственным участкам, эффективность внедрения ФСК обычно демонстрируется на уровне производственной площадки.

1.8. viii. любые существенные отклонения должны быть полностью оформлены документально и расследованы с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих CAPA;  
ix. при оптовой реализации продукции необходимо свести к минимуму риски для ее качества и учитывать правила надлежащей дистрибьюторской практики, утвержденные Комиссией [5];

1.9. viii. необходимо сохранять достаточное количество контрольных образцов исходных и упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит проводить испытания в будущем (при необходимости) в соответствии с Приложением 19 настоящих Правил. Образцы готовой продукции следует хранить в окончательной упаковке.

Производитель вправе распространить ФСК на такую стадию жизненного цикла ЛС как фармацевтическая разработка, что способствует инновациям и постоянному улучшению, а также упрочнению связи между фармацевтической разработкой и производством.

8. (1.3) При разработке новой ФСК или при изменении существующей системы необходимо учитывать объем и сложность деятельности производителя. Некоторые аспекты ФСК могут применяться к деятельности производителя в целом, а иные – только к определенным производственным площадкам. При этом эффективность внедрения ФСК обычно доказывается на уровне производственной площадки.

14 ж) (vii) отклонения должны быть оформлены документально и расследованы с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих CAPA;  
и) (ix) при реализации лекарственных средств необходимо свести к минимуму все риски для их качества и учитывать правила оптовой торговли ЛС для медицинского применения (N 1222н) [4].

16. з) (viii) сохранение достаточного количества контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит при необходимости проводить испытания в будущем в соответствии с Приложением N 18 к настоящим Правилам. Образцы готовой продукции должны храниться в окончательной упаковке, за исключением образцов больших объема, массы или габаритов.

## ВЫВОД ПО ГЛАВЕ 1:

- Генеральный директор компании (держатель лицензии на производство ЛС) и УЛ несут ответственность за функционирование фармацевтической системы качества.
- ФСК распространяется на весь жизненный цикл ЛС, в том числе и на разработку ЛС;
- ФСК должна способствовать инновациям и улучшению;
- ФСК базируется на анализе рисков; (Принципы управления рисками должны быть включены в ФСК)
- Необходимо соответствовать GDP;

- Регистрируются все отклонения, расследуются существенные и критические;
- В Решении ЕАЭС отсутствует приложение 18 (в соответствии с европейскими правилами, так как изначально этот номер приложения использовался для активных фармацевтических субстанций и в дальнейшем перешел в основную часть правил);
- В Решении ЕАЭС отсутствует оговорка, что образцы готовой продукции должны храниться в окончательной упаковке, за исключением образцов больших объема, массы или габаритов.

ГЛАВА 2. ПЕРСОНАЛ

ПРАВИЛА GMP ЕАЭС (РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕЭК №77)	ПРАВИЛА GMP РФ (ПРИКАЗ МИНПРОМТОРГА №916)
<p><b>Общие требования</b> 2.1. Производитель должен иметь достаточное количество <b>сотрудников</b> с необходимой квалификацией и практическим опытом работы. <b>Высшее руководство должно определять и обеспечивать достаточные и надлежащие ресурсы</b> (человеческие, финансовые, материальные, а также помещения и оборудование) для внедрения и поддержания системы управления качеством и постоянного повышения ее эффективности. Обязанности любого сотрудника не должны быть чрезмерными, чтобы исключить возможность возникновения рисков для качества продукции.</p>	<p><b>Общие требования</b> 25. (2.1) Производитель должен иметь достаточное количество персонала, имеющего необходимую квалификацию и опыт работы. Круг должностных обязанностей каждого работника не должен быть слишком обширным, чтобы исключить возможность возникновения рисков для качества продукции.</p>
<p>2.2. На предприятии должна иметься схема организационной структуры, в которой отношения между руководителями производства, контроля качества и, <b>где это применимо, руководителем подразделения обеспечения качества или подразделения по качеству, указанные в пункте 2.5 настоящего раздела, и позиция УЛ (лиц)</b> ясно обозначены в иерархии управления. 2.3. Обязанности и соответствующие полномочия для их выполнения должны быть определены и прописаны в должностных инструкциях. Обязанности руководящего персонала могут быть переданы назначенным заместителям, обладающим достаточным уровнем квалификации. <b>Круг обязанностей персонала должен охватывать все стороны надлежащей производственной практики, однако не должно быть необоснованного дублирования сфер ответственности.</b></p>	<p>26. (2.2) Производитель должен иметь четкую организационную структуру. Должностные обязанности работников, занимающих ответственные должности, должны быть изложены в должностных инструкциях. <b>Указанные работники должны обладать полномочиями, необходимыми для выполнения возложенных на них функций.</b> Их должностные обязанности могут быть переданы другим назначенным замещающим работникам, обладающим достаточным уровнем квалификации. При определении должностных обязанностей персонала производитель не должен допускать случаев необоснованного дублирования обязанностей и функций работников, а также случаев, когда <b>какие-либо обязанности, связанные с выполнением требований настоящих Правил, оказываются не закрепленными ни за одним из работников.</b></p>
<p>2.4. Высшее руководство несет основную ответственность за обеспечение эффективной системы управления качеством для достижения целей в области качества, а также за то, что роли, обязанности и полномочия определены, доведены до сведения персонала и осуществляются в рамках всей организации. Высшее руководство должно установить политику в области качества, которая определяет общие намерения и направления деятельности компании, связанные с качеством, и должно обеспечить постоянную пригодность и эффективность системы управления качеством и соответствие надлежащей производственной практики путем участия в анализе со стороны руководства.</p>	<p>нет</p>
<p><b>Ключевой персонал</b> 2.5. <b>Высшее руководство должно назначить ключевой руководящий персонал</b>, включая руководителя производства и руководителя подразделения контроля качества, а также <b>достаточное число (но не менее 1) уполномоченных лиц</b>, если в обязанности руководителя производства и (или) руководителя подразделения контроля качества не входят обязанности, предусмотренные для уполномоченного лица. <b>Ключевой руководящий персонал</b>, как правило, должен работать полный рабочий <b>день</b>. Руководители производства и подразделения контроля качества должны быть</p>	<p><b>Ответственный персонал</b> 27. (2.3) К ответственному персоналу относятся руководитель производства и руководитель подразделения контроля качества, а также уполномоченное(ые) лицо(а), если полномочия уполномоченного(ых) лица (лиц) не возложены на руководителя производства и (или) руководителя подразделения контроля качества. <b>Ответственный персонал</b> должен работать, как правило, на условиях полного рабочего <b>времени</b>. Руководители производства и подразделения контроля качества должны быть независимы друг от друга.</p>

независимы друг от друга. В больших организациях может возникнуть необходимость передать другим сотрудникам отдельные обязанности, указанные в пунктах 2.7 - 2.9 настоящего раздела.

Кроме того, в зависимости от размера и структуры организации может быть отдельно назначен руководитель подразделения обеспечения качества или руководитель подразделения качества. При наличии таких подразделений некоторые их обязанности, указанные в пунктах 2.7 – 2.9 настоящего раздела, будут общими с обязанностями руководителя подразделения контроля качества и руководителя производства, поэтому высшее руководство должно обеспечить, чтобы их обязанности и полномочия были четко и недвусмысленно определены.

**2.6. Обязанности уполномоченного лица:**

☛ для лекарственных средств, произведенных на территориях государств-членов, уполномоченное лицо должно **гарантировать**, что каждая серия была произведена и **проверена** в соответствии с законодательством этих государств и в соответствии с требованиями регистрационного досье;  
☛ для ЛС из **третьих стран независимо от того, были ли они произведены на территориях государств-членов**, УЛ должно гарантировать, что каждая производственная серия подверглась в государстве-члене полному качественному и количественному анализу по крайней мере всех активных веществ и всем другим испытаниям или проверкам, **необходимым для обеспечения качества лекарственных средств** в соответствии с требованиями регистрационного досье.

Уполномоченное лицо (лица) **перед выпуском любой серии** должно документально подтвердить, что **все необходимые операции выполнены** и, что каждая серия соответствует установленным требованиям.

Образование, обучение и стаж работы уполномоченных лиц должны соответствовать требованиям, установленным международными договорами и решениями органов Союза, составляющим право Союза. Они должны постоянно и непрерывно находиться в распоряжении владельца разрешения (лицензии) на производство для выполнения своих обязанностей.

Обязанности уполномоченного лица могут быть переданы только другому уполномоченному лицу (лицам).

Порядок подтверждения уполномоченным лицом соответствия серии продукции приведен в приложении N 16.

**2.7. Обязанности руководителя производства включаются в себя, как правило:**

- i) обеспечение соответствия производства и хранения продукции утвержденной документации для обеспечения требуемого качества;
- ii) утверждение инструкций, относящихся к производственным операциям, и обеспечение их строгого выполнения;
- iii) обеспечение оценки и подписания производственных документов уполномоченным на это персоналом;
- iv) обеспечение и **гарантию квалификации**, надлежащего содержания, эксплуатации и технического обслуживания помещений и оборудования в своем подразделении;
- v) обеспечение и **гарантию** проведения соответствующей валидации;

Для производителей, являющихся крупными организациями, часть обязанностей, предусмотренных пунктами 30 – 32 настоящих Правил, допускается передавать другим работникам.

**28. (2.4) Обязанности уполномоченного лица:**

а) (a) уполномоченное лицо должно **подтвердить**, что каждая серия ЛС, произведенная в РФ, произведена и **испытана** в соответствии с действующим законодательством РФ и требованиями регистрационного досье;

б) (b) в отношении лекарственных средств, выпущенных за пределами РФ, УЛ должно **подтвердить**, что каждая импортируемая серия продукции **прошла проверку в порядке, установленном в РФ**;

в) (c) уполномоченное лицо должно документально подтвердить, что процесс производства осуществлен в соответствии с настоящими Правилами, а также удостоверить перед выдачей каждого разрешения на выпуск, что каждая серия продукции произведена и (или) испытана в соответствии с требованиями регистрационного досье.

9. **Квалификация уполномоченного лица** должна соответствовать требованиям, установленным законодательством Российской Федерации. **Уполномоченное лицо должно состоять в штате производителя.** Его обязанности могут быть переданы только другому уполномоченному(ым) лицу(ам).

**30. (2.5) Основные обязанности руководителя производства:**

- а) (i) обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения необходимого качества;
- б) (ii) утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их точное выполнение;
- в) (iii) обеспечивать оценку и подписание производственных записей уполномоченным на это персоналом перед **их передачей в подразделение контроля качества**;
- г) (iv) **контролировать работу подчиненного структурного подразделения**, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;

vi) обеспечение и **гарантию** проведения необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала своего подразделения.

**2.8. Обязанности руководителя ОКК:**

- i) одобрение или отклонение, **если он считает это необходимым**, исходного сырья и упаковочных материалов, а также промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции;
- ii) обеспечение проведения всех необходимых испытаний и **оценку соответствующих записей**;
- iii) утверждение спецификаций, процедур по отбору проб, методик испытаний и других процедур по контролю качества;
- iv) одобрение специалистов, привлекаемых к проведению испытаний по контракту, и осуществление **контроля** за ними;
- v) **обеспечение и гарантию квалификации**, надлежащего содержания, эксплуатации и технического обслуживания помещений и оборудования в своем подразделении;
- vi) обеспечение и гарантию проведения соответствующей валидации;
- vii) обеспечение и **гарантию** проведения необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала своего подразделения.

**Другие обязанности персонала подразделения контроля качества указаны в главе 6 части I настоящих Правил.**

2.9. Руководители производства и ОКК, а также **руководитель ООК или руководитель системы качества (при необходимости)**, как правило, имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к обеспечению качества продукции, **включая, в частности, разработку, эффективное внедрение, поддержание и мониторинг системы управления качеством.**

- i) **согласование** и утверждение **письменных** процедур и других документов, в том числе внесение в них изменений;
- ii) мониторинг и контроль производственной среды;
- iii) контроль за соблюдением гигиенических требований;
- iv) валидацию процессов;
- v) обучение персонала;
- vi) утверждение и мониторинг поставщиков исходных и упаковочных материалов;
- vii) утверждение и мониторинг организаций, выполняющих работы по контракту, и поставщиков других связанных с GMP аутсорсинговых услуг;
- viii) определение и мониторинг соблюдения условий хранения материалов и продукции;
- ix) хранение записей;
- x) мониторинг соблюдения требований GMP;
- xi) проверку, расследование и отбор проб в целях контроля факторов, которые могут повлиять на качество продукции;
- xii) участие в анализе со стороны руководства функционирования процессов, качества продукции и системы управления качеством и поддержку постоянного улучшения;
- xiii) обеспечение своевременного и эффективного обмена информацией и доведение проблемных вопросов по качеству до соответствующего руководства.

- д) (v) обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- е) (vi) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

**31. (2.6) Основные обязанности руководителя ОКК:**

- a)(i) одобрять или отклонять исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;
- б) (ii) **оценивать досье на серию**;
- в)(iii) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;
- г) (iv) утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие процедуры по контролю качества;
- д) (v) утверждение и **мониторинг** исполнителей по договорам, указанным в пунктах 237 – 255 настоящих Правил;
- е)(vi) **контролировать работу подчиненного структурного подразделения**, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;
- ж)(vii) обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- з) (viii) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

32. (2.7) Руководители производства и ОКК имеют общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству, которые включают в себя, в частности, следующее:

- ☛ утверждение процедур и других документов, включая внесение изменений в них;
- ☛ мониторинг и контроль производственной среды;
- ☛ контроль производственной гигиены;
- ☛ валидацию процессов; обучение персонала;
- утверждение и мониторинг поставщиков исходного **сырья** и упаковочных материалов;
- ☛ утверждение и мониторинг исполнителей по договорам, указанным в пунктах 237 – 255 настоящих Правил (контрактный производитель);
- ☛ определение и мониторинг условий хранения исходного сырья и продукции;
- ☛ хранение записей;
- ☛ мониторинг соответствия требованиям Правил;
- ☛ проверку, исследование и взятие проб в целях мониторинга факторов, способных влиять на качество продукции.

**Консультанты**

2.23. Консультанты должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт по вопросам, касающимся деятельности, для консультирования в сфере которой они привлекаются. Следует вести их учет с указанием личных данных, адреса проживания, квалификации и вида услуг, предоставляемых этими консультантами.

**Консультанты (3.3)**

317. (3.30) Консультанты по вопросам производства и контроля промежуточной продукции или ФС должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт работы или любое их сочетание для того, чтобы консультировать по вопросам, для решения которых их пригласили.

318. (3.31) Необходимо вести записи с указанием фамилии, имени, отчества (при наличии), адреса и квалификации консультантов, а также типа предоставляемых ими услуг.

**Вывод по главе 2:**

- ☛ Высшее руководство должно обеспечивать достаточные ресурсы (человеческие, финансовые, материальные, а также помещения и оборудование) для внедрения и поддержания системы управления качеством;
- ☛ В Правилах ЕАЭС введено четкое требование по наличию схемы организационной структуры и отражение в ней взаимодействие между руководителями производства, контроля качества, обеспечения качества и УЛ;
- ☛ Впервые введена должность **руководитель службы качества**, (подразделения обеспечения качества) при необходимости;
- ☛ Фокус ответственности за ФСК смещен с Директора по качеству на Высшее руководство, так как оно несет основ-

ную ответственность за обеспечение эффективной системы управления качеством, и должно обеспечить постоянную пригодность и эффективность системы управления качеством и соответствие GMP;

- ☛ Требования к консультантам из Части для АФС перенесены в I Часть;
- ☛ УЛ должны постоянно и непрерывно находиться в распоряжении владельца разрешения (лицензии) на производство, для выполнения своих обязанностей.
- ☛ В Правилах ЕАЭС У руководителя ОКК убрали функцию: оценивать досье на серию;
- ☛ В отличие от Приказа 916, в Правилах ЕАЭС руководителям производства, ОКК, ООК прописана обязанность обеспечения своевременного доведение проблемных вопросов по качеству до соответствующего руководства.

**ГЛАВА 3. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ**

ПРАВИЛА GMP ЕАЭС (РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕЭК №77)	ПРАВИЛА GMP РФ (ПРИКАЗ МИНПРОМТОРГА №916)
3.4. Помещения должны быть спроектированы и <b>оснащены</b> таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых и (или) животных.	50. (3.4) При проектировании и <b>эксплуатации</b> помещений должна быть обеспечена защита от проникновения в них насекомых или животных.
<p><b>Производственная зона</b></p> <p>3.6. Перекрестная контаминация должна быть предотвращена для всех ЛС при проектировании и эксплуатации производственных помещений. Меры по предотвращению перекрестной контаминации должны быть соизмеримы с рисками. Для оценки и управления рисками следует использовать принципы управления рисками для качества. В зависимости от <b>уровня риска</b> могут потребоваться выделенные помещения и оборудование для производственных и (или) упаковочных операций, чтобы контролировать риск возможной перекрестной контаминации некоторыми ЛС.</p>	<p><b>Производственная зона</b></p> <p>52. (3.6) Для минимизации риска для здоровья людей вследствие перекрестной контаминации при производстве некоторых лекарственных препаратов, таких как сенсibiliзирующие вещества (например, пенициллины) или биологические лекарственные препараты (например, из живых микроорганизмов), необходимо предусмотреть специально предназначенные и обособленные помещения, оборудование и средства их обслуживания. <b>В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, определенных гормонов, цитотоксинов, высоко активных ЛС и продукции, не являющейся ЛС.</b></p>

Необходимо выделять производственные участки, если ЛС представляет собой риск:

- i) который не может контролироваться надлежащим образом организационными и (или) техническими мерами, или
- ii) научные данные токсикологической оценки не подтверждают возможность надлежащего контроля риска (например, высокосенсибилизирующие материалы с аллергенным потенциалом, такие как бета-лактамы), или
- iii) соответствующие пределы остаточных количеств, полученные путем токсикологической оценки, не могут быть удовлетворительно определены с помощью валидированного аналитического метода.

Дальнейшие указания приведены в главе 5 настоящих Правил и в приложениях N 2 - 6 к настоящим Правилам.

В исключительных случаях производство таких ЛС допускается в одних помещениях при разделении циклов производства по времени с соблюдением специальных мер предосторожности и проведением необходимой валидации.

**Глава 5**  
5.17  
.....  
Производство и (или) хранение таких технических ядов, как пестициды (кроме случаев, когда они используются для производства ЛС) и гербициды, недопустимо в помещениях, используемых для производства и (или) хранения ЛС.

**Производственная зона**  
53. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства ЛС.

3.23. Для хранения отклоненных, отозванных или возвращенных сырья, материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.

70. (3.23) Для хранения забракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, упаковочных материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.

**Вывод по главе 3:**

- ♦ В соответствии с Правилами ЕАЭС Выделение технологических линий и производственных помещений должно основываться на анализе рисков;
- ♦ Термин «забраковано» заменен на «отклонено»;
- ♦ В соответствии с двумя документами, запрещено не только производство пестицидов (кроме случаев, когда они используются для производства ЛС) и гербицидов, но и их хранение в помещениях, используемых для производ-

- ства и (или) хранения ЛС.
- ♦ п. 3.6 В Правилах ЕАЭС введено более четкое требование к организации помещений производства ЛС с использованием научного и риск-ориентированного подхода, а также с использованием данных по фармакологии и фармаконадзора.
- ♦ п. 3.23 В Правилах ЕАЭС произведена замена определения «забракованных» на «отклоненные», что подразумевает перемещение в изолированные зоны любых серий, в отношении которых есть сомнения в качестве.

**ГЛАВА 4. ДОКУМЕНТАЦИЯ**

ПРАВИЛА GMP ЕАЭС (РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕЭК №77)	ПРАВИЛА GMP РФ (ПРИКАЗ МИНПРОМТОРГА №916)
<p><b>Принцип</b> Должен быть внедрен соответствующий контроль для обеспечения точности, целостности, доступности и четкости документов. Регламентирующие документы должны быть доступны в письменном виде и не должны содержать ошибок. Понятие «в письменном виде» используется в значении «записанный или задокументированный на носителях информации, с которых данные могут быть получены в читаемой форме».</p>	<p><b>Принцип</b> Производитель осуществляет контроль для обеспечения точности, целостности, доступности и однозначности документов. Регламентирующие документы должны быть доступны, то есть записаны или зафиксированы иным способом на таких носителях информации, данные с которых могут быть получены в читаемой форме, и не должны содержать ошибок.</p>

нет	<p>96. Досье на серию представляет собой документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, в том числе выдачу разрешения на ее выпуск, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.</p> <p>119. Досье на серию содержит записи по производству серии, записи по упаковке серии и другие документы, подтверждающие производство серии в соответствии с настоящими Правилами, а также документы для реализации серии.</p> <p>121. Записи по производству серии продукции оформляются документально одновременно с выполнением соответствующей операции.</p>
<p><b>Типы регламентирующих документов (руководства и требования):</b> технические соглашения – соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг).</p>	<p><b>97. Регламентирующая документация включает в себя следующие виды документов:</b> договоры – соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг).</p>
<p>4.3. Регламентирующие документы должны быть утверждены и подписаны лицами, имеющими право подписи, с указанием даты. Содержание документов должно быть однозначным, документы должны иметь уникальную идентификацию. Должна быть определена дата введения в действие.</p>	<p>101. (4.3) Регламентирующие документы утверждаются и подписываются лицами, имеющими право подписи, с указанием даты. Содержание документов должно быть однозначным. Документы должны иметь уникальную идентификацию. Необходимо устанавливать срок действия документов.</p>
<p>4.4. Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки. Стиль изложения документов должен соответствовать их предполагаемому использованию. СОП, рабочие инструкции и методики должны быть написаны в форме, предполагающей обязательность их выполнения.</p>	<p>102. (4.4) Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки. Стиль изложения документов должен соответствовать их предполагаемому использованию.</p>
<p><b>Хранение документов</b> 4.11. Особые требования предъявляются к документации серии, которую следует хранить в течение 1 года после окончания срока годности этой серии или не менее 5 лет после выдачи разрешения на реализацию серии УЛ в зависимости от того, какой срок дольше. Для ЛП, предназначенных для клинических исследований, документацию серии следует хранить как минимум 5 лет после окончания или официального прекращения последних клинических исследований, в которых использовали эту серию. В требованиях законодательства государств-членов и права Союза к специфическим видам ЛП (например, высокотехнологичные ЛП для наиболее современных видов лечения) могут быть установлены более длительные периоды хранения определенных документов.</p>	<p><b>Хранение документов</b> 109. (4.11) Особые требования выдвигаются к документации на серию, которую следует хранить в течение одного года после окончания срока годности этой серии или не менее пяти лет после оценки соответствия серии УЛ (в зависимости от того, какой срок дольше). Для ЛП, предназначенных для клинических исследований, документацию на серию следует хранить не менее пяти лет после завершения или прекращения КИ, в которых использовали эту серию.</p>
<p>4.12. Для других видов документации срок хранения зависит от видов деятельности, которые эта документация сопровождает. Критическую документацию, включая исходные данные (например, касающиеся валидации или стабильности), подтверждающие информацию регистрационного досье, необходимо хранить на протяжении срока действия регистрационного удостоверения. Допустимо удалять определенную документацию (например, исходные данные, сопровождающие отчеты по валидации или стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных. Обоснование таких действий должно быть оформлено документально.</p>	<p>110. (4.12) Для других видов документации срок хранения зависит от видов деятельности, которую эта документация сопровождает. Критическую документацию, включая исходные данные (например, касающиеся валидации или стабильности), подтверждающие информацию регистрационного досье, необходимо хранить на протяжении срока действия регистрационного удостоверения. Допускается уничтожать определенную документацию (например, исходные данные, сопровождающие отчеты по валидации или стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных.</p>

При этом необходимо учитывать требования к хранению документации серии (например, в случае данных по валидации процесса сопровождающие исходные данные следует хранить по крайней мере такое же время, как и документацию на все серии, для которых разрешение на выпуск подтверждено данными этих валидационных исследований).  
**В следующих разделах приведены примеры необходимых документов. В системе управления качеством должны быть описаны все документы, необходимые для гарантии качества продукции и безопасности пациентов.**

**Спецификации на исходные и упаковочные материалы**  
 4.14. Спецификации на исходные материалы, **первичные или печатные** упаковочные материалы должны содержать следующую информацию (соответствующие ссылки на информацию, где применимо):  
 а) описание материалов, включающее в себя:  
 • наименование и внутренний код;  
 • ссылку на фармакопейную статью или на другую нормативную документацию или нормативный документ (**при их наличии**);  
 • наименование утвержденных поставщиков и, **если это возможно**, производителя исходных и упаковочных материалов;  
 • образец печатных материалов;  
 б) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;  
 в) качественные и количественные **показатели** с указанием **допустимых** пределов;  
 г) условия хранения и меры предосторожности;  
 д) срок годности **или максимальный срок хранения до повторного контроля**.

**Производственная рецептура и технологические инструкции**  
 На каждый производимый ЛП и каждый **размер** серии необходимо иметь **утвержденные письменные производственную рецептуру** и технологические инструкции.

**Спецификации на готовую продукцию**  
 4.16. Спецификации на готовую продукцию должны содержать следующие данные:  
 а) наименование лекарственного **препарата** и код (при необходимости);  
 б) состав или ссылка **на соответствующий документ**;  
 в) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;  
 г) инструкции по отбору проб и проведению испытаний **или ссылка на соответствующий документ**;  
 д) качественные и количественные **показатели** с указанием допустимых пределов;  
 е) условия хранения и особые меры предосторожности при использовании (при необходимости);  
 ж) срок годности.

Обоснование таких действий должно быть оформлено документально. При этом необходимо учитывать требования к хранению документации на серию, например, в случае данных по валидации процесса сопровождающие исходные данные следует хранить, по крайней мере, такое же время, как и документацию на все серии, для которых разрешение на выпуск подтверждено данными этих валидационных исследований.

**Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы**  
 112. (4.14) Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы должны содержать (или должны приводиться соответствующие ссылки, где применимо) следующее:  
 а) (а) описание **исходного сырья или упаковочных** материалов, включающее:  
 • наименование и внутренний код (при необходимости);  
 • ссылку на фармакопейную статью, нормативную документацию или нормативный документ;  
 • наименование утвержденных поставщиков и производителя исходного **сырья** или упаковочных материалов;  
 • образец печатных материалов;  
 б) (б) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;  
 в) (в) качественные и количественные **характеристики** с указанием **предельных** значений;  
 г) (г) условия хранения и меры предосторожности;  
 д) (д) срок годности.

**Промышленный регламент и технологические инструкции**  
 115. На каждое производимое ЛС и каждый **объем** серии необходимо иметь **промышленный регламент, утвержденный руководителем производителя ЛС**, и технологические инструкции.

**Спецификации на готовую продукцию**  
 114. (4.16) Спецификации на готовую продукцию должны содержать следующие данные:  
 а) (а) наименование лекарственного **средства** и код (при необходимости);  
 б) (б) состав **лекарственного средства** или ссылку на соответствующую **фармакопейную статью, нормативную документацию или нормативный документ**;  
 в) (в) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;  
 г) (г) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;  
 д) (д) качественные и количественные **характеристики** с указанием допустимых предельных значений;  
 е) (е) условия хранения и меры предосторожности при использовании (где применимо);  
 ж) (ж) срок годности.

4.17. **Производственная рецептура** должна включать в себя:  
 а) **наименование лекарственного препарата со ссылкой на код в соответствии со спецификацией**;  
 б) **описание лекарственной формы, дозировки препарата и размера серии**;  
 в) **перечень всех исходных материалов, которые будут использоваться, с указанием количества каждого**. Также должны быть указаны все вещества, которые могут исчезнуть в ходе технологического процесса;  
 г) **ожидаемый выход готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующих промежуточных продуктов, где это возможно**.

4.18. Технологические инструкции должны содержать:  
 а) данные о месте осуществления процесса и об основном оборудовании, которое должно при этом использоваться;  
 б) методы или ссылки на методы, которые должны использоваться для подготовки **критического** оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);  
 в) инструкции по проверке того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущей продукции, ненужных для запланированного процесса документов и материалов, а также по проверке чистоты оборудования и его готовности к следующему процессу;  
 г) подробные **постадийные технологические инструкции** (например, проверка материалов, предварительная обработка, порядок загрузки сырья, критические параметры процесса (время, температура и т.п.));

**Записи по производству серии**  
 4.20. На каждую произведенную серию следует сохранять записи по производству серии. Они должны основываться на соответствующих **частях утвержденных документов (производственной рецептуры и технологических инструкций)** и содержать следующую информацию:  
 .....  
 г) сведения об особых проблемах с **подписанным разрешением на любое отклонение** от технологических инструкций;  
 .....

4.29. Должны быть в наличии письменно изложенные **политики**, принципы, процедуры, планы, **протоколы**, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении:  
 • валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;  
 • монтажа и калибровки оборудования;  
 • переноса технологий;  
 • технического обслуживания, очистки и дезинфекции;  
 • персонала, включая списки лиц с образцами подписей, обучение настоящим Правилам и техническим вопросам, переодеванию и гигиеническим требованиям, а также проверку эффективности обучения;

116. (4.17) **Промышленный регламент** включает в себя **перечень используемых фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ с указанием количества каждого из них, данные об используемом оборудовании, описание технологического процесса и методов контроля на всех этапах производства ЛС**. Общие требования к структуре и иные требования к содержанию промышленных регламентов установлены соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации.

117. (4.18) Технологические инструкции включают в себя:  
 а) (а) данные о месте осуществления процесса и об основном оборудовании, которое должно при этом использоваться;  
 б) (б) методы или ссылки на методы, которые используются для подготовки **производственного** оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);  
 в) (в) инструкции по проверке того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущей продукции, ненужных для запланированного процесса документов и материалов, а также по проверке чистоты оборудования и его готовности к следующему процессу;  
 г) (г) подробное **описание каждого действия** (например, проверки материалов, предварительной обработки, порядка загрузки сырья, критических параметров процесса (время, температура);  
 .....

**Записи по производству серии**  
 120. (4.20) На каждую произведенную серию должны сохраняться записи по производству серии, которые основываются на **промышленных регламентах** и технологических инструкциях и содержат следующую информацию:  
 .....  
 з) (з) **описание отклонений от промышленного регламента и технологических инструкций, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты**;  
 .....

132. (4.29) Необходимо иметь письменно изложенные принципы, процедуры, планы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении:  
 • валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;  
 • монтажа и калибровки оборудования;  
 • переноса технологий;  
 • технического обслуживания, очистки и дезинфекции;  
 • персонала, включая идентификацию подписей, обучение настоящим Правилам и техническим вопросам, переодевание и гигиенические требования, а также проверку эффективности обучения;

- мониторинга производственной среды;
- мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредителей;
- претензий;
- отзывов продукции;
- возвратов продукции;
- контроля изменений;
- расследования отклонений и несоответствий;
- внутреннего аудита качества (соответствия требованиям Правил);
- обобщения записей (например, обзор качества продукции);
- аудита поставщиков.

- мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредителей;
- претензий;
- отзывов продукции;
- возвратов продукции;
- контроля изменений;
- расследования отклонений и несоответствий;
- внутреннего аудита качества и (или) соответствия требованиям Правил;
- обобщения записей (например, обзор качества продукции);
- оценки, проведенной в том числе в месте осуществления деятельности поставщика (далее – оценка поставщика).

**ВЫВОД ПО ГЛАВЕ 4:**

- В 77 Решении отсутствуют пункты уточняющие информацию по досье на серию (пп. 9б; 119; 121 Приказа 916);
- Соглашения по качеству в 916 Приказе названы договорами, а в Правилах ЕАЭС техническими соглашениями;
- В соответствии с Правилами ЕАЭС СОП, рабочие инструкции и методики должны быть написаны в форме, предполагающей обязательность их выполнения;
- Государствами-членами Союза могут быть установлены более длительные периоды хранения определенных документов;
- В 77 Решении прописано, что в системе управления качеством должны быть описаны все документы, необходимые для гарантии качества продукции и безопасности пациентов;
- В Правилах ЕАЭС термин промышленный регламент заменен на Производственная рецептура, и, соответственно отсутствует уточнение, что промышленный регламент, утверждает руководитель производителя ЛС;
- В 77 Решении отсутствует ссылка на требования к содержанию промышленных регламентов установленных нормативными актами РФ;
- Технологические инструкции должны содержать методы, которые используются для подготовки критического

- оборудования, а не всего производственного как написано в 916 Приказе;
- Прописана необходимость определить дату введения в действие регламентирующих документов;
- В 77 Решении отсутствует уточнение, что отклонения утверждаются только уполномоченным лицом;
- В перечень документации ФСК прописана документация по мониторингу производственной среды.
- В Приказе 916 термин «четкость» приведен как «однозначность», что дает другое прочтение, так как «четкость» подразумевает конкретно прописанные задачи, «однозначность» наряду с «четкостью» еще и не допускающее отклонение – распознавание и выявление отклонений.
- Правила ЕАЭС требуют наличие «даты введения» в действие документов, тогда как в Приказе 916 обязателен «срок действия документов».
- В Правилах ЕАЭС выделена необходимость наличия спецификаций на первичные и печатные упаковочные материалы, а также понятие «максимальный срок хранения до повторного контроля».
- В Правилах ЕАЭС сделан акцент на наличие постадийных технологических инструкций.
- Также в Правилах ЕАЭС установлено требование наличия политик и протоколов в дополнение к принципам, процедурам, планам и отчетам.

**ГЛАВА 5. ПРОИЗВОДСТВО**

ПРАВИЛА GMP ЕАЭС (РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕЭК №77)	ПРАВИЛА GMP РФ (ПРИКАЗ МИНПРОМТОРГА №916)
5.17 Производство продукции нелекарственного назначения не должно осуществляться в помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства ЛС, но, если это обосновано, может быть разрешено, в случае, если приняты меры по предотвращению перекрестной контаминации ЛС в соответствии с мерами, указанными ниже и в главе 3 настоящих Правил.	152 (5.17) В помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства ЛС, не допускается производство продукции, не являющейся ЛС. <i>Нижняя часть текста внесена в главу 3.</i>

Производство и (или) хранение таких технических ядов, как пестициды (кроме случаев, когда они используются для производства ЛС) и гербициды, недопустимо в помещениях, используемых для производства и (или) хранения ЛС.

5.18 Должна быть предотвращена контаминация исходных материалов или продукции другими исходными материалами или продукцией. Такой риск случайной перекрестной контаминации, возникающий в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей, генетического материала или организмов от активных веществ, других исходных материалов и продуктов в процессе обработки, от остатков на оборудовании и с одежды операторов, должен быть оценен. Степень риска зависит от природы контаминирующего материала и контаминируемой продукции. Наиболее опасной является контаминация ЛС, предназначенных для инъекций, а также принимаемых в течение длительного времени.  
Тем не менее контаминация любой продукции представляет риск для безопасности пациентов в зависимости от характера и степени контаминации.

153. (5.18) Должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим исходным сырьем или продукцией. Риск случайной перекрестной контаминации возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей или микроорганизмов, в результате обработки исходного сырья и продукции, вследствие наличия остатков на оборудовании и на одежде персонала. Степень риска зависит от типа контаминанта и контаминируемой продукции. К наиболее опасным контаминантам относятся вещества с высокой сенсибилизирующей активностью, биологические ЛП, содержащие живые микроорганизмы, определенные гормоны, цитотоксические ЛП и другие высоко активные вещества. Наиболее опасной является контаминация ЛП, предназначенных для инъекций, а также ЛП, принимаемых в больших дозах и (или) длительное время.

5.19. Перекрестную контаминацию необходимо предотвращать, прежде всего за счет надлежащего проектирования помещений и оборудования, как указано в главе 3 настоящих Правил. Это должно быть подкреплено соответствующим дизайном процесса и внедрением любых соответствующих технических или организационных мер, в том числе эффективных и воспроизводимых процессов очистки для контроля риска перекрестной контаминации.

нет

5.20. Для оценки и контроля риска перекрестной контаминации производимой продукции должен быть использован процесс управления рисками для качества, включая оценку активности и токсикологическую оценку. Также следует принять во внимание такие факторы, как дизайн (проект) и использование помещений и оборудования, потоки персонала и материалов, м/б контроль, физико-химические характеристики активных веществ, параметры процесса, возможности процессов очистки и аналитические возможности в отношении соответствующих пределов, установленных исходя из оценки производимой продукции. Результат процесса управления рисками для качества должен являться основанием для определения необходимости и уровня, до которого помещения и оборудование должны быть выделены для конкретного ЛС или группы ЛС. Уровень выделения может варьироваться от специально выделенных частей, контактирующих с продуктом, до выделения всего производства. Может быть приемлема локализация производственной деятельности в выделенных автономных производственных зонах на многоцелевом участке, где это оправданно.

нет

5.21. Результаты процесса управления рисками для качества должны стать основой для определения уровня технических и организационных мер, необходимых для контроля рисков перекрестной контаминации. Эти меры могут включать, не ограничиваясь этим, следующее.  
Технические меры:  
i) выделенные производства (помещения и оборудование);

(5.19) Для предотвращения перекрестной контаминации должны быть предусмотрены соответствующие технические и (или) организационные меры, в том числе:  
а) (а) производство в выделенных зонах (обязательное для таких продуктов, как пенициллины, живые вакцины, ЛП, содержащие живые микроорганизмы, и некоторые другие биологические ЛП) или производство

ii) автономные производственные площадки, имеющие отдельное технологическое оборудование и HVAC. Также может быть желательным изолировать определенные вспомогательные системы от других зон;

iii) дизайн производственного процесса, помещений и оборудования, позволяющий свести к минимуму возможность перекрестной контаминации в процессе обработки, эксплуатации ТО и очистки;

iv) использование «закрытых систем» для обработки и передачи материала (продукта) между оборудованием;

v) использование систем с физическим барьером, в том числе изоляторов;

vi) контролируемое удаление пыли вблизи источника загрязнения, (через локальные вытяжные устройства);

vii) выделение технологического оборудования, частей, контактирующих с продуктом, или частей, которые труднее всего очищать (фильтры), инструментов для обслуживания;

viii) использование одноразовых технологий;

ix) оборудования, спроектированного с учетом облегчения очистки;

x) надлежащее использование воздушных шлюзов и каскада давлений для локализации потенциального содержащегося в воздухе контаминанта в пределах определенной зоны;

xi) сведение к минимуму риска загрязнения, вызванного рециркуляцией или повторным использованием неочищенного или недостаточно очищенного воздуха;

xii) использование систем автоматической очистки на месте с валидированной результативностью;

xiii) разделение зон мойки оборудования, сушки и хранения для общих зон очистки.

**5.21. Организационные меры:**

i) выделение всего производства или автономных производственных площадей на основе кампаний (выделение с разделением во времени) с последующей очисткой с валидированной результативностью;

ii) хранение специальной защитной одежды внутри зон, где обрабатываются продукты с высоким риском перекрестной контаминации;

iii) верификация очистки после выпуска каждого продукта в целях поддержания эффективности подхода управления риском для качества в отношении продукции высокого риска;

iv) верификация очистки поверхностей, не контактирующих с продукцией, и мониторинг воздуха в производственной зоне и (или) прилегающих зонах в зависимости от риска контаминации для подтверждения эффективности мер против контаминации взвешенными частицами или путем механического переноса;

v) специальные меры по обращению с отходами, загрязненными промывными водами и загрязненной одеждой;

vi) регистрация случаев проливания и рассыпания, инцидентов или отклонений от процедур;

vii) разработка процессов очистки для помещений и оборудования таким образом, чтобы процессы очистки сами по себе не представляли риска перекрестной контаминации;

viii) разработка форм для записей в процессе очистки для обеспечения выполнения очистки в соответствии с утвержденными процедурами и использование этикеток статуса очистки оборудования и производственных зон;

ix) использование общих зон очистки при совместимости процессов;

по принципу производственных циклов (кампаний с разделением во времени) с последующей соответствующей очисткой;

б) (b) обеспечение воздушными шлюзами и вытяжными устройствами;

в) (c) сведение к минимуму риска контаминации, вызываемого рециркуляцией или повторным поступлением необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

г) (d) хранение защитной одежды внутри помещений, в которых обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;

д) (e) применение методов очистки и деконтаминации с известной эффективностью, так как неэффективно очищенное оборудование обычно является источником перекрестной контаминации;

е) (f) использование «закрытых систем» производства;

ж) (g) контроль наличия остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования.

нет

x) надзор за поведением персонала для обеспечения эффективного обучения и соответствующих мероприятий процедурного контроля.

5.27. В рамках ФСК должны быть задокументированы выбор, квалификация, утверждение и поддержание статуса поставщиков исходных материалов наряду с закупками и приемкой. Уровень контроля должен быть пропорционален рискам, связанным с конкретными материалами, с учетом источника их происхождения, производственного процесса, сложности цепи поставки и конечного назначения материала в ЛС. Для каждого утвержденного поставщика или материала должны быть в наличии подтверждающие свидетельства. Персоналу, вовлеченному в эту деятельность, необходимо иметь актуальные знания о поставщиках, цепях поставок и связанных с ними рисках. По возможности исходные материалы следует приобретать непосредственно у их производителя.

5.28. Требования к качеству исходных материалов, установленные производителем ЛС, должны быть согласованы с поставщиками. Соответствующие аспекты производства, испытаний и контроля, в том числе требования к обработке, маркировке, упаковке и реализации, процедуры по рассмотрению претензий, отзыву и изъятию, должны быть зафиксированы в официальных соглашениях по качеству или в спецификациях.

5.29. Для утверждения и поддержания статуса поставщиков АФС и ВВ требуется:

**Для активных фармацевтических субстанций:**

☛ должна быть установлена прослеживаемая цепь поставки. Связанные с цепью поставки риски (от исходных материалов для АФС до ГЛС) должны подвергаться формальной оценке и периодической проверке. Должны существовать соответствующие меры по снижению степени риска в отношении качества АФС;

☛ должны быть в наличии и сохраняться записи о прослеживаемости каждой цепи поставки; должны быть проведены аудиты производителей и дистрибьюторов АФС, в целях подтверждения соответствия требованиям GMP и GDP. Держатель лицензии на производство ЛП обязан проверять соблюдение таких требований самостоятельно либо через лицо, действующее от его имени по контракту;

☛ для обеспечения оценки соблюдения Правил аудиты должны иметь соответствующую продолжительность и область аудита. Следует уделить внимание источникам потенциальной перекрестной контаминации от других материалов, используемых на производственной площадке. Отчет должен полностью отражать всю информацию, включая любые обнаруженные в результате аудита недостатки. Должны быть осуществлены все необходимые CAPA;

☛ последующие аудиты должны проводиться с установленной на основе анализа рисков периодичностью для обеспечения соблюдения стандартов и дальнейшего использования утвержденной цепи поставки.

**Для вспомогательных веществ:**

☛ ВВ и поставщики ВВ должны контролироваться на основе результатов формализованной системы оценки рисков для качества.

160. (5.25) Закупка исходного сырья является важной операцией, в которую должен быть вовлечен персонал, располагающий подробными и полными сведениями о поставщиках.

161. (5.26) Исходное сырье должно закупаться только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и при наличии возможности непосредственно у производителей исходного сырья, которые будут являться поставщиками исходного сырья. Рекомендуется, чтобы спецификации, установленные производителем ЛС на исходное сырье, были согласованы с поставщиками. Все аспекты производства и контроля исходного сырья в отношении требований к обращению, маркировке, упаковке, процедурам отбраковки, а также рассмотрению претензий должны быть согласованы между производителем ЛС и поставщиком.

нет



<p>5.30. В каждой поставке <b>исходных материалов</b> тара должна быть проверена на целостность упаковки, в том числе целостность пломб, а также на соответствие сведений, указанных в накладной, этикеткам поставщика и утвержденной производителем и поставщиком информации, <b>одобренной производителем ЛП</b>. Приемочные проверки должны быть задокументированы.</p>	<p>162. (5.27) В каждой поставке должны проверяться целостность упаковки и пломб, соответствие указанных в накладной сведений этикеткам поставщика.</p>
<p>5.32. Находящиеся в складской зоне исходные материалы должны быть соответствующим образом маркированы согласно подпункту 5.13 части I настоящих Правил. Этикетки должны содержать следующую информацию:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• присвоенное наименование продукции и при необходимости внутризаводской код;</li> <li>• номер серии, присвоенный при <b>получении</b>;</li> <li>• статус содержимого, где применимо (например, в карантине, на испытании, разрешено, <b>отклонено</b>);</li> <li>• срок годности или дата, после которой требуется повторный контроль, где применимо.</li> </ul> <p>Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то указанная информация не обязательно должна содержаться на этикетке <b>в читаемой форме</b>.</p>	<p>164. (5.29) Находящееся в складской зоне исходное сырье должно быть соответствующим образом маркировано (пункт 148 настоящих Правил). Этикетки должны содержать в том числе следующую информацию:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• наименование продукции и при необходимости внутризаводской код;</li> <li>• номер серии <b>производителя и (или) номер серии, присвоенный при приемке</b>;</li> <li>• где применимо, статус содержимого (например, «в карантине», «на испытании», «разрешено», <b>«забраковано»</b>);</li> <li>• срок годности или, где применимо, дату, после которой требуется проведение повторного контроля.</li> </ul> <p>Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, <b>то указывать всю эту информацию на этикетке не обязательно</b>.</p>
<p>5.33. Должны быть определены соответствующие процедуры или меры, гарантирующие подлинность содержимого каждой <b>единицы тары</b> исходных материалов. Тара, из которой были отобраны пробы, должна быть промаркирована согласно подпункту 6.13 части I настоящих Правил.</p>	<p>165. (5.30) Производитель должен утвердить процедуры или меры, гарантирующие подлинность содержимого каждого <b>контейнера</b> исходного сырья. <b>Контейнеры</b>, из которых были отобраны пробы, должны быть промаркированы (пункт 216 настоящих Правил).</p>
<p>5.35. Производители готовой продукции несут ответственность за все испытания исходных материалов, которые указаны в регистрационном досье &lt;1&gt;. Производители готовой продукции могут использовать частично или полностью результаты испытаний утвержденного производителя исходных материалов, но должны как минимум выполнить испытание на <b>подлинность каждой серии</b> согласно приложению N 8 &lt;2&gt;.</p> <p>&lt;1&gt; Аналогичный подход следует применять к упаковочным материалам, как указано в пункте 5.42 настоящих Правил.</p> <p>&lt;2&gt; Испытания исходного сырья на подлинность должны быть выполнены в соответствии с методами и спецификациями соответствующего регистрационного досье.</p>	<p>нет</p>
<p>5.36. <b>Обоснование</b> передачи испытаний для исполнения сторонней организацией должно быть оформлено документально. Должны быть соблюдены следующие требования:</p> <p>i) следует уделить особое внимание контролю за распределением (транспортированием, оптовой реализацией, хранением и поставкой) исходных материалов в целях поддержания характеристик качества исходных материалов и обеспечения того, чтобы результаты испытаний были по-прежнему применимы к поставленным материалам;</p> <p>ii) Производитель ЛП должен проводить аудиты площадки (площадок), осуществляющих испытания исходных материалов (в том числе и отбор проб), как самостоятельно, так и через третьих лиц с периодичностью, определенной с учетом рисков. Это необходимо для гарантии соответствия требованиям GMP, СП и методам испытаний, описанным в рег. досье;</p>	<p>нет</p>

<p>iii) сертификат анализа, представленный производителем (поставщиком) исходных материалов, должен быть подписан назначенным лицом с соответствующей квалификацией и опытом. Подпись гарантирует, что каждая серия была проверена на соответствие <b>согласованным</b> спецификациям исходных материалов, если такое свидетельство не представляется отдельно;</p> <p>iv) Производитель ЛП должен иметь соответствующий опыт работы с производителем исходных материалов (в том числе через дистрибьютора), включающий оценку ранее полученных от него серий исходных материалов и историю их соответствия, для принятия решения о сокращении объема собственных (внутренних) испытаний. Следует учитывать любые существенные изменения в процессах производства или испытаний;</p> <p>v) производитель ЛП должен также осуществлять (самостоятельно или с использованием отдельной утвержденной контрактной лаборатории) полный контроль с периодичностью, определенной с учетом рисков, и сравнивать результаты с сертификатом анализа поставщика или производителя исходных материалов с целью проверки надежности последнего. Если в ходе испытаний выявятся расхождения, то должно быть проведено расследование и приняты соответствующие меры. Сертификаты анализа поставщика или производителя исходных материалов не принимаются до тех пор, пока эти меры не будут завершены.</p>	<p>нет</p>
<p><b>Нехватка продукции в связи с производственными затруднениями</b></p> <p>5.71. Производитель должен сообщать держателю РУ о любых затруднениях в производственных операциях, которые могут привести к необычному ограничению поставки. Такое сообщение должно осуществляться своевременно для упрощения процедуры уведомления об ограничениях поставки со стороны держателя РУ, направляемого в адрес уполномоченных органов соответствующих государств-членов.</p>	<p>нет</p>

**Вывод по главе 5:**

- В соответствии с Правилами ЕАЭС, риск контаминации должен быть оценен;
- Анализ рисков должен являться основанием для выделения производственных линий, определения классов чистоты помещений;
- В Правилах ЕАЭС установлено, что теоретически возможно обоснование производства продукции нелекарственного назначения в помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства ЛС, при соблюдении определенных требований;
- Так же добавлен пункт, где перечислены основные методы предотвращения перекрестной контаминации (проектирование помещений и оборудования, дизайн процесса, внедрение технических или организационных мер, в том числе процессов очистки);
- Результаты процесса управления рисками должны

стать основой для определения уровня технических и организационных мер, необходимых для контроля рисков перекрестной контаминации;

- Важно, что в Правилах ЕАЭС определено, что наряду с рискориентированным подходом, необходимо проводить верификацию очистки после выпуска каждого продукта, поверхностей, не контактирующих с продуктом, а также мониторинг воздуха, как в производственных, так и прилегающих помещениях;
- Необходимо подтверждение не только эффективности очистки, но и что сама очистка не представляет риска перекрестной контаминации.
- Также Правила ЕАЭС вводят требования контроля за персоналом, и то, как эти наблюдения используются для эффективного обучения и мероприятий контроля;
- В Правилах ЕАЭС более детально прописаны отдельно технические и организационные меры, необходимые для контроля рисков перекрестной контаминации;

ГЛАВА 6. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

- ◆ Требования к качеству исходных материалов, установленные производителем ЛС, должны быть согласованы с поставщиками;
- ◆ В Правилах ЕАЭС введен термин 'цепь поставок', а также сохранение записей по ним;
- ◆ Уровень контроля поставщиков должен базироваться на анализе рисков;
- ◆ Определены требования к процессу утверждения поставщиков АФС и ВВ;
- ◆ Введены требования по проведению аудита как производителей, так и дистрибьюторов АФС, и кроме того, необходимо обратить внимание на их продолжительность и область аудита, и периодичность аудита должна быть основана на анализе рисков;
- ◆ Испытания исходного сырья на подлинность должны быть выполнены в соответствии с методами и СП реги-

- страционного досье;
- ◆ Обоснование передачи испытаний исходного сырья для исполнения сторонней организацией должно быть оформлено документально;
- ◆ Необходим контроль поддержания характеристик качества исходных материалов при поставке/ хранении образцов на аутсорсинг;
- ◆ Описаны условия сокращения объема собственных (внутренних) испытаний исходного сырья;
- ◆ Введено требование проведения расследования при любых расхождениях полученных результатов с сертификатом производителя, и применение мер к исходному сырью, пока расследование не будет завершено.
- ◆ Производитель исходного сырья должен сообщать держателю РУ о затруднениях, которые могут привести к ограничению поставки.



ПРАВИЛА GMP ЕАЭС (РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕЭК №77)	ПРАВИЛА GMP РФ (ПРИКАЗ МИНПРОМТОРГА №916)
<p>6.2. Основные обязанности руководителя ОКК изложены в главе 2 части I настоящих Правил. Руководитель ОКК может иметь также и иные обязанности, такие как разработка, валидация и <b>обеспечение</b> выполнения всех процедур по контролю качества, <b>наблюдение</b> за контрольными и (или) <b>архивными</b> образцами материалов и продукции, обеспечение правильной маркировки упаковок с материалами и продукцией, <b>мониторинг</b> стабильности продукции, участие в расследовании претензий в отношении качества продукции и др. <b>Проведение всех операций и их результаты требуют</b> документального оформления.</p>	<p>204. (6.2) Основные обязанности руководителя ОКК изложены в пунктах 24-45 настоящих Правил. На ОКК могут быть возложены иные обязанности, в том числе разработка, валидация и внедрение всех процедур по контролю качества, <b>хранение</b> контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и продукции, обеспечение правильной маркировки упаковок с исходным сырьем и продукцией, <b>наблюдение</b> за стабильностью продукции, участие в расследовании претензий в отношении качества продукции. <b>Указанные обязанности должны выполняться в соответствии с утвержденными процедурами и при необходимости оформляться документально.</b></p>
<p>6.4. Персонал ОКК должен иметь доступ в производственные зоны для осуществления отбора проб и <b>при необходимости проведения расследования.</b></p>	<p>206. (6.4) Персонал подразделения контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и <b>проведения необходимых исследований.</b></p>
<p>6.5. Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны отвечать общим и <b>специфическим</b> требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества, указанным в главе 3 части I настоящих Правил. <b>Для предотвращения возможности случайной перекрестной контаминации лабораторное оборудование не должно перемещаться между зонами с высокой степенью риска на рутинной основе. В частности, микробиологическая лаборатория должна быть организована таким образом, чтобы свести к минимуму риск перекрестного загрязнения.</b></p>	<p>207. (6.5) Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны соответствовать общим и <b>специальным</b> требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества, установленным пунктами 46-91 настоящих Правил.</p>
<p>6.7. Документация лабораторий должна соответствовать требованиям, указанным в главе 4 части I настоящих Правил. Основная часть этой документации относится к контролю качества. В ОКК должна быть доступна следующая документация:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) спецификации;</li> <li>ii) процедуры, описывающие отбор проб, <b>проведение испытаний, записи</b> (в том числе аналитические рабочие листы и (или) лабораторные журналы), <b>регистрацию и проверку;</b></li> <li>iii) процедуры и <b>записи</b> калибровки и квалификации измерительных приборов и ТО оборудования;</li> <li>iv) <b>порядок расследования результатов, имеющих отклонения от спецификации и выходящих за пределы тенденций (трендов);</b></li> <li>v) аналитические отчеты (или) <b>сертификаты анализа</b> или другие документы, подтверждающие качество;</li> <li>vi) данные мониторинга производственной среды (<b>воздух, вода, другие технологические среды</b>), где они требуются;</li> <li>vii) записи по валидации методик испытаний, где применимо.</li> </ul>	<p>209. (6.7) Документация контрольных лабораторий должна соответствовать требованиям, изложенным в пунктах 92-134 настоящих Правил. Важная часть этой документации относится к контролю качества.</p> <p>210. В ОКК должна быть легко доступна следующая документация:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ спецификации;</li> <li>◆ процедуры отбора проб;</li> <li>◆ методики и документы по проведенным испытаниям (в том числе аналитические операционные листы и (или) лабораторные журналы);</li> <li>◆ аналитические отчеты и (или) документы, подтверждающие качество;</li> <li>◆ результаты мониторинга производственной среды, где требуется;</li> <li>◆ протоколы валидации методик испытаний, где применимо;</li> <li>◆ <b>процедуры и протоколы</b> калибровки приборов и технического обслуживания оборудования.</li> </ul>

<p>6.8. Любую документацию по контролю качества, <b>связанную с досье на серию ЛС</b>, следует хранить в соответствии с требованиями к сохранению документации серии, предусмотренными главой 4 части I настоящих Правил (Документация).</p>	<p>211. (6.8) Любая документация по контролю качества, <b>относящаяся к записям по производству серий продукции, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности серии и в течение не менее пяти лет после оценки соответствия серии УЛ в установленном порядке</b> (подпункт «в» пункта 28 настоящих Правил: <i>в) (с) УЛ должно документально подтвердить, что процесс производства осуществлен в соответствии с настоящими Правилами, а также удостоверить перед выдачей каждого разрешения на выпуск, что каждая серия продукции произведена и (или) испытана в соответствии с требованиями регистрационного досье</i>).</p>	<p>v. даты проведения испытаний; vi. фамилии лиц, выполнивших испытания; vii. фамилии лиц, проверивших проведение испытаний и расчетов (где применимо); viii. четкое заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции (или решение о другом статусе), дата и подпись ответственного лица. <b>ix. Ссылка на использованное оборудование.</b></p>	<p>г) (d) результаты испытаний, в том числе наблюдения, вычисления, и ссылки на все документы, содержащие результаты проведенных анализов; д) (e) даты проведения испытаний; е) (f) фамилии и <b>инициалы лиц</b>, проводивших испытание; ж) (g) фамилии и <b>инициалы лиц</b>, проверивших проведение испытаний и результаты вычислений, где применимо; з) (h) однозначное заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другое решение о статусе продукции), дата и подпись ответственного лица.</p>
<p>6.9. Для некоторых видов данных (результатов испытаний, выходов, контроля производственной среды и др.) <b>записи должны вестись</b> способом, позволяющим проводить оценку существующих тенденций (трендов). <b>Любые данные с отклонениями от требований спецификации, выходящие за пределы тенденций (трендов), должны быть рассмотрены и направлены для проведения расследований.</b></p>	<p>212. (6.9) Для некоторых видов данных (например, результатов аналитических испытаний, выхода готовой продукции, параметров производственной среды) <b>рекомендуется хранить</b> записи в виде, позволяющем оценивать тенденции изменения параметров.</p>	<p>6.19. Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной посуды, титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их следует готовить и <b>контролировать</b> в соответствии с документированными процедурами. <b>Уровень контроля должен быть соразмерен с их назначением и доступными данными о стабильности.</b></p>	<p>222. (6.19) Особое внимание необходимо уделять качеству лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их приготовление и подготовка должны соответствовать требованиям утвержденных инструкций.</p>
<p>6.12. <b>Переданные для испытаний образцы</b> должны быть репрезентативны для серии материала или продукции, из которой они отобраны. Могут быть также отобраны другие пробы <b>для контроля</b> наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания). <b>Используемый план отбора проб должен быть надлежащим образом обоснован и базироваться на принципах управления рисками.</b></p>	<p>215. (6.12) <b>Отобранные контрольные образцы</b> должны представлять собой представительную выборку серии <b>исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции</b>. Могут быть также отобраны <b>дополнительные образцы для мониторинга</b> наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания).</p>	<p>6.20. Стандартные образцы должны быть признаны пригодными для использования по назначению. Их квалификация и сертификация в качестве таковых должны быть однозначно установлена и документирована. В качестве первичных СО предпочтительно использование фармакопейных СО из официально признанных источников (при их наличии), если иное не обосновано в полной мере (использование вторичных СО разрешено, если была продемонстрирована и документирована их прослеживаемость до первичных СО). Эти фармакопейные образцы должны использоваться в целях, описанных в соответствующих фармакопейных статьях (монографиях), если иное не разрешено уполномоченным органом государства-члена.</p>	<p>нет</p>
<p>6.13. <b>Контейнеры с образцами</b> должны иметь этикетку с указанием их содержимого (номер серии), дату отбора проб, а также обозначение <b>тарных мест</b>, из которых были отобраны образцы. <b>Работа с ними должна вестись таким образом, чтобы свести к минимуму риск перепутывания и защитить образцы от неблагоприятных условий хранения.</b></p>	<p>216. (6.13) На этикетке тары с отобранными образцами должны быть указаны ее содержимое, номер серии, дата отбора проб, а также обозначение <b>упаковки</b>, из которой эти пробы были отобраны.</p>	<p>6.21. Лабораторные реактивы, <b>растворы, стандартные образцы и питательные среды</b>, должны быть маркированы с указанием даты приготовления и, где применимо, вскрытия, и подписи исполнителя. На этикетках должны быть указаны сроки годности реактивов и питательных сред, а также <b>особые условия их хранения</b>. Для титрованных растворов необходимо также указывать дату последнего установления титра и соответствующий последний действующий коэффициент поправки.</p>	<p>223. (6.20) Лабораторные растворы реактивов должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На этикетке должен быть указан срок годности <b>нестабильных</b> реактивов и питательных сред и <b>специфические условия их хранения</b>. Для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент.</p>
<p>218. (6.15) Методики контроля качества должны быть валидированы. Все испытания, приведенные в регистрационном досье, должны быть проведены в соответствии с утвержденными методиками.</p>	<p>6.15. Методики испытаний должны быть валидированы. <b>Лаборатория, которая использует методику испытаний, и которая не выполняла ее первоначальную валидацию, должна верифицировать пригодность методики испытаний</b>. Все операции по проведению испытаний, описанных в соответствующих документах регистрационного досье, следует проводить в соответствии с утвержденными методиками.</p>	<p>6.23. Питательные среды должны быть приготовлены в соответствии с требованиями производителя среды, если иное научно не обосновано. Пригодность всех питательных сред должна проверяться перед их использованием.</p>	<p>нет</p>
<p>6.17. Проведённые испытания должны быть задокументированы. Записи должны включать в себя, по меньшей мере, следующие данные: i. наименование исходных материалов или продукции и, где применимо, лекарственной формы; ii. номер серии и, где применимо, наименование производителя и/или поставщика; iii. ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний; iv. результаты испытания, включая наблюдения и расчеты, и ссылки на все сертификаты анализа;</p>	<p>(6.17) Проводимые испытания должны регистрироваться с указанием в документах, в том числе следующих данных: а) (a) наименование исходного <b>сырья, упаковочных материалов</b> или продукции и при необходимости лекарственной формы; б) (b) номер серии, <b>присвоенный при приемке</b>, и, где применимо, <b>номер серии производителя</b>, а также наименование производителя и (или) поставщика; в) (c) ссылка на соответствующие спецификации и процедуры испытаний;</p>	<p>6.24. <b>Использованные микробиологические среды и штаммы</b> должны быть подвергнуты деконтаминации в соответствии со стандартной процедурой и утилизированы таким образом, чтобы предотвратить перекрестную контаминацию и сохранение остатков. Сроки хранения используемых микробиологических сред должны быть установлены, документированы и научно обоснованы.</p>	<p>нет</p>

<p>6.25. Животных, используемых для контроля компонентов, материалов или продукции, <b>следует помещать в карантин перед работой с ними.</b> Животных требуется содержать и контролировать таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для <b>запланированного использования.</b> Животные должны быть идентифицированы. Необходимо вести соответствующие записи, отражающие историю их использования.</p>	<p>225. (6.22) Животные, используемые для контроля компонентов, исходного сырья или продукции, должны <b>при необходимости</b> помещаться в карантин перед началом работы с ними. Уход за животными и их контроль должны быть организованы таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для использования по назначению. Животные должны быть маркированы, а <b>данные о предшествующей работе с ними должны быть оформлены документально.</b></p>
<p><b>Трансфер (передача) методик испытаний</b> 6.37. До трансфера (передачи) методики испытаний передающая сторона должна убедиться в том, что методика(и) испытания соответствуют описанной в регистрационном досье. Необходимо провести проверку первоначальной валидации методики испытаний для гарантии соответствия действующим рекомендациям. До начала процесса технического трансфера необходимо провести и документально оформить анализ расхождений, что требуется для определения необходимости проведения каких-либо дополнительных валидационных работ.</p>	<p>нет</p>
<p>6.38. Трансфер (передача) методик испытаний от одной лаборатории (передающей лаборатории) в другую лабораторию (принимающая лаборатория) должен быть описан в подробном протоколе.</p>	<p>нет</p>
<p>6.39. Протокол трансфера (передачи) методик испытаний должен включать следующее: i) идентификация испытаний, которые должны быть выполнены, и соответствующие методики испытаний, подлежащие передаче; ii) идентификация дополнительных требований к обучению; iii) идентификация стандартов и образцов для испытаний; iv) идентификация любых специальных условий транспортировки и хранения образцов для испытаний; v) критерии приемлемости, которые должны быть основаны на текущих валидационных исследованиях методологии и связаны с рекомендациями, установленными в рамках Союза.</p>	<p>нет</p>
<p>6.40. Отклонения от протокола должны быть исследованы до завершения процесса трансфера (передачи) методик испытаний. Отчет о трансфере (передаче) методик испытаний должен содержать сравнительный результат процесса и определять области, требующие дальнейшей ревалидации методик испытаний, если применимо. 6.41. Если применимо, необходимо рассмотреть особые требования, описанные в руководствах и касающиеся трансфера конкретных аналитических методик (например, спектроскопии в ближней инфракрасной области).</p>	<p>нет</p>

### Вывод по главе 6:

- Введено требование доступа Персонала ОКК в производственные зоны для проведения расследования;
- Введено уточнение о недопустимости перемещения лабораторного оборудования между зонами, а также об организации лаборатории микробиологического контроля с учетом снижения рисков перекрестного загрязнения.
- В ОКК должен быть порядок расследования результатов, имеющих отклонения от спецификаций и выходящих за пределы тенденций (трендов);
- Определены требования к ведению записей – результатов, выходов, контроля производственной среды – позволяющим проводить оценку тенденций;
- Документацию по контролю качества, связанную с досье на серию ЛС, следует хранить в соответствии с требованиями к сохранению документации серии, предусмотренными главой 4 Документация;
- Введено требование о использовании принципов управления рисками при разработке планов отбора;
- При отборе проб должен быть сведен минимуму риск перепутывания и защите отобранных образцов от неблагоприятных условий;
- Записи по проведению испытаний должны включать в себя, так же ссылки на использованное оборудование.
- Сроки годности лабораторных реактивов, титрованных растворов, СО и питательных сред следует определять и контролировать на основе данных по стабильности;
- На этикетках всех реактивов и питательных сред должны быть указаны сроки годности;
- Использование вторичных СО разрешено, если документирована их прослеживаемость до первичных СО;
- Фармакопейные образцы должны использоваться в

- целях, описанных в ФСП;
- Введены требования по подготовке и проверке питательных сред перед их использованием;
- Введено требование по наличию процедур по де-контаминации и утилизации микробиологических сред и штаммов;
- Сроки хранения используемых микробиологических сред должны быть установлены, документированы и научно обоснованы;
- Животных, используемых для контроля, следует помещать в карантин перед работой;
- Установлено требование по наличию системы управления процессом трансфера методик, а именно соответствие их регистрационному досье, первоначальной валидации и проведению анализа расхождений;
- До трансфера методики испытаний передающая сторона должна убедиться в том, что методика(и) испытания соответствуют описанной в регистрационном досье;
- До трансфера методики необходимо провести проверку первоначальной валидации методики испытаний для гарантии соответствия 77 решению ЕАЭС.
- До начала процесса технического трансфера необходимо провести и документально оформить анализ расхождений, для определения необходимости проведения дополнительных валидационных работ.
- Трансфер методик от одной лаборатории (передающей лаборатории) в другую лабораторию (принимающая лаборатория) должен быть описан в подробном протоколе.
- Все отклонения от протокола должны быть исследованы до окончания трансфера;
- Отчет о трансфере методик испытаний должен содержать сравнительный результат процесса и определять области, требующие дальнейшей ревалидации.

### ГЛАВА 7.

### ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ, ПЕРЕДАВАЕМАЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ДРУГОМУ ЛИЦУ (АУТСОРСИНГ)

ПРАВИЛА GMP ЕАЭС (РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕЭК №77)	ПРАВИЛА GMP РФ (ПРИКАЗ МИНПРОМТОРГА №916)
Соглашение	Договор

### Вывод по главе 7:

Тексты глав идентичны, кроме термина «договор», который заменен на «соглашение».

ГЛАВА 8. ПРЕТЕНЗИИ, ДЕФЕКТЫ КАЧЕСТВА И ОТЗЫВЫ ПРОДУКЦИИ

ПРАВИЛА GMP ЕАЭС (РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕЭК №77)	ПРАВИЛА GMP РФ (ПРИКАЗ МИНПРОМТОРГА №916)
<p><b>Принцип</b> В целях защиты здоровья должны быть в наличии системы и соответствующие процедуры по регистрации, оценке, расследованию и рассмотрению претензий, в том числе потенциальных дефектов качества, и (при необходимости) по эффективному и оперативному отзыву из сети распределения ЛС. Принципы управления рисками для качества должны применяться при расследовании и оценке дефектов качества, а также в процессе принятия решений в отношении отзыва продукции, САРА и других мер по снижению риска. Руководство в отношении этих принципов содержится в главе 1 Правил.</p>	<p><b>Принцип</b> 256. Все претензии и информация, касающиеся потенциально недоброкачественных ЛС, тщательно расследуются в соответствии с утвержденными процедурами. Производитель имеет систему быстрого и эффективного отзыва с рынка продукции с выявленными или предполагаемыми нарушениями качества.</p>
<p>Все заинтересованные уполномоченные органы государств-членов должны быть своевременно проинформированы в случае подтвержденного дефекта качества ЛС (производственного дефекта, порчи продукции, выявления фальсификации, несоответствия регистрационному досье или файлу спецификаций продукта или любых других серьезных проблем с качеством), который может привести к отзыву продукции или необычному сокращению поставок. В ситуациях, если продукт на рынке признается не соответствующим регистрационному досье, не требуется уведомлять заинтересованные уполномоченные органы государств-членов при условии, что степень несоответствия удовлетворяет ограничениям, указанным в приложении N 16, в отношении обращения с незапланированными отклонениями.</p>	<p>нет</p>
<p>В случае деятельности, передаваемой для выполнения другому лицу (аутсорсинга), в соглашении должны быть описаны роли и обязанности производителя, владельца регистрационного досье и (или) спонсора и третьих сторон в отношении оценки, принятия решений, распространения информации и реализации действий по снижению потенциальной опасности, связанной с дефектной продукцией. Руководство в отношении деятельности, передаваемой для выполнения другому лицу (аутсорсинга), приведено в главе 7 Правил. Такие соглашения также должны содержать контактные данные ответственных лиц каждой стороны для осуществления связи с целью управления дефектами качества и вопросами, связанными с отзывом.</p>	<p>нет</p>
<p><b>Персонал и организация</b> 8.1. Ответственность за управление расследованием претензий и дефектов качества и принятие решений в отношении мер, которые должны быть приняты для управления любым потенциальным риском, включая отзывы, должен нести соответственно обученный и опытный персонал. Эти лица должны быть независимы от подразделений сбыта и маркетинга организации. Если одним из этих лиц не является УЛ, участвующее в сертификации для выпуска серии, УЛ должно быть своевременно проинформировано о расследованиях, действиях по снижению риска и любых операциях по отзыву.</p>	<p><b>Претензии</b> 257. (8.1) Производитель должен назначить работника, ответственного за рассмотрение претензий и принятие решений, имеющего право привлекать необходимый персонал. Если этот работник не является УЛ, то УЛ должно быть поставлено в известность обо всех фактах предъявления претензий, расследований и отзывов продукции. <b>Отзыв продукции</b> 265. (8.9) Производитель должен назначить работника, ответственного за своевременный отзыв продукции с рынка, имеющего право привлекать необходимый персонал. Как правило, этот работник должен быть независимым от подразделений реализации и маркетинга. Если этот работник не является УЛ, то УЛ должно быть осведомлено обо всех фактах отзыва продукции.</p>

<p>8.2. Необходимо иметь достаточное количество обученного персонала и ресурсов для обработки, оценки, расследования и рассмотрения претензий и дефектов качества, для реализации любых действий по снижению риска, а также для управления взаимодействием с уполномоченными органами или организациями государств-членов.</p>	<p>нет</p>
<p>8.3. Должно предусматриваться использование специалистов различных подразделений, включая надлежащим образом обученный персонал по управлению качеством.</p>	<p>нет</p>
<p>8.4. Если работа с претензиями и дефектами качества в организации управляется централизованно, распределение ролей и обязанностей заинтересованных сторон должно быть документировано. При этом централизованное управление не должно приводить к задержкам в расследовании претензий и дефектов качества и управлении ими.</p>	<p>нет</p>
<p><b>Процедуры обработки и расследования претензий, включая возможные дефекты качества</b> 8.5. Должны быть в наличии письменные процедуры, описывающие действия, которые необходимо принять при получении претензии. Все претензии должны быть задокументированы и оценены, чтобы установить, представляют ли они собой потенциальный дефект качества или другую проблему.</p>	<p>258. (8.2) Действия по рассмотрению претензий на потенциально недоброкачественные лекарственные средства и по принятию решения об отзыве продукции должны быть изложены в соответствующих утвержденных процедурах.</p>
<p>8.7. Поскольку не все претензии, полученные компанией, могут представлять фактические дефекты качества, претензии, которые не свидетельствуют о потенциальном дефекте качества, следует надлежащим образом задокументировать и довести до сведения соответствующей службы или лица, ответственных за расследование и управление претензиями подобного рода, такими как подозреваемые нежелательные явления.</p>	<p>нет</p>
<p>8.8. Должны быть в наличии письменные процедуры, чтобы облегчить запросы о расследовании качества серии лекарственного средства в целях содействия расследованию сообщений о подозреваемых побочных реакциях.</p>	<p>нет</p>
<p>8.9. Если инициируется расследование дефекта качества, должны быть в наличии процедуры, предусматривающие следующее: i. описание сообщенного дефекта качества; ii. определение значимости дефекта качества. В рамках этого следует предусматривать проверку или испытания арбитражных и (или) архивных образцов, и в некоторых случаях должен выполняться обзор записей производства серии, записей о сертификации серии и записей о распределении серии (особенно для чувствительной к температуре продукции); iii. необходимость запросить образец или вернуть всю дефектную продукцию от заявителя и, если образец получен, необходимость выполнения соответствующей оценки; iv. оценка риска, который представляет дефект качества в зависимости от дефекта; v. процесс принятия решений в отношении потенциальной необходимости мер по снижению риска, которые необходимо принять в сети распределения (отзыв серии или продукта); vi. оценка влияния, которое может оказать любое действие по отзыву на доступность ЛС для пациентов на любом рынке, где обращается данное ЛС, а также необходимость уведомить соответствующие уполномоченные органы государств-членов о таком влиянии; vii. внутренний и внешний обмен информацией, который должен осуществляться в отношении дефекта качества и его расследования;</p>	<p>нет</p>

<p>viii. идентификация потенциальной причины дефекта качества; ix. необходимость в определении и осуществлении соответствующих CAPA, а также в оценке их результативности.</p>			<p>8.18. В отношении дефекта качества должны быть определены и приняты соответствующие корректирующие и предупреждающие действия. Результативность таких действий следует проверить и оценить.</p>	<p>нет</p>
<p><b>Расследование и принятие решений</b> 8.10. Информация, свидетельствующая о возможных дефектах качества, должна быть зарегистрирована со всеми исходными подробностями. Обоснованность и значимость всех зарегистрированных дефектов качества должны быть документированы и оценены в соответствии с принципами управления рисками для качества с целью обоснования решений, принятых в отношении объема проводимого расследования и предпринимаемых действий.</p>	<p>259. (8.3) Любая претензия по качеству продукции должна быть зарегистрирована с указанием исходных данных и тщательно расследована. К этой работе, как правило, следует привлекать лицо, ответственное за контроль качества продукции.</p>		<p>8.19. Записи о дефектах качества следует регулярно просматривать и анализировать тенденции для выявления любых специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания.</p>	<p>нет</p>
<p>8.12. Расследование дефекта качества должно включать обзор предыдущих отчетов о дефектах качества или любую другую соответствующую информацию о любых признаках специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания и, возможно, дальнейших регуляторных действий.</p>	<p>262. (8.6) Записи рассмотрения претензий должны регулярно анализироваться с целью выявления специфических и повторяющихся факторов, которые требуют особого внимания и могут привести к отзыву продукции.</p>		<p><b>Отзыв продукции и другие действия по снижению потенциального риска</b> 8.20. Должны быть установлены письменные процедуры, регулярно пересматриваемые и обновляемые по мере необходимости, в целях осуществления любой деятельности по отзыву или осуществлению любых других действий по снижению риска.</p>	<p><b>Отзыв продукции</b> 266. (8.10) Порядок отзыва продукции должен быть регламентирован утвержденной процедурой, которую следует регулярно проверять и при необходимости пересматривать.</p>
<p>8.13. Решения, принятые во время и после расследования дефектов качества, должны отражать уровень риска, который представляет дефект качества, а также серьезность любого несоответствия регистрационному досье (досье исследуемого продукта) или требованиям надлежащей производственной практики. Такие решения должны быть своевременными, чтобы обеспечить поддержание безопасности пациентов и животных соразмерно уровню риска, который может представлять эта проблема.</p>	<p>261. (8.5) Решения и меры, принятые по результатам рассмотрения любой претензии, должны быть зарегистрированы и включены в соответствующее досье на серию.</p>		<p>8.21. После размещения продукции на рынке любой возврат ее из сети распределения из-за дефекта качества должен рассматриваться и управляться как отзыв. Это положение не применяется к изъятию (возврату) образцов продукции из сети распределения для содействия расследованию отчетности по дефектам качества.</p>	<p>нет</p>
<p>8.14. Хотя на ранних стадиях расследования полная информация о характере и значимости дефекта качества не всегда может быть доступна, процессы принятия решений все же должны обеспечивать, чтобы соответствующие действия по снижению риска принимались в соответствующих временных точках в ходе таких расследований. Все принятые решения и меры в отношении дефекта качества следует задокументировать.</p>	<p>нет</p>		<p>8.22. Должна быть возможность инициировать операции по отзыву оперативно и в любое время. В некоторых случаях в целях защиты здоровья населения или животных, может потребоваться начать операции по отзыву до установления истинной причины и значимости дефекта качества.</p>	<p>267. (8.11) Отзыв продукции должен осуществляться оперативно и в любое время.</p>
<p>8.15. В случаях, если дефект качества может привести к отзыву продукции или необычному сокращению поставок продукции, производитель должен своевременно проинформировать об этом держателя регистрационного удостоверения (спонсора) и все заинтересованные уполномоченные органы (организации) государств-членов.</p>	<p>264. (8.8) В случае, если производитель предпринимает действия, являющиеся следствием возможных ошибок в производстве, ухудшения качества продукции, выявления фальсифицированной продукции или других серьезных проблем, связанных с качеством продукции, должен быть проинформирован соответствующий уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.</p>		<p>8.24. В отношении исследуемых ЛС должны быть идентифицированы все исследовательские площадки и указаны страны назначения. В отношении исследуемого ЛС, на которое было выдано РУ, производитель исследуемого ЛС в сотрудничестве со спонсором должен информировать держателя РУ о любом дефекте качества, который может быть связан с зарегистрированным ЛС. Спонсор должен внедрить процедуру быстрого раскодирования ослепленного продукта, где это необходимо для оперативного отзыва. Спонсор должен обеспечить, чтобы процедура раскрывала идентичность ослепленного продукта только в той мере, которая необходима.</p>	<p>нет</p>
<p><b>Анализ основных причин, корректирующие и предупреждающие действия</b> 8.16. В ходе расследования дефектов качества должен применяться соответствующий уровень работы по анализу основных причин. В случаях, если истинная причина дефекта качества не может быть определена, должно быть уделено внимание идентификации наиболее вероятной причины и обращению с ней.</p>	<p>нет</p>		<p>8.25. Следует уделить внимание последующим консультациям с уполномоченными органами по вопросу, насколько далеко должны распространяться действия по отзыву в сети распределения, учитывая потенциальный риск для здоровья населения и воздействия, которое могут оказать предлагаемые действия по отзыву. Уполномоченные органы государств-членов также должны быть проинформированы в ситуациях, когда не ведется никаких действий по отзыву, предложенных для дефектной серии, в связи с истечением срока годности (например, для продукции с коротким сроком годности).</p>	<p>нет</p>
<p>8.17. Если в качестве причины дефекта качества подозревается или определена человеческая ошибка, это должно быть официально обосновано и тщательно рассмотрено, для того чтобы не были упущены из виду возможные процессные, процедурные или системные ошибки или проблемы.</p>	<p>нет</p>		<p>8.26. В случае намерения отозвать продукцию об этом должны быть заранее проинформированы все заинтересованные уполномоченные органы государств-членов. Для очень серьезных проблем (с серьезным влиянием на здоровье пациентов), можно принимать срочные действия по снижению риска (например, отзыв продукции), предварительно уведомив об этом уполномоченные органы государств-членов. Везде, где возможно, необходимо стремиться к тому, чтобы такие действия были заблаговременно, до их выполнения, согласованы с заинтересованными уполномоченными органами государств-членов.</p>	<p>268. (8.12) Компетентные органы всех стран, куда была направлена продукция, должны быть немедленно информированы о принятии решения об отзыве продукции в связи с подозрением или обнаружением несоответствия ее качества.</p>

8.27. Следует также учитывать, могут ли предлагаемые действия по отзыву по-разному повлиять на различные рынки, и, если это так, должны быть разработаны и обсуждены с заинтересованными уполномоченными органами (организациями) государств-членов соответствующие действия по снижению риска для конкретного рынка. До принятия решения о таких мерах по снижению риска, как отзыв, должен быть рассмотрен риск нехватки лекарственного средства, не имеющего зарегистрированной альтернативы, с учетом его терапевтического назначения. Любые решения о непринятии ожидаемых мер по снижению риска должны быть предварительно согласованы с уполномоченными органами (организациями) государства-члена.

нет

8.30. Эффективность мероприятий по отзыву следует регулярно оценивать для подтверждения того, что они остаются надежными и пригодными для использования. Такие оценки должны распространяться на ситуации, возникающие как в рабочее, так и в нерабочее время. При выполнении таких оценок следует рассмотреть необходимость выполнения имитации действий по отзыву. Эта оценка должна быть документально оформлена и обоснована.

272. (8.16) Эффективность мероприятий по отзыву продукции должна регулярно анализироваться.

8.31. В дополнение к отзыву существуют и другие возможные действия по снижению риска, которые могут предприниматься в целях управления рисками, создаваемыми дефектами качества. Такие действия могут включать в себя выпуск предупредительных сообщений для медицинских и ветеринарных работников в отношении использования ими потенциально дефектной серии продукции. Их следует рассматривать в индивидуальном порядке и обсуждать с заинтересованными уполномоченными органами (организациями) государств-членов.

нет

## ВЫВОД ПО ГЛАВЕ 8:

- ◆ При расследовании и оценке дефектов качества, отзыва продукции должны применяться принципы управления рисками;
- ◆ Уполномоченные органы государств-членов должны быть своевременно проинформированы в случае подтвержденного дефекта качества ЛС;
- ◆ Описаны требования к работе с претензиями и возвратами в случае деятельности, передаваемой на аутсорсинг;
- ◆ Ответственность за управление расследованием претензий, дефектов качества, отзывом продукции, должен нести соответственно обученный и опытный персонал;
- ◆ Необходимо иметь достаточное количество обученного персонала и ресурсов;
- ◆ Введено требование о независимости ответственных лиц от подразделений сбыта и маркетинга;
- ◆ Должно предусматриваться использование специалистов различных подразделений;
- ◆ Необходимо выполнять имитацию действий по отзыву;
- ◆ Все претензии должны быть задокументированы и оценены, даже если они не свидетельствуют о потенциальном дефекте качества;
- ◆ Нежелательные явления следует документировать и доводить до сведения соответствующие службы;
- ◆ Необходимо разработать формы запросов для расследования сообщений о подозреваемых побочных реакциях;
- ◆ Необходимо разработать СОПы для расследования дефекта качества;
- ◆ Обоснованность и значимость всех дефектов качества должны быть оценены в соответствии с принципами управ-

ления рисками с целью обоснования решений, принятых в отношении объема проводимого расследования и предпринимаемых действий.

- ◆ Расследование дефекта качества должно включать обзор предыдущих отчетов о дефектах качества;
- ◆ Решения расследования дефектов качества, должны отражать уровень риска, который представляет дефект качества, а также серьезность несоответствия регистрационному досье или требованиям GMP, и, своевременности предпринятых действий;
- ◆ В ходе расследования дефектов качества должен применяться соответствующий уровень работы по анализу основных причин;
- ◆ Если дефект качества может привести к отзыву продукции или необычному сокращению поставок продукции, производитель должен проинформировать об этом держателя РУ и все уполномоченные органы;
- ◆ Если в качестве причины дефекта качества определена человеческая ошибка, это должно быть обосновано для того, чтобы не были упущены системные ошибки;
- ◆ В отношении дефекта качества должны быть определены и приняты CAPA;
- ◆ Введено требование о ведении записей о анализе тенденций дефектов качества и выявления специфических и повторяющихся проблем;
- ◆ После размещения продукции на рынке возврат из сети распределения из-за дефекта качества рассматриваться и управляться как отзыв;
- ◆ В целях здоровья населения можно начать операции по отзыву до установления истинной причины и значимости дефекта качества.

## ГЛАВА 9. САМОИНСПЕКЦИЯ

### ВЫВОД ПО ГЛАВЕ 9:

Тексты глав идентичны.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не смотря, на то, что оба документа являются переводом одного и того же европейского документа (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4) как можно заметить из таблицы, представленной выше, отличий довольно много.

Авторы надеются, что специалистам отрасли будет полезно сравнение I Части Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС» и Приказа Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».
3. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)
4. Приказ Минздравоохранения России от 28.12.2010 г. № 1222н «Об утверждении Правил оптовой торговли лекарственными средствами для медицинского применения».
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 80 «Об утверждении Правил надлежащей дистрибуторской практики в рамках Евразийского экономического союза».



Мнение авторов может не совпадать с мнением редакции.  
Перепечатка публикации возможна только по согласованию с редакцией.

