



*Российская Академия Наук*

Отделение медицинских наук

**Пятигорская Наталья Валерьевна  
Николенко Наталья Сергеевна  
Береговых Валерий Васильевич  
Ишмухаметов Айдар Айратович**

**РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ  
КОМПЛЕКСНЫХ АУДИТОВ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА**

Москва  
2020

УДК 615.072  
ББК 65.05  
П9

**Пятигорская Н.В., Николенко Н.С., Береговых В.В., Ишмухаметов А.А.**  
**«Разработка модели комплексных аудитов фармацевтической системы  
качества» / М.: Российская академия наук, 2020. – 398 с.: 26 ил.**

ISBN 978-5-907036-86-4

ISBN 978-5-907036-86-4

© Пятигорская Н.В.,  
Николенко Н.С.,  
Береговых В.В.,  
Ишмухаметов А.А., 2020

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР</b> .....	10
1.1. Качество лекарственных средств .....	10
1.2. Предпосылки формирования международных систем качества. Краткий обзор основных этапов жизненного цикла лекарственного средства .....	10
1.3. Основные требования к фармацевтической системе качества .....	13
1.4. Правила надлежащей производственной практики .....	18
1.5. Анализ регуляторных требований в сфере инспектирования производителей лекарственных средств .....	20
1.5.1. Всемирная организация здравоохранения .....	23
1.5.2. Схема сотрудничества фармацевтических инспекций .....	34
1.5.3. Евразийский экономический союз .....	40
1.5.4. Европейский союз .....	48
1.5.4.1. Проведение инспекций фармацевтических производителей или импортеров .....	51
1.5.4.2. Проведение препарат-специфичных инспекций .....	55
1.5.4.3. Проведение инспекций исследуемых лекарственных средств для медицинского применения .....	57
1.5.4.4. О проведении инспекций производителей активных фармацевтических субстанций .....	58
1.5.4.5. Модель планирования инспекций фармацевтических производителей на основе риска .....	60
1.6. Система инспектирования в различных странах .....	64
1.6.1. Оценка соответствия требованиям GMP в США .....	64
1.6.2. Оценка соответствия требованиям GMP в Канаде .....	70
1.6.3. Оценка соответствия требованиям GMP в Австралии .....	71
1.6.4. Оценка соответствия требованиям GMP в Индии .....	72
1.6.5. Управление фармацевтической инспекции в Республике Беларусь .....	73
1.6.6. Управление фармацевтической инспекции в Республике Казахстан .....	74
1.6.7. Российский опыт нормативного регулирования работы производителей лекарственных средств .....	75
<b>Выводы к главе 1</b> .....	78

<b>ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	79
2.1. Объекты исследования .....	79
2.2. Методы исследования .....	79
<b>ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРОВЕДЕНИЮ САМОИНСПЕКЦИИ И АУДИТА ПОСТАВЩИКОВ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ И УПАКОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ</b> .....	81
3.1. Понятие аудита, его цель и место в системе контроля .....	81
3.2. Принципы проведения аудита (самоинспекции) .....	85
3.3. Управление программой аудита (самоинспекции) .....	86
3.4. Компетентность персонала и оценка проведения аудита (самоинспекции) .....	87
3.5. Разработка методических рекомендаций по проведению аудита (самоинспекции) производства лекарственных средств .....	88
3.6. Разработка стандарта организации «Самоинспекция и аудит» .....	93
3.6.1. Разработка плана-графика самоинспекции .....	96
3.6.2. Формирование группы по самоинспекции .....	98
3.6.3. Разработка программы самоинспекции .....	98
3.6.4. Разработка процедур по самоинспекции (аудиту) .....	99
3.6.5. Разработка списка контрольных вопросов .....	100
3.6.6. Проведение самоинспекции .....	101
3.6.7. Документирование результатов самоинспекции (аудита). Подготовка отчета .....	102
3.6.8. Разработка плана корректирующих и предупреждающих действий .....	104
3.6.9. Оценка компетентности аудиторов и их деятельности. Деятельность по улучшению программы самоинспекции .....	106
3.7. Аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов в соответствии с требованиями Правил GMP, ИСО и НАССР .....	107
3.7.1. Методические рекомендации по предварительному выбору и аудиту поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов .....	111
<b>Выводы к главе 3</b> .....	121
<b>ГЛАВА 4. СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ «САМОИНСПЕКЦИЯ И АУДИТ»</b> .....	122
<b>Предисловие</b> .....	123
<b>1. Область применения</b> .....	124
<b>2. Нормативные ссылки</b> .....	125
<b>3. Термины, определения, сокращения</b> .....	126

<b>4. Самоинспекция</b> .....	128
4.1. Общие положения .....	128
4.2. Основные задачи самоинспекции .....	128
4.3. Виды самоинспекции .....	130
4.4. Определение целей, области и критериев самоинспекции .....	131
4.5. Объекты самоинспекций .....	131
4.6. Теоретические основы разработки модели самоинспекции .....	132
4.7. Идентификация ресурсов для программы самоинспекции .....	132
4.8. Идентификация и оценка рисков программы самоинспекции .....	133
4.9. Компетентность лица, ответственного за управление программой самоинспекции .....	134
4.10. Роль и ответственность лица, управляющего программой по самоинспекции .....	134
4.11. Разработка плана-графика и программы самоинспекции .....	135
4.12. Разработка программы самоинспекции .....	135
4.13. Разработка стандартных операционных процедур по самоинспекции .....	137
4.14. Формирование группы по самоинспекции .....	138
4.15. Методы работы членов группы по самоинспекции .....	139
4.16. Обязанности председателя группы по самоинспекции .....	140
4.17. Обязанности членов группы по самоинспекции при проведении самоинспекции .....	141
4.18. Обязанности сотрудников проверяемого подразделения .....	141
4.19. Обязанности руководителя структурного подразделения при проведении самоинспекции .....	142
4.20. Документация системы самоинспекции .....	142
4.21. Проведение самоинспекции .....	144
4.22. Подготовка отчета .....	147
4.23. Разработка плана корректирующих и предупреждающих действий и контроль его выполнения .....	149
4.24. Мониторинг и анализ программы самоинспекции .....	149
4.25. Оценка компетенции аудиторов и их деятельности .....	150
4.26. Хранение документов .....	151
<b>5. Аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов</b> .....	151
5.1. Общие положения .....	151

5.2. Цели аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов .....	152
5.3. Порядок предварительного выбора поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов .....	153
5.4. Порядок проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов .....	155
5.5. Алгоритм проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов .....	155
5.6. Классификация поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов .....	158
5.7. Распределение обязанностей при подготовке и проведении аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов .....	158
Лист регистрации изменений .....	159
Распределение данного документа .....	161
<b>П Р И Л О Ж Е Н И Я к С Т О</b> .....	162
<b>Приложение 1.</b> Типовые формы документов при проведении самоинспекции .....	163
<b>Приложение 2.</b> Типовые формы документов по проведению аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов .....	166
<b>Приложение 3.</b> Список контрольных вопросов к главе 1 Правил GMP «Фармацевтическая система качества» .....	168
<b>Приложение 4.</b> Список контрольных вопросов к главе 2 Правил GMP «Персонал» ....	182
<b>Приложение 5.</b> Список контрольных вопросов к главе 3 Правил GMP «Помещения и оборудование» .....	208
<b>Приложение 6.</b> Список контрольных вопросов к главе 4 Правил GMP «Документация» .....	241
<b>Приложение 7.</b> Список контрольных вопросов к главе 5 Правил GMP «Производство» .....	268
<b>Приложение 8.</b> Список контрольных вопросов к главе 6 Правил GMP «Контроль качества» .....	287
<b>Приложение 9.</b> Список контрольных вопросов к главе 7 Правил GMP «Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг)» .....	303
<b>Приложение 10.</b> Список контрольных вопросов к главе 8 Правил GMP «Претензии и отзыв продукции» .....	304
<b>Приложение 11.</b> Список контрольных вопросов к главе 9 Правил GMP «Самоинспекция» .....	309
<b>Приложение 12.</b> Список контрольных вопросов к Приложению 17 Правил GMP «Выпуск по параметрам» .....	311
<b>Приложение 13.</b> Список контрольных вопросов к Приложению 18 Правил GMP «Контрольные и архивные образцы» .....	312

<b>ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ПРОЕКТА ПРОГРАММЫ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО АУДИТУ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА</b> .....	320
5.1. Квалификационные требования, предъявляемые к аудиторам .....	320
5.2. Подготовка государственных фармацевтических инспекторов .....	321
5.3. Анализ требований к подготовке специалистов по самоинспекции (внутренних аудиторов) .....	331
5.4. Разработка примерной дополнительной профессиональной программы повышения квалификации аудиторов фармацевтических предприятий .....	335
<b>Выводы к главе 5</b> .....	346
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	347
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	348
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	351
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А.</b> Структура Правил надлежащей производственной практики (ВОЗ, PIC/S, США, ЕС, ЕАЭС, Россия) .....	364
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б.</b> Список Руководящих Документов ВОЗ, касающихся инспекций на соответствие требованиям Правил GMP .....	370
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В.</b> Краткое содержание руководств ВОЗ по инспектированию лабораторий контроля качества лекарственных средств, совместной процедуре инспектирования, порядку освобождения от инспектирования .....	373
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Г.</b> Краткое содержание документов ВОЗ: роли и обязанности инспекционной группы, этапы планирования инспекции ВОЗ, этапы проведения инспекции ВОЗ, типы инспекции производства активных фармацевтических ингредиентов и готовой фармацевтической продукции для прохождения процедуры преквалификации ВОЗ .....	378
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Д.</b> Перечень руководств и документов PIC/S .....	388
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Е.</b> Содержание сборника процедур Сообщества по инспектированию и обмену сведениями ЕМА .....	390
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.</b> Перечень нормативных правовых актов, соблюдение которых является обязательным при инспектировании производителей ЛС в Российской Федерации .....	392
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ З.</b> Обзор тем семинаров, проведенных PIC/S с 1971 по 2018 г. ....	394

## ВВЕДЕНИЕ

Вопросы сохранения здоровья населения, увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества занимают одно из важнейших мест в развитии здравоохранения в передовых странах мира. Наличие современных качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС) и доступность для населения лекарственного обеспечения – это не только основа профилактики и лечения большинства болезней человека, но и важный показатель социального и экономического развития общества и государства [21].

Обеспечение качества ЛС относится к мировым проблемам, которыми активно занимаются регуляторные органы государств и профессиональные общественные организации [73].

В соответствии с Указом Президента РФ от 06.06.2019 № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» одной из основных задач развития здравоохранения в России является совершенствование системы контроля в сфере охраны здоровья граждан, включая государственный контроль (надзор) в сфере ЛС [92].

Управление качеством ЛС как всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые по отдельности или в целом влияют на качество продукции, представляет собой совокупность организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества ЛС их назначению. Это достигается путем всесторонне разработанной и правильно функционирующей фармацевтической системы качества (ФСК), которая включает в себя соблюдение Правил надлежащей производственной практики (Правила GMP – Good Manufacturing Practice) [65].

В последние годы имеется информация в зарубежных и отечественных источниках о критических несоответствиях требованиям Правил GMP, выявленных при инспектировании производителей ЛС [45, 57].

Опыт внедрения ФСК отечественными производителями ЛС показывает, что наиболее сложными элементами являются контроль отклонений, контроль и обеспечение качества ЛС, управление изменениями, интерпретация обнаруживаемых несоответствий, аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов, а также разработка и оценка эффективности плана корректирующих и предупреждающих действий.

Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» содержит правовую основу для установления порядка инспектирования производителей ЛС [96].

В России с 2015 г. организация и проведение инспектирования производителей ЛС на соответствие требованиям Правилам GMP осуществляется уполномоченным государственным органом в рамках лицензионного контроля за осуществлением деятельности по производству ЛС [97].



До настоящего времени законодательство России не содержало норм, определяющих понятие фармацевтического инспектората, его функции и обязанности.

Для работы фармацевтического инспектората необходимо организовать систему менеджмента качества и систему эффективного обучения фармацевтических инспекторов по вопросам требований Правил GMP с получением необходимых документов об обучении, дающих право на инспекцию, в том числе и иностранных производителей ЛС. В России отсутствует система качества фармацевтического инспектората, утвержденная дополнительная профессиональная программа по обучению государственных инспекторов и порядок аттестации, как, например, существующий при аттестации уполномоченных лиц (приказ Минздрава России от 1 ноября 2013 г. № 811н «Порядок аттестации уполномоченного лица производителя ЛС для медицинского применения»).

Эффективно налаженная и проводимая компетентными внутренними аудиторами самоинспекция становится действенным инструментом обеспечения функционирования и совершенствования ФСК, а также решения многих производственных проблем. В частности, практическим результатом самоинспекции является систематический анализ рисков производства на всех уровнях управления процессами, снижение количества отклонений от хода технологического процесса, стандартизация однотипных процессов для разных технологических циклов в масштабах предприятия. Потенциал самоинспекций на многих предприятиях, осуществляющих производство, ЛС используется не в полной мере.

Из-за постоянного совершенствования законодательной базы в сфере обращения ЛС, ее гармонизации с международными подходами, ужесточения требований к производству ЛС необходимо постоянное обновление знаний специалистов – производителей ЛС. Потребность в поддержании профессиональной квалификации специалистов отражена в приказе Минтруда России от 22.05.2017 № 429н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества лекарственных средств».

Таким образом, актуальность темы обусловлена необходимостью разработки теоретически обоснованных методических подходов по самоинспекции ФСК производителей ЛС на соответствие требованиям Правил GMP и проекта примерной дополнительной профессиональной программы повышения квалификации аудиторов фармацевтических предприятий.

# ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. Качество лекарственных средств

Обеспечение качества ЛС относится к мировым проблемам. Этим вопросом активно занимаются регуляторные органы различных государств и профессиональные общественные организации, поскольку для полноценного функционирования лекарственного обеспечения необходима доступность ЛС гарантированного качества [23, 131, 132].

«Ключом» к организации надлежащего производства ЛС ранее считался выходной контроль качества, т. е. соответствие произведенной продукции требованиям фармакопеи или иного нормативного документа как стандарта качества. Это часто приводило к тому, что ЛС, не обладающее заданной терапевтической эффективностью, дающее побочные эффекты или даже токсичное, но соответствующее требованиям нормативного документа, признавалось ЛС высокого качества.

В документах Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (англ. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) [105] указано: «Качество — это пригодность фармацевтической субстанции или лекарственного препарата для использования по их целевому назначению. Термин включает такие показатели, как подлинность, дозировка и чистота». Эти три показателя качества ЛС являются наиболее критичными для определения их пригодности для своего целевого назначения.

В 2018 г. ЕАЭС было утверждено Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата (ЛП) [77]. Нормативный документ по качеству составляется исключительно в отношении ЛП. В частности, приводятся спецификация и описание методик испытаний или ссылки на них, а также соответствующие критерии приемлемости показателей качества. Цель - контроль качества препарата в пострегистрационный период на территориях стран ЕАЭС. В отношении АФС составление нормативного документа по качеству не требуется.

## 1.2. Предпосылки формирования международных систем качества. Краткий обзор основных этапов жизненного цикла лекарственного средства

Быстрый рост разнообразия систем менеджмента и используемых при их формировании стандартов порождает современную тенденцию создания интегрированных систем менеджмента (ИСМ) предприятия. Под интегрированной системой менеджмента понимается система, отвечающая

требованиям двух или более международных стандартов, функционирующая как единое целое [37].

Для предприятий фармацевтической отрасли наиболее характерно создание интегрированной системы менеджмента, отвечающей требованиям стандартов ИСО серии 9000 и Правилам GMP [37].

Концепция жизненного цикла ЛС как комплексное и последовательное соблюдение стандартов надлежащих практик обеспечивает предназначение ЛС – его нацеленность на пациента и конечное применение в лечебном процессе. Система обеспечения качества должна быть встроена в каждый этап и охватывать всю цепочку жизненного цикла препарата.

Термин «жизненный цикл ЛС» введен ИСН в 2005 г. В руководстве ИСН Q8 «Pharmaceutical development» (Фармацевтическая разработка) жизненный цикл ЛС определяется как «все фазы жизни ЛС от начальной разработки до его реализации и окончательного вывода из оборота» [71].

4 июня 2008 г. ИСН был разработан документ «Система фармацевтического качества Q10» (англ. Pharmaceutical Quality System), содержащий понятия жизненного цикла ЛС и основных его стадий (англ. Life cycle stages).

Специфика ЛС как товара отражается на существенных особенностях его жизненного цикла.

Помимо товарной специфики ЛС его предназначение для использования в лечебном процессе в интересах жизни и здоровья пациента объясняет более жесткий характер требований, предъявляемых к качеству фармацевтической продукции в сравнении с прочими товарами массового потребления. При этом выборочный контроль качества путем разрушения препарата, по определению, не может охватить 100% продукции. Данное обстоятельство обусловило формирование системы обеспечения и контроля качества на всех этапах жизненного цикла ЛС – так называемых надлежащих практик, GxP, имеющих мировое признание. В частности, руководством ИСН Q8 подчеркивается, что качество не может быть полностью проверено на этапе финального контроля; качество необходимо заложить при разработке и обеспечить при производстве [71].

Имеющие мировое признание руководства по надлежащим практикам, GxP, представляют собой не детальные документы, а обобщение главных принципов и требований, предъявляемых к разработке, исследованию, производству и реализации лекарственных средств. Среди руководств GxP можно выделить основные:

- надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice, GLP);
- надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice, GCP);
- надлежащая регуляторная практика (Good Regulatory Practice, GRP);
- надлежащая фармакопейная практика (Good Pharmacopoeial Practice, GPhP);
- надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice, GMP);

- надлежащая практика фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, GVP);
- надлежащая практика хранения лекарственных средств (Good Storage Practice, GSP);
- надлежащая дистрибьюторская практика (Good Distribution Practice, GDP);
- надлежащая аптечная практика (Good Pharmacy Practice, GPP);
- надлежащая инженерная практика (Good Engineering Practice, GEP);
- надлежащая тканевая практика (Good Tissue Practice, GTP) и др. [71].

Арсенал надлежащих практик непрерывно пополняется. За последнее время разработаны, в частности, GCLP (Good Clinical Laboratory Practice – надлежащая практика клинических лабораторий), GEP (Good Epidemiology Practice – надлежащая эпидемиологическая практика), GPeP (Good Pharmacoepidemiology Practice, надлежащая фармакоэпидемиологическая практика), GCDMP (Good Clinical Data Management Practice – надлежащая практика управления клиническими данными), GAMP (Good Automated Manufacturing Practice – надлежащая практика автоматизированного производства), GACP (Good Agriculture and Collection Practice – надлежащая практика выращивания, сбора и хранения исходного сырья растительного происхождения), GPP (Good Procurement Practice – надлежащая практика закупки), а также GPP (Good Publication Practice – надлежащая практика публикаций), надлежащая хроматографическая практика (Good Chromatography Practices) и др. [71].

Требования к организации производства и контроля качества ЛС для медицинского применения определены Правилами GMP. Производство ЛС определено как деятельность по производству ЛС организациями – производителями ЛС на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных ЛС [96, 65].

Таким образом, система GxP создает замкнутую цепь менеджмента качества, звенья которой последовательно охватывают все стадии жизненного цикла ЛС (рис. 1). Государственный контроль качества ЛС обеспечивается путем проведения фармацевтического инспектирования на соответствие требованиям Правил GxP.

Наряду с надлежащими практиками в фармации и медицине используется целый ряд международных согласительных документов и национальных стандартов, отраслевых и ведомственных приказов в сфере разработки, исследований и рационального применения ЛП, реализуемых на соответствующих стадиях жизненного цикла. К таким документам, в частности, относится система руководств ICH [71, 105].



Рис. 1. Схема жизненного цикла инновационного ЛП и имплементации основных надлежащих практик на соответствующих этапах

### 1.3. Основные требования к фармацевтической системе качества

Обеспечение качества ЛС – главная задача руководства фармацевтического предприятия, и она требует участия и ответственности персонала различных подразделений производителя ЛС на всех ее уровнях, а также поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов и дистрибьюторов. Для этого на предприятии должна быть всесторонне разработанная и правильно функционирующая ФСК – частный случай системы менеджмента качества применительно к фармацевтическому производству.

В течение 2002 г. отраслевой регуляторный орган США (Администрация по пищевым и лекарственным продуктам, FDA) опубликовал серию стратегических документов, объединенных позднее в пакет под названием «Американская инициатива «Правила GMP для XXI века – риск-ориентированный подход». Инициатива основывалась на тезисе об устаревании «классических» Правил GMP и содержала предложение создать новую отраслевую систему качества. Центральным ее элементом был анализ рисков для потребителей ЛС – пациентов [17].

Предложенная стратегия усиления контроля и надзора в сфере производства ЛС включала следующие основные направления:

- сближение практики регистрации ЛП, производства по GMP и инспектирования на соответствие GMP;
- новые подходы к разработке состава и технологии производства ЛС: углубленная научная база, качество, запланированное через разработку (Quality by Design), пространство проектных параметров или проектное поле (Design space);
- новые формы контроля производства ЛС: процессно-аналитическая технология (PAT), испытания для выпуска серий в реальном времени;
- управление рисками для качества продукции;
- укрепление систем качества производителей ЛС;
- совершенствование практики инспектирования на соответствие требованиям GMP;
- международная гармонизация требований GMP и расширение международного сотрудничества по всем перечисленным направлениям.

В 2003 г. в результате обсуждения инициативы FDA на семинаре ICH по GMP в Брюсселе были согласованы основные положения новой идеологии обеспечения качества ЛС (т. н. «видение ситуации» – vision) и план действий по разработке современных, гармонизированных на глобальном уровне стандартов качества. Согласованная идеология в отношении цели реформ в этой сфере была сформулирована следующим образом: гармонизированная (отраслевая) система качества, применимая в течение всего жизненного цикла ЛС, основанная на интегрированном подходе к управлению рисками и к научным данным. В дальнейшем эта идеология получила название «фармацевтическая система качества» [71].

Работа по внедрению в жизнь такой идеологии началась в трех направлениях: научная база создания новых ЛС, управление рисками и использование систем качества. В 2005 г. стороны согласовали два документа: ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q9 «Управление рисками для качества». 4 июня 2008 г. появилось третье руководство ICH Q10 «Фармацевтическая система качества». Разработчики руководств обращали внимание на то, что непризнание одного из них крайне затруднило бы использование двух других [71].

В Руководстве ICH Q10 описана модель эффективной системы управления качеством в фармацевтической промышленности, называемую ФСК. Понятие «фармацевтическая система качества», представленное в Руководстве ICH Q10, основано на подходах ICH, стандартах ISO и принципах Правил GMP. Представленную модель ФСК можно реализовать на протяжении различных стадий жизненного цикла ЛС (включая стадию фармацевтической разработки, которая не охвачена требованиями GMP) [1, 53].

Согласно ICH Q10 ФСК делает акцент на четырех специфических элементах системы, представленных на рисунке 2:

1. Анализ со стороны высшего руководства (ответственность руководства).
2. Система мониторинга процессов и качества продукции.
3. Система управления изменениями.
4. Система корректирующих и предупреждающих действий (CAPA – corrective and preventive action).



Рис. 2. Модель фармацевтической системы качества (ICH Q10)

ФСК имеет три основные задачи: реализация продукции надлежащего качества; создание и поддержание систематического контроля; непрерывное совершенствование.

При сравнении главы 1 «Фармацевтическая система качества» Правил GMP ЕС, ЕАЭС и России было отмечено, что существенных различий в требованиях нет.

Направленность и ожидаемые результаты функционирования ФСК в соответствии Правил GMP ЕАЭС представлены в таблице 1.

Табл. 1. Фармацевтическая система качества по Правилам GMP ЕАЭС

Выпуск продукции обеспечивается посредством <b>разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного усовершенствования системы</b> , которая дает возможность постоянно поставлять продукцию с соответствующими показателями качества
<b>Управление знаниями о продукции и процессе ее производства</b> осуществляется на протяжении <b>всех стадий жизненного цикла продукции</b>
ЛС разрабатываются и совершенствуются с учетом требований Правил GMP
<b>Операции по производству и контролю точно определены</b> и соответствуют требованиям Правил GMP
<b>Ответственность и обязанности руководителей четко определены</b>
Приняты <b>меры для производства, поставки и использования исходных материалов, соответствующих установленным требованиям, а также для выбора и контроля поставщиков</b> и для проверки того, что каждая поставка получена от утвержденных поставщиков (утвержденной цепи поставки)
Внедрены процессы, обеспечивающие управление деятельностью, передаваемой другой организации для выполнения ( <b>аутсорсинговой деятельностью</b> )
Установлено и поддерживается контролируемое состояние посредством <b>разработки и использования эффективного мониторинга и систем контроля в отношении проведения процесса и качества продукции</b>
Результаты мониторинга процессов и качества продукции принимаются во внимание при выпуске серии, при расследовании отклонений и для <b>принятия предупреждающих мер во избежание потенциальных отклонений</b> , которые могут произойти в будущем
Проводятся необходимый <b>контроль промежуточной продукции</b> , любой другой контроль в процессе производства, и осуществляется валидация
Оказывается содействие постоянному улучшению посредством <b>внедрения усовершенствований, основанных на актуальных знаниях процесса и продукции</b>
Приняты меры для <b>перспективной оценки запланированных изменений</b> и их утверждения до внедрения с учетом необходимости выполнить уведомление уполномоченных органов или согласовать изменения с ними, если это требуется
Проводится <b>оценка любых реализованных изменений</b> после их внедрения для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось на качестве продукции негативно



<p>Во время расследования отклонений, предполагаемых дефектов продукции и других проблем должен применяться <b>соответствующий уровень анализа основных причин данных несоответствий</b>, который может быть определен с использованием принципов управления рисками для качества. В случаях, когда истинная основная причина (причины) несоответствия не может быть установлена, следует идентифицировать наиболее вероятную причину. В случаях, когда в качестве причины подозревается или идентифицирована ошибка персонала, это должно быть доказано с особой тщательностью, чтобы гарантировать, что не были пропущены существующие процессные, процедурные или системные ошибки или проблемы. <b>По результатам расследования должны быть определены и предприняты соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие действия. Эффективность таких действий должна быть проверена</b> и оценена в соответствии с принципами управления рисками для качества</p>
<p>ЛП не будут выпущены в обращение <b>до того, как уполномоченное лицо не удостоверяет, что каждая серия продукции была произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и Правил GMP</b></p>
<p>Предприняты достаточные меры, обеспечивающие поддержание качества ЛП в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении</p>
<p><b>Имеется процедура проведения самоинспекции и (или) аудита качества, в соответствии с которой регулярно оцениваются эффективность и пригодность фармацевтической системы качества</b></p>

ФСК следует четко структурировать для облегчения общего понимания и последующего применения, учесть особенности каждой стадии жизненного цикла ЛС, спроектировать масштабируемую и переносимую в рамках предприятия, внедрить индикаторы исполнения, контролирующую эффективность ФСК, такие как жалобы, планы CAPA, управление изменениями.

ФСК должна включать требования Правил GMP и управление рисками для качества ЛС. Система должна быть полностью документирована, а ее эффективность – постоянно контролироваться. Эффективная система мониторинга дает гарантию постоянной способности процесса и методов контроля производить продукт желаемого качества, и определяют области для постоянного улучшения.

Фармацевтическое предприятие должно иметь систему для проведения CAPA, вытекающих из расследования рекламаций, отбраковки продукта, несоответствий, отзывов, аудитов или самоинспекций, регуляторных инспекций и наблюдений, и тренд-анализов мониторинга параметров процесса и качества продукта. В процессе расследования должен применяться структурный подход с целью определения исходных причин. Уровень усилий и степень формализации расследования должны быть соразмерными уровню риска согласно ICH Q9.

Создание и внедрение ФСК позволяет разработать технологические процессы, обеспечить контроль со стороны руководства и управлять дея-

тельностью, направленной на постоянное улучшение. Анализ со стороны руководства должен давать гарантию того, что управление параметрами процесса и качеством продукта осуществляется в течение всего жизненного цикла. Анализ со стороны руководства может представлять собой серию обзоров на различных уровнях менеджмента и должен включать своевременный и эффективный процесс обсуждения и продвижения вопросов о надлежащем качестве до рассмотрения на уровне высшего руководства.

В течение жизненного цикла любого ЛС может возникать необходимость внесения изменений в его состав, в технологические процессы и в их аппаратурное оформление, в конструкцию упаковочно-укупорочной системы, в аналитические методики, используемые для контроля качества, и т. п. [71].

Как отмечено в руководстве ICH Q10, движущими силами для изменений являются знание процесса и постоянное совершенствование. Эти изменения на протяжении всего жизненного цикла ЛС должны управляться в рамках ФСК производителя ЛС. Вместе с тем с учетом условий регистрации ЛС и требований Правил GMP подобные изменения должны осуществляться во взаимодействии (в той или иной форме) с регуляторными органами и отражаться в регистрационном досье [71].

Внесение изменений и поддержание регистрационного досье в актуальном состоянии является обязанностью держателя регистрационного удостоверения. Лишь такой порядок может гарантировать, что регистрационное досье поддерживается в актуальном состоянии, отражает текущие технологические и контрольные операции и что изменения надлежащим образом внедрены на соответствующих производственных участках. Во всех случаях производитель обязан представить доказательства того, что изменение условий производства не оказывает негативного влияния на качество, эффективность и безопасность препарата [71].

Таким образом, необходим комплексный подход к разработке ФСК, благодаря которому возможно обеспечить присутствие на фармацевтическом рынке безопасных и эффективных ЛС, соответствующих ожиданиям потребителей [24].

#### **1.4. Правила надлежащей производственной практики**

Первые Правила GMP были приняты в 1963 г. в США, затем – в Канаде, Италии, Великобритании, Австралии и других странах. В настоящее время Правила GMP имеются более чем в 40 государствах. Кроме того, существуют региональные правила GMP, а именно: Руководства GMP стран ЕС, стран – участников PIC/S, правила GMP ЕАЭС и международные правила GMP – Руководство GMP ВОЗ [53].

Руководство GMP ВОЗ официально признано более чем в 100 государствах. Часть из них не имеет собственного фармацевтического производ-

ства и используют это руководство лишь применительно к импортируемым ЛС.

В странах ИСН (Евросоюз, США и Япония) по умолчанию Руководство GMP ВОЗ рассматриваются как «общий знаменатель», увязывающий требования трех регионов.

Руководства GMP ВОЗ, ЕС и PIC/S гармонизированы, т. е. согласованы между собой и отличаются друг от друга лишь в деталях.

В основу Правил России положена научная модель Правил, принятая в ЕС, юридические основы производства и импорта которого установлены Директивой 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета от 6.11.2001 г. о кодексе Сообщества о лекарственных препаратах для медицинского применения [8].

Правила GMP ЕАЭС во многом соответствуют Правилам GMP России, но имеется ряд отличий. Например, можно выделить основные изменения:

- В части 1 Главе 2 «Персонал» – более детально прописаны требования, предъявляемые к ключевому персоналу.

- В части 1 Главе 4 «Документация» – отсутствуют термины «регламент», «досье на серию».

- В части 1 Главе 5 «Производство» – приведены требования и необходимые действия для утверждения и поддержания статуса поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

- В части 1 Главе 6 «Контроль качества» – определен порядок трансфера (передачи) методик контроля качества ЛС.

- В части 1 Главе 8 «Претензии, дефекты качества и отзывы продукции» добавлен анализ основных причин и САРА, расследование дефектов качества, требования к персоналу, ответственному за отзыв.

Сравнение содержаний Правил GMP PIC/S, ВОЗ, ЕС, ЕАЭС, США, России представлено в Приложении А.

Руководства GMP PIC/S, ВОЗ, ЕС, ЕАЭС, а также Канады, Индии, Японии, Австралии, России предписывают проводить на регулярной основе самоинспекции (аудиты качества) как часть ФСК [73].

Впервые положение о самоинспекции было включено в проект Руководства GMP ВОЗ в 1967–1968 гг. с учетом существовавшего текста Правил cGMP США.

Правила cGMP, установленные в США [59, 112, 113], не требуют специального проведения внутренних аудитов (в США используется термин «внутренний аудит»), однако производители ЛС традиционно используют внутренние аудиты в качестве инструмента самооценки и для подготовки к инспекциям FDA. В свою очередь, FDA признает полезность внутренних аудитов, обращая внимание на то, что не изучает их результаты при проведении официальных инспекций. FDA рассматривает внутренний аудит как важный компонент надлежащей системы управления качеством и включает его в перечень своих требований [17].

Главная цель самоинспекции – не только оценка собственными силами организации статуса соответствия требованиям Правил GMP по всем аспектам технологического процесса и контроля качества, но и определение областей, требующих усовершенствования. Получаемая в ходе самоинспекции информация служит основой для анализа руководством степени соответствия всех аспектов деятельности организации установленным требованиям.

В соответствии с требованиями GMP ЕС, PIC/S, ЕАЭС и России принцип самоинспекции заключается в следующем (рис. 3):

- Следует регулярно анализировать вопросы, касающиеся персонала, помещений, оборудования, документации, технологического процесса, контроля качества, реализации лекарственных препаратов, мероприятий по работе с претензиями, и в отношении отзывов продукции и деятельности по проведению самоинспекций в соответствии с заранее утвержденной программой, в соответствии с определенным графиком.

- Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенным квалифицированным лицом (лицами), состоящим в штате предприятия. При необходимости может быть проведен независимый аудит экспертами сторонних организаций.

- Результаты самоинспекций должны быть оформлены документально. Отчеты должны содержать в себе все наблюдения (всю полученную информацию), сделанные в ходе проверки, и предложения по корректирующим действиям (если применимо). Действия, предпринимаемые по результатам проведенных самоинспекций, также следует оформлять документально.

В Руководстве GMP ВОЗ, опубликованном в Серии технических докладов ВОЗ № 908 (2003 г.), указано, что должны быть разработаны письменные инструкции по самоинспекции, чтобы обеспечить минимальные и единообразные типовые требования.

Эффективно организованная и проводимая компетентными аудиторами самоинспекция становится действенным инструментом обеспечения функционирования и совершенствования ФСК, а также решения многих производственных проблем. Помимо этого, с помощью самоинспекции возможно более тщательно подготовиться к официальной инспекции.

## **1.5. Анализ регуляторных требований в сфере инспектирования производителей лекарственных средств**

Инспектирование – это выездная оценка производителей ЛС, направленная на подтверждение соответствия производителя ЛС требованиям Правил GMP (также либо лицензирование, регистрация ЛС или проведение исследований, связанных с качеством ЛП [32]), проводимая уполномоченным регуляторным органом государства. Фармацевтический инспекторат –



Рис. 3. Процедура проведения самоинспекции в соответствии с требованиями Правил GMP

это структурное подразделение уполномоченного органа (уполномоченной организации) государства, проводящее фармацевтические инспекции [81].

При положительном результате инспекции уполномоченным регуляторным органом выдается сертификат (в России – заключение), подтверждающий соответствие объекта требованиям Правил GMP. В случае выявления критических несоответствий требованиям Правил GMP фармацевтический инспекторат направляет в уполномоченный орган соответствующий отчет о выявленных несоответствиях, на основании которого уполномоченный орган может принять решение о приостановлении или прекращении действия сертификата.

Развитие сотрудничества и гармонизация законодательной базы позволяет регуляторным органам различных стран использовать опыт своих коллег для повышения эффективности работы по противодействию угрозам в сфере обращения ЛС и по содействию развитию мирового рынка ЛС. Расширение и углубление сотрудничества между регуляторами, учет и признание результатов инспектирования облегчает сотрудничество между государствами и поддерживает обмен инспекционной информацией. При этом, однако, глобальное сближение процедур инспектирования отстает от гармонизации самих нормативов [43]. Уровни качества ЛС в различных странах отличаются; не все страны имеют одинаковые возможности и ресурсы для реализации соглашения о гармонизации регулирования ле-

карственных средств [51, 108]. Международные организации издают требования, которые, как предполагается, будут использованы странами в качестве основы для разработки своих собственных законодательных норм.

Основные аспекты мировой практики в отношении фармацевтического инспектирования на соответствие требованиям Правил GMP отражены в руководствах и методических материалах международных организаций, таких как ВОЗ, PIC/S, ЕС, ICH, ЕАЭС, и национальных регуляторных органов США, Канады, Австралии.

Универсальные требования к организации проведения фармацевтического инспектирования на соответствие требованиям Правил GMP представлены на рисунке 4.



**Рис. 4.** Требования к организации фармацевтического инспектирования на соответствие требованиям Правил GMP

Нами были проанализированы международные руководящие документы, нормативные требования и законодательство в сфере инспектирования производителей ЛС Индии, Республики Казахстан, Республики Беларусь и России.

В частности, нами был осуществлен поиск руководств (рекомендаций) для подготовки производителей ЛС к самоинспекции и аудиту поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

В процессе анализа были выявлены различия в организации системы качества фармацевтических инспекторов [51], требованиях к квалификации и обучению инспекторов, использовании инспекторами специальных рекомендаций (списка контрольных вопросов (вопросников)) при проведении инспекции, классификации и оценке выявленных несоответствий требованиям Правил GMP.

### **1.5.1. Всемирная организация здравоохранения**

Обеспечение качества ЛС с самого начала входило в сферу компетенции ВОЗ. Статья 2 Устава ВОЗ предусматривает установление глобальных стандартов, что является одной из функций ВОЗ, которая должна «разрабатывать, устанавливать и пропагандировать международные стандарты качества пищевых, биологических, фармацевтических и подобных продуктов».

Государства – члены ВОЗ опираются на опыт и рекомендации в области регулирования, безопасности и обеспечения качества ЛС путем разработки и содействия внедрению международных норм, стандартов, руководящих принципов и номенклатур [87].

На уровне штаб-квартиры ВОЗ за фармацевтическую программу отвечает Департамент по основным лекарственным средствам и политике в области фармацевтической деятельности. В состав Департамента входит Отдел регулирования в сфере ЛС и других медицинских технологий, глава которого одновременно руководит программой по преквалификации [40]. Отдел отвечает за проблему обеспечения качества ЛС, опираясь в работе на Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Сфера деятельности этого Комитета экспертов охватывает все аспекты обеспечения качества в сфере ЛС (разработки до доставки пациенту, в т. ч. работа над международной фармакопеей) [40].

Растущая глобализация торговли, слияние фармацевтических компаний приводят к интернационализации фармацевтического производства. Таким образом, международные фармацевтические нормы и стандарты являются более важными, чем когда-либо прежде, так как они служат глобальными инструментами, направленными на обеспечение безопасности и качества ЛС [32, 33].

ВОЗ решает задачи по развитию и поддержанию международных норм, международных стандартов и принципов обеспечения качества, безопас-

ности и эффективности ЛС. Уровни качества ЛС в различных странах отличаются; не все страны имеют одинаковые возможности и ресурсы для реализации соглашения о гармонизации регулирования ЛС [9]. Эксперты по регулированию ЛП рекомендуют поэтапный подход для достижения наивысшего уровня безопасности, регулирования и обеспечения качества ЛС в каждой стране. Упрощенный скрининг-тест – один из быстрых и менее затратных этапов анализа для выявления недоброкачественных и фальсифицированных ЛС [115, 143, 144].

В целом задача ВОЗ заключается в оказании помощи развивающимся странам в рассмотрении возможных последствий соответствующих соглашений о гармонизации. Это особенно верно по отношению к ИСН, которая в настоящее время не включает в себя представителей всех развивающихся стран. ВОЗ должна оценить влияние руководящих принципов ИСН и дать рекомендации развивающимся странам о том, как адаптировать существующие руководящие принципы к их собственным потребностям и условиям [108].

В то же время ВОЗ должна обеспечить, чтобы ее собственные нормативные руководящие принципы, такие как руководство по GMP, поддерживались и обновлялись [108].

Подготовка методических документов и руководств ВОЗ является глобальным процессом, в котором принимают участие государства – члены ВОЗ, национальные органы и международные ассоциации, эксперты ВОЗ по международной фармакопее и фармацевтическим препаратам, национальные институты, неправительственные организации и т. д. Проекты руководств оцениваются в ходе заседания Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Утвержденные документы становятся международными гармонизированными стандартами и руководствами, которые могут использоваться регуляторными органами, производителями и заинтересованными сторонами на национальном уровне [108].

Руководства и методические документы по вопросам обеспечения качества ЛС регулярно публикуются на официальном веб-сайте ВОЗ. На данный момент их насчитывается 56. Документы сгруппированы по областям, охватывая всю цепочку от разработки ЛС до доставки пациенту: разработка, производство, контроль качества, инспектирование, дистрибуция и другие руководства, связанные с вопросами качества, включая стабильность, упаковку, хранение и биоэквивалентность [88, 109, 129].

Первое руководство ВОЗ по инспектированию фармацевтических производителей было опубликовано в 1992 г. в приложении № 2 серии технических докладов ВОЗ № 823 [30]. Руководящие принципы предназначались для содействия гармонизации практики фармацевтических инспекций между государствами – членами ВОЗ и оказания помощи государственным инспекторам в оценке соответствия производителей ЛС требованиям Руководства GMP.



В данных руководящих принципах ВОЗ была обозначена роль инспектора, описана процедура инспекции, включая виды инспекций (табл. 2), регулярность и длительность инспекции, подготовку и проведение инспекции, требования к отчету и действиям по контролю.

Табл. 2. Виды инспекций ВОЗ

Вид инспекций	Описание
Плановая инспекция	<p>Полное инспектирование по всем применимым частям GMP и лицензионным требованиям. Такой вид может быть применен, если производитель ЛС:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- недавно учрежден;</li> <li>- требует обновления лицензии на деятельность;</li> <li>- вводит новые производственные линии или новые ЛС, или существенно модифицирует способы производства или процессы, или производит смену руководящего персонала, помещений, оборудования и т. д.;</li> <li>- имеет случаи несоответствия требованиям GMP;</li> <li>- не инспектировался в течение последних 3–5 лет</li> </ul>
Сокращенная инспекция	<p>Круг задач краткой инспекции включает проверку ограниченного числа требований GMP, выбранных в качестве показателей всестороннего исполнения GMP, а также выявление любых существенных изменений, которые могли быть введены со времени последней инспекции. Совокупность собранной информации должна показать отношение производителя ЛС к соблюдению требований GMP. Свидетельство неудовлетворительного выполнения требований GMP, обнаруженное во время сокращенной инспекции, должно повлечь за собой более всестороннюю инспекцию</p>
Дополнительная инспекция (повторная инспекция)	<p>Последующие инспекции проводятся с целью контроля результатов корректирующих действий. Обычно повторная инспекция осуществляется в период от 6 недель до 6 месяцев после первоначальной инспекции в зависимости от характера дефектов и работы, которая должна быть выполнена. Эта инспекция ограничена проверкой соблюдения отдельных требований GMP, которые не соблюдались или выполнялись не в достаточной мере</p>
Специальная инспекция	<p>Специальные инспекции могут быть необходимы при проведении целевых проверок вследствие рекламаций или отзывов, связанных с предполагаемыми дефектами качества ЛС. Сообщения о побочных действиях ЛС также могут служить причиной проведения инспекции. Такие инспекции могут быть направлены на одно ЛС, на группу взаимосвязанных ЛС или на определенные операции, такие как смешивание, стерилизация или маркировка.</p> <p>Специальные инспекции могут также проводиться, чтобы установить, как производится определенное ЛС, в качестве предварительного условия санкционирования продажи или выдачи сертификата для экспорта</p>

<p>Обзор системы качества</p>	<p>Цель проверки систем качества – описать систему обеспечения качества, которая является показателем удовлетворительной работы. Она включает в себя описание системы качества и стандарты, которым нужно следовать. Обычно все эти сведения содержатся в руководстве, где установлена политика производителя ЛС по обеспечению качества. В этом руководстве также устанавливается структура управления, необходимая для осуществления этой политики; приводятся процедуры для каждого уровня управления, гарантирующие, что для продукции устанавливаются адекватные стандарты качества, правильно устанавливаются производственные процессы, протоколы сохраняются, а контроль качества и другая деятельность по обеспечению качества действительно осуществляются</p>
-------------------------------	--

Руководящие принципы также полезны и для производителей ЛС при проведении самоинспекции или аудита качества.

В настоящее время инспекции ВОЗ на соответствие требованиям Правил GMP:

- **Основаны на риске:** все инспекции должны планироваться, проводиться, и, в случае контрольных инспекций, с частотой и уровнем детализации, которые учитывают характер производимой продукции и историю соответствия требованиям проверяемого участка.

- **Используют опыт национальных регулирующих органов по ЛС, действующих в соответствии с эквивалентными стандартами:** если в последнее время ВОЗ располагает удовлетворительными, актуальными и надежными доказательствами соответствия, это будет учитываться при планировании выездной инспекций на, либо инспекции могут быть отменены или отложены.

- **Проводятся в сотрудничестве с регулируемыми сторонами:** всегда и везде, где это возможно, инспекции ВОЗ:

- максимально используют ограниченные ресурсы международной инспекции;

- используют опыт и знания международной инспекции;

- максимизируют полезность результатов инспекции;

- минимизируют регуляторную нагрузку на проверяемых.

**Инспекции ВОЗ определяет основные элементы организации проведения инспекций:**

**Независимость:** члены инспекционной группы должны быть беспристрастными и свободными от воздействий, которые могут негативно повлиять на их объективность.

**Цели и объем инспекции:** должны быть определены цели и объем инспекции. Предварительный план инспекции должен быть предоставлен производителю и согласован до инспекции.

**Роли и обязанности:** роли и обязанности всего персонала, участвующего в инспекции, должны быть четко определены, чтобы можно было оправдать ожидания и понять ответственность каждого из них.

**Ресурсы:** ресурсы должны быть адекватными с точки зрения компетентных инспекторов, опыта, распределения времени и доступа к внешней технической и другой информации, способствуя тем самым достоверности результатов инспекции.

**Компетенция инспекционной группы:** инспекционная группа должна состоять из инспекторов, имеющих навыки проведения аудита, образование, опыт работы в области нормативных требований, которые соответствуют поставленным перед ними задачам инспекции. Представители национальных регулирующих органов, агентств по закупкам и другие сотрудники ВОЗ могут сопровождать инспекционную группу на производственную площадку в качестве наблюдателей или для целей обучения.

Инспекторы могут применять краткую ведомость проверки (списки контрольных вопросов), чтобы убедиться, что охвачены все операции. Очень подробная ведомость инспекции используется специально для обучения инспекторов. Опыт показывает, что жесткое следование слишком подробной ведомости инспекции может привести к возможным недосмотрам легкоуязвимых участков системы качества, специфических для производителя ЛС.

**Согласованность процедур:** инспекция должна проводиться под руководством инспектора ВОЗ в соответствии с определенными руководящими принципами. Инспектор ВОЗ, несущий общую ответственность за инспекции, должен обеспечить согласованность между инспекциями того же типа и объема.

**Адекватность инспекционной документации:** документация, связанная с каждой инспекцией, такая как отчеты об инспекции, должна предоставлять адекватную информацию, относящуюся к предварительной оценке продукта, для обеспечения непрерывности между последовательными инспекциями и для оказания помощи производителям ЛС в улучшении качества.

**Конфиденциальность и стандарты поведения:** инспекторы должны сохранять конфиденциальность в отношении информации и документации, связанной с инспекцией, и должны соответствовать определенным стандартам поведения ВОЗ. Процесс инспекции должен быть прозрачным для всех участников.

**Результаты и выводы инспекции:** результаты и выводы инспекции должны быть последовательными и точными, с учетом возможных ограничений.

Список руководящих документов ВОЗ, касающихся инспекций на соответствие требованиям Руководства GMP, представлен в **Приложении Б**.

ВОЗ проводит программу предварительной квалификации (преквалификации) с помощью которой обеспечивает качество, безопасность и эффективность отдельных приоритетных для жизни ЛС, средств диагностики и вакцин. Цель проведения преквалификации – оценить, соответствует

ли жизненно важные ЛС требованиям, предъявляемым ВОЗ, и производится ли оно в соответствии с современными требованиями GMP. Сегодня в преквалификационный список препаратов ВОЗ входят ЛС для лечения ВИЧ/СПИДа, малярии, туберкулеза, гриппа, препараты цинка, а также ЛС для репродуктивной медицины [10, 36, 86].

Любой производитель ЛС, заинтересованный прохождением оценки ЛС и производственных участков по программе преквалификации может заявить об этом.

Прежде чем предоставить предварительную квалификацию активной фармацевтической субстанции (АФС) или готового лекарственного средства (ГЛС), ВОЗ должна оценить, работают ли соответствующие производственные площадки в соответствии с Руководством GMP ВОЗ. Это может быть осуществлено путем выездного инспектирования или путем признания результатов инспекций, проводимых национальными органами регулирования ЛС, действующими в соответствии с эквивалентными стандартами [140].

Инспекции производственных площадок ЛС, представленных на преквалификацию, проводятся на соответствие требованиям GMP ВОЗ. Все инспекции выполняются выборочно: то есть не каждый элемент GMP или все отделы производственной площадки будут проверяться, а только те элементы, которые имеют непосредственное отношение к представленному продукту(ам). Более чем один продукт может быть оценен за одну проверку [35].

В случае воспроизведенных ГЛС, представленных для предварительной квалификации, может также потребоваться инспекция контрактной исследовательской организации, которая провела клиническое исследование. Как правило, это клиническое исследование будет принимать форму исследования биоэквивалентности, целью которого является демонстрация терапевтической эквивалентности (т.е. эффективности и безопасности) с продуктом-новатором.

Поэтому инспекции контрактной исследовательской организации (CRO) являются специфическими для исследования: каждая инспекция CRO связана с исследованием, которое проводилось в отношении конкретного продукта. Во время инспекции CRO проводится оценка соответствия требованиям GCP ВОЗ и Руководства ВОЗ для организаций, проводящих исследования *in vivo* на биоэквивалентность [116, 119].

ВОЗ также проверяет лаборатории контроля качества ЛС, которые подали заявки на преквалификацию. Инспекции лабораторий контроля качества ЛС проводятся для оценки соответствия надлежащей практике для лабораторий контроля качества ЛС ВОЗ (GPOCL), надлежащей практики для фармацевтических микробиологических лабораторий ВОЗ и GMP ВОЗ [121].

При прохождении производителем ЛС процедуры преквалификации инспектирование проводится командой квалифицированных и опытных

инспекторов, в которую входят представитель ВОЗ, инспектор от авторитетного инспектората, национальный инспектор и наблюдатель от принимающей стороны. Во время инспекции происходит проверка предприятий на соответствие требованиям GMP, GCP и GLP.

Краткое содержание руководств ВОЗ представлено в **Приложениях № В и Г**.

В приложении В описаны: краткое содержание руководств ВОЗ по инспектированию лабораторий контроля качества ЛС, принципы совместной процедуры инспектирования, порядок освобождения от инспектирования.

В приложении Г описаны: роли и обязанности инспекционной группы, этапы планирования инспекции ВОЗ, этапы проведения инспекции ВОЗ, типы инспекции производства АФС и готовой фармацевтической продукции для прохождения процедуры преквалификации ВОЗ.

После проведения предварительной квалификации ВОЗ регулярно проводит контрольные инспекции для подтверждения того, что производственные площадки соответствуют стандартам GMP ВОЗ или, в случае жалоб, как часть расследования. Частота и продолжительность плановых инспекций определяются в соответствии с принципами управления рисками качества. Точно так же проводят регулярные инспекции лабораторий контроля качества ЛС. CRO не подлежат инспекции после предварительной квалификации.

Все инспекции проводятся на английском языке. Для обеспечения бесперебойной и эффективной инспекции документы управления качеством высокого уровня должны быть доступны на английском языке. Требования к письменному и устному переводу, если таковые имеются, обсуждаются с производителем ЛС задолго до инспекции.

**Отчеты об инспекциях ВОЗ** (англ. WHO Public Inspection Reports, WHOPIR) размещают на официальном веб-сайте ВОЗ, они являются ключевым результатом предварительной квалификации ВОЗ ЛС.

WHOPIR представляет собой краткое изложение отчета об инспекции:

- производственной площадки АФС;
- производственной площадки ГЛС;
- CRO (биоэквивалентность или другое клиническое исследование, выполненное в отношении ГЛС, представленного на преквалификацию);
- лаборатории контроля качества ЛС.

ВОЗ не размещает отчеты в отношении инспекций, результаты которых отрицательны.

Целью отчета об инспекциях ВОЗ является предоставление фактического и объективного протокола инспекции, который включает в себя наблюдения и выводы (положительные или отрицательные) для каждой проверенной деятельности. Каждое наблюдение, включенное в отчет, должно иметь ссылку на соответствующий пункт Руководства по GMP. Отчет не

должен содержать комментарии. Каждое несоответствие должно быть классифицировано как критическое (высокий риск нанесения вреда пациенту), серьезное (ЛС не соответствует требованиям регистрационному досье, значительное отклонение от руководства по GMP) и другое (незначительное отклонение от руководства по GMP).

Содержание отчета инспектора включает разделы:

**Часть 1.** Общая информация. Информация инспектора (дата инспекции, тип, Ф. И. О. инспекторов, руководство по GMP ВОЗ с указанием ссылки на документ на веб-сайте, краткое резюме производства, основные изменения с момента предыдущего осмотра, резюме прошедших инспекций, отобранные пробы и полученные результаты, информация об изъятии из продажи любого продукта за последние 2 года в связи с несоблюдением требований Правил GMP).

**Часть 2.** Краткое резюме выводов и рекомендаций. Данная часть отчета организована на основе разделов Руководства GMP ВОЗ, а также может быть организована в соответствии с шестью системами контроля:

1. Фармацевтическая система качества.
2. Система производства.
3. Система оборудования.
4. Система лаборатории.
5. Система материалов.
6. Система упаковки и маркировки.

**Часть 3.** Перечень несоответствий по категориям с указанием ссылки на Руководство GMP.

**Часть 4.** Результат. Предварительное заключение.

**Часть 5.** Список руководств и рекомендаций ВОЗ, упомянутых в инспекции.

**Часть 6.** Оценка производителем ЛС результатов инспектирования, окончательное заключение, рейтинг риска, дата следующей инспекции.

Статус соответствия руководству GMP ВОЗ должен определять характер и количество недостатков:

- А) когда есть только другие несоответствия:
- предприятие считается работающим на приемлемом уровне соответствия требованиям GMP;
  - ожидается, что производитель предоставит план CAPA;
  - план CAPA будет оценена и проверена в течение следующей плановой проверки.

Б) При наличии других и нескольких серьезных несоответствий (например, <6):

- предприятие соответствует GMP после оценки плана CAPA;
- предоставление плана CAPA для всех несоответствий;
- план CAPA оцениваются документарно и могут включать или не включать инспекцию на месте.

В) При наличии критических или нескольких основных несоответствий (например, ≥6):

- предприятие считается работающим на неприемлемом уровне соответствия требованиям GMP;
- обычно требуется повторная инспекция;
- применяются административные или правоприменительные меры.

Результаты проведенных проверок показывают, что программа преквалификации ВОЗ вносит огромный вклад в обеспечение населения ЛС гарантированного качества [101].

Руководящие документы ВОЗ, касающиеся инспекций на соответствие требованиям соответствия GMP, разбиты по тематикам:

- руководства по инспекционной практике;
- руководства по производственной практике;
- руководства для лабораторий и подрядных исследовательских организаций;
- руководства по процедурам предварительной квалификации.

Также ВОЗ изданы руководящие документы для инспекции производства АФС и ГЛС.

С целью анализа требований ВОЗ по инспектированию на соответствие требованиям руководства GMP были определены основные критерии:

- **Требования к инспекторату** (наличие руководства, описывающего требования к системе качества инспектората).
- **Требования к инспектору** (квалификация и образование инспектора).
- **Руководство, регулирующее инспектирование** (правила проведения инспектирования производителей ЛС).
- **Руководства для инспекторов** (документ, позволяющий классифицировать выявленные несоответствия требованиям GMP, список контрольных вопросов (вопросник или чек-лист), дополнительные руководства для работы инспекторов).
- **Руководства для производителей ЛС** (рекомендации для производителей ЛС (специальные руководства), правила проведения самоинспекции (аудитов качества), правила проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов).

Результаты анализа руководящих документов ВОЗ по инспектированию на соответствие требованиям руководства по GMP представлены в таблице 3.

Табл. 3. Руководящие документов ВОЗ по инспектированию на соответствие требованиям руководства по GMP

Документ ВОЗ	Наличие	Название документа, год издания	Комментарии
<b>Требования к инспекторату</b>			
Требования к системам качества для национальных надзорных органов в сфере надлежащей производственной практики (инспекторов)	+	Требования к системам качества для национальных надзорных органов (инспекторов) в сфере надлежащей производственной практики. Приложение 8, серия технических докладов ВОЗ 902, 2002 г.	На сайте ВОЗ в июле 2019 г. размещен проект с представленными обновлениями
<b>Требования к инспектору</b>			
Требования к квалификации инспекторов по GMP	+	Инспектирование фармацевтических производителей. Приложение № 2, серия технических докладов ВОЗ 823, 1992 г.	Общие требования, гармонизированные с ВОЗ, PIC/C, ЕС: персонал фармацевтического инспектората должен обладать соответствующим образованием, квалификацией, опытом и знаниями в области инспектирования, должен проходить соответствующее непрерывное обучение. Следует вести и сохранять записи о пройденном обучении и полученной квалификации каждого инспектора
<b>Руководство, регулирующее инспектирование</b>			
Документ, описывающий правила проведения инспектирования производителей ЛС	+	Инспектирование фармацевтических производителей. Приложение 2, серия технических докладов ВОЗ 823, 1992 г.	
<b>Руководства для инспекторов</b>			
Документ, позволяющий классифицировать выявленные несоответствия требованиям GMP	+	Руководство по надлежащей производственной практике: отчет об инспекции (пересмотренный), включая образец сертификата	Представлена краткая классификация несоответствий: <ul style="list-style-type: none"> <li>• критические,</li> <li>• основные,</li> <li>• другие.</li> </ul>
Проверочный лист, применяемый при инспектировании (список контрольных вопросов (вопросник) или чек-лист)	-	Отсутствует у ВОЗ	Отсутствует у ВОЗ



Окончание таблицы 3

Дополнительные руководства для инспекторов	Много	Руководство по надлежащей практике для документарной инспекции на соответствие GMP, GLP и GCP для решений в области ЛС медицинского назначения, (2018 г.)	Руководство содержит основные элементы документарной инспекции на соответствие требованиям GMP, GLP и GCP проверки и предназначено для инспекторов с целью уменьшить необходимость дублирования инспекции и укрепить взаимное доверие между инспекторатами разных стран
<b>Руководства для производителей ЛС</b>			
Рекомендации для производителей ЛС (специальные руководства)	Много	Пример: Базовое руководство, регламентирующее допустимое время хранения (2015 г.)	Руководство устанавливает приемлемые периоды хранения до следующего этапа обработки для промежуточных продуктов
	Проект	Руководство ВОЗ по работе с отклонениями и управлению рисками (2013 г.)	Документ представляет собой руководство для производителей вакцин, прошедших предварительную квалификацию, и содержит руководство по подходам к обработке запланированных или незапланированных отклонений, а также к оценке и управлению рисками качества
Документ для производителей ЛС, описывающий правила проведения самоинспекции (аудитов качества)	+	Инспектирование фармацевтических производителей (1992 г.)	Документ может быть применим для самоинспекции и аудитов качества
Документ для производителей ЛС, описывающий правила проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов	-	Отсутствуют у ВОЗ	Отсутствуют у ВОЗ

В результате проведенного анализа установлено, что на данный момент отсутствуют требования ВОЗ в отношении проверочных листов (вопросников), документов для производителей ЛС, описывающих правила проведения самоинспекции (аудитов качества) и правила проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

### 1.5.2. Схема сотрудничества фармацевтических инспекций

Международная негосударственная организация Схема сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S – аббревиатуру PIC/S используют для сокращения названия Конвенции о фармацевтической инспекции (PIC) и PIC/S, действующих параллельно), объединяющая на данный момент 52 страны, была создана в 1995 г. в целях концентрации усилий фармацевтических инспекций разных стран, унификации подходов к проведению инспекций и требований, предъявляемых к производителям ЛС [55, 138]. Цель PIC/S заключается в гармонизации инспекционных процедур во всем мире путем разработки общих стандартов в области требований Правил GMP и предоставления возможностей для профессиональной подготовки инспекторов. Деятельность также направлена на содействие сотрудничеству и улучшение взаимодействия между компетентными органами, региональными и международными организациями, с целью укрепления взаимного доверия [138].

PIC/S открыта для участия в ней компетентных уполномоченных учреждений других стран, выполнивших требования по созданию необходимых условий для инспектирования и получения сравнительных результатов.

Важнейшим требованием к кандидатам на вступление в PIC/S является наличие государственного законодательства, предоставляющего органам, входящим в систему здравоохранения, полномочия для эффективного контроля производителей ЛС, принятие национальных Правил GMP, сопоставимых с требованиями PIC/S, формирование GMP-инспектората, имеющего собственную систему качества и необходимые ресурсы [39].

В 2017 г. Россией была подана предварительная заявка на вступление в PIC/S. В 2019 г. Комитет должностных лиц PIC/S положительно оценил заявку, следовательно, Россия сможет подать заявку на получение статуса полноправного члена PIC/S [94].

С момента своего создания PIC/S активно участвует в разработке и продвижении гармонизированных стандартов GMP и руководящих документов. Первые версии Руководств GMP PIC/S были основаны на принципах GMP ВОЗ, затем в 1989 г. было принято Руководство GMP ЕС, и в 2007 г. GMP PIC/S стала эквивалентна GMP ЕС.

В дополнение к Руководству GMP, PIC/S также была пионером в разработке ряда руководящих принципов и руководящих документов, таких как мастер-файл, рекомендация о требованиях к системе качества для фармацевтических инспекций и первое руководство по производству АФС. В действительности, PIC/S сыграла важную роль в разработке первого проекта руководства ICH Q7 для АФС (Правила надлежащей производственной практики для активных фармацевтических субстанций) [125], который был завершен ICH в 2000 г. и затем принят PIC/S.

В феврале 2016 г. вступил в силу пересмотренный Меморандум о взаимопонимании между ВОЗ и PIC/S. Ведется работа по объединению усилий PIC/S, ICH и Международной коалиции регуляторных органов (англ. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA) – ведущей мировой организацией по взаимодействию регуляторных органов в сфере обращения ЛС.

Все общедоступные руководства и документы PIC/S представлены в Приложении Д.

Документы PIC/S классифицируются на 3 раздела:

- для инспекторов (13 документов);
- для инспекторов (27 документов);
- для промышленности (10 документов).

В документе PI 013-3 «Стандартная рабочая процедура PIC/S, формат отчета об инспекции» указано, что формат отчета об инспекции PIC/S соответствует формату, используемому для подготовки отчета об инспекции ЕС.

В документе PI 031-1 «Стандартная рабочая процедура, совместные инспекции» описан порядок проведения инспекций, проводимых группой инспекторов из разных регуляторных органов стран – членов PIC/S.

Памятные записки PIC/S были составлены в качестве инструмента гармонизации инспекций GMP с целью содействия эффективному планированию и проведению инспекций. В Памятных записках PIC/S перечисляются объекты проверки, основные вопросы и ссылки на нормативные документы. Памятные записки могут быть полезны при обучении инспекторов, но это не должно рассматриваться как замена обучения.

В Памятной записке для инспекторов PI 037-1 по оценке внедрения системы управления рисками качества «Рекомендация PIC/S по планированию инспекций на основе оценки рисков» представлена методология управления рисками качества, которая позволяет инспекторам присваивать производителям ЛС относительный рейтинг риска при планировании программы плановых инспекций для этих производителей. Рейтинги риска основаны на оценке двух видов риска – внутренний риск и риск, связанный с соблюдением требований Правил GMP. Внутренний риск отражает сложность производства, его процессы и продукты, а также критичность продуктов или услуг. Риск, связанный с соблюдением требований Правил GMP, оценивается сразу после плановой инспекции с учетом классификации и количества выявленных несоответствий. Затем данные два риска объединяются с использованием простой матрицы рейтинга относительного риска для производителя ЛС, и именно этот рейтинг учитывается при определении частоты следующей плановой инспекции.

В 2018 г. было опубликовано PI 048-1 «Руководство по надежности GMP инспекции», в котором описан процесс удаленной инспекции зарубежных фармацевтических предприятий на соответствие требованиям

Правил GMP. Подтверждение соответствия требованиям Правил GMP посредством удаленной (документарной) инспекции, где это применимо, без проведения инспекции на месте позволяет избежать дублирования работы регулирующих органов, снижает регуляторную нагрузку на производственные площадки ЛС и позволяет более эффективно использовать глобальные инспекционные ресурсы.

Руководство GMP PIC/S требует, чтобы производители ЛС смогли продемонстрировать эффективность ФСК и, при внесении изменений, применение принципов управления рисками при обеспечении качества.

В январе 2019 г. было опубликовано руководство PIC/S (PI 040-1), содержащее рекомендации относительно классификации выявляемых несоответствий требованиям Правил GMP. Руководство разработано в качестве вспомогательного инструмента для риск-ориентированной классификации несоответствий требованиям GMP с целью выработки единой позиции по данному вопросу среди GMP-инспекторов. Руководство PI 040-1 должно информировать фармацевтическую отрасль о принципах классификации выявляемых несоответствий с приведением конкретных примеров. Также в качестве одной из целей создания PI 040-1 указывается выработка единого подхода у регуляторов разных стран в области принятия необходимых мер в ответ на выявление критических и существенных несоответствий [54].

В 2019 г. PIC/S был издан проект рекомендаций для инспекторов «Как оценить эффективность фармацевтической системы качества в связи с управлением изменениями, основанными на оценке риска» в поддержку реализации принципов и концепций, изложенных в Руководстве ICH Q12 «Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата». Руководство ICH Q12 посвящено проблеме гармонизации регуляторных подходов к изменениям, вносимым в раздел «Качество» регистрационного досье в послерегистрационный период жизненного цикла ЛП [74]. Новое руководство можно рассматривать как продолжение и развитие других документов ICH. Основные положения ICH Q12: классификация послерегистрационных изменений, установленные условия, протокол управления послерегистрационными изменениями и управление жизненным циклом ЛП. В ICH Q12 подчеркнута важная роль взаимосвязи между оценкой регистрационных досье и официальным инспектированием производителей ЛС на соответствие требованиям Правил GMP. Разъяснения касаются взаимодополняющего характера функций экспертов и инспектора. Обращено внимание на тот факт, что регулярное общение и обмен информацией между экспертами и инспекторами необходимы для использования включенных в руководство регуляторных инструментов. Информация о производственной площадке, полученная при проведенной инспекции, должна представляться экспертам в регуляторный орган, а последняя версия документа в соответствующих случаях

должна быть доступна инспекторам. Обмен информацией между экспертами и инспекторами может облегчить рассмотрение заявки на регистрацию конкретного продукта [74].

Проект рекомендаций PIC/S для инспекторов «Как оценить эффективность фармацевтической системы качества в связи с управлением изменениями, основанными на оценке риска» представляет собой руководящие указания по оценке и демонстрации эффективности ФСК в отношении управления изменениями, основанными на оценке риска (риск-ориентированное управление изменениями).

В таблице 4 проведен анализ основных документов PIC/S по инспектированию на соответствие требованиям руководства по GMP по ранее выбранным критериям.

**Табл. 4.** Основные руководства и документов PIC/S по инспектированию на соответствие требованиям руководства по GMP

Документ PIC/S	Наличие	Название документа, год издания	Комментарии
<b>Требования к инспекторату</b>			
Требования к системам качества для национальных надзорных органов (инспекторов) в сфере надлежащей производственной практики	+	PI 002-3 «Требования к системе качества фармацевтических инспекторов» (2007 г.)	
Дополнительные руководства для инспекторов	+	PI 013-3 «Стандартная рабочая процедура PIC/S, формат отчета об инспекции» (2007 г.) PI 031-1 «Стандартная рабочая процедура, совместные инспекции» (2009 г.) PI 048-1 Руководство по надежности GMP инспекции (2018 г.)	
<b>Требования к инспектору</b>			
Требования к квалификации инспекторов по GMP	+	PI 002-3 «Требования к системе качества фармацевтических инспекторов» (2007 г.)	Общие требования, гармонизированные с ВОЗ, PIC/S, ЕС: Персонал фармацевтического инспектората должен обладать соответствующим образованием, квалификацией, опытом и знаниями в области инспектирования,

			должен проходить соответствующее непрерывное обучение. Следует вести и сохранять записи о пройденном обучении и полученной квалификации каждого инспектора
<b>Руководство, регулирующее инспектирование</b>			
Документ, описывающий правила проведения инспектирования производителей ЛС	-	Отсутствует у PIC/S	Отсутствует у PIC/S
<b>Руководства для инспекторов</b>			
Документ, позволяющий классифицировать выявленные несоответствия требованиям Правил GMP	+	Руководство PIC/S PI 040-1 по классификации несоответствий требованиям GMP (2019 г.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Критическое</li> <li>• Существенное</li> <li>• Прочее</li> </ul>
Проверочный лист, применяемый при инспектировании (список контрольных вопросов (вопросник) или чек-лист)	+	<p>Имеются Памятные записки по инспекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АФС (PI 030-1, 2009 г.)</li> <li>• биотехнологических производств (PI 024-2, 2007 г.)</li> <li>• внедрения системы управления рисками (PI 038-1, 2012 г.)</li> <li>• лабораторий контроля качества (PI 023-2, 2007 г.)</li> <li>• коммунальных служб (PI 009-3, 2007 г.)</li> <li>• нерекрестного загрязнения (PI 043-1, 2018 г.)</li> <li>• медицинских газов (PI 025-2, 2007 г.)</li> <li>• упаковки (PI 028-1, 2009 г.)</li> </ul>	В Памятных записках PIC/S перечисляются объекты проверки, основные вопросы и ссылки на нормативные документы. Памятные записки могут быть полезны при обучении инспекторов
Дополнительные руководства для инспекторов	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PI 037-1 рекомендация по планированию инспекций на основе оценки рисков (2012 г.)</li> </ul>	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PI 054-1 Рекомендации: как оценить эффективность фармацевтической системы качества в связи с управлением изменениями, основанными на оценке риска (проект, 2019 г.)</li> </ul>	
<b>Руководства для производителей ЛС</b>			
Рекомендации для производителей ЛС (специальные руководства)	много	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PE 009-14 Руководство PIC/S GMP (2018 г.)</li> <li>• PE 008-4 Пояснительные записки для фармацевтических производителей по подготовке мастер-файла (2008 г.)</li> <li>• Консультационный документ по приложению 1 (производство стерильных ЛС) (2020 г.)</li> <li>• PI 020-3 Мастер-файл для складов плазмы (2007 г.)</li> </ul>	
Документ для производителей ЛС, описывающий правила проведения самоинспекции (аудитов качества)	-	Отсутствует у PIC/S	Отсутствует у PIC/S
Документ для производителей ЛС, описывающий правила проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов	-	Отсутствует у PIC/S	Отсутствует у PIC/S

В результате проведенного анализа документов PIC/S установлено, что отсутствуют информация о правилах проведения инспектирования производителей ЛС, отсутствуют руководства для производителей ЛС, описывающие правила проведения самоинспекции (аудитов качества) и правила проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

### 1.5.3. Евразийский экономический союз

В декабрь 2014 г. страны – участники ЕАЭС (Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Российская Федерация) подписали Соглашение о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС (Соглашение) [20]. Соглашение стран – участниц ЕАЭС о едином фармацевтическом рынке определяет положения, направленные на повышение доступности безопасных, эффективных и качественных ЛС для населения государств – членов ЕАЭС и повышение конкурентоспособности фармацевтической промышленности государств – членов ЕАЭС на мировом рынке. Для реализации данного Соглашения были приняты межгосударственные документы, обеспечивающие начало работы общего рынка. В этих документах определены общие требования к ЛС, отвечающим высшим стандартам качества (GMP, GCP, GDP, GLP и пр.).

Ряд GxP ЕАЭС (например, GLP ЕАЭС, GCP ЕАЭС и др.) показывает, что версии ЕАЭС разработаны с целью гармонизации международных договоров и актов, составляющих право ЕАЭС в области обращения ЛС, с законодательством Европейского союза и требованиями Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) в этой области. Правила GMP Союза созданы на основе редакции Правил GMP ЕС, изложенных в томе 4 собрания законодательных актов об обращении лекарственных средств ЕС EudraLex [120].

Сравнительный анализ данных документов с российскими версиями (GLP России, GCP России) показывает, что они не являются идентичными по наполнению, т. е. существенно различаются по структуре, установленным понятиям и, соответственно, не могут быть таковыми по применению.

Вступили в силу требования к проведению фармацевтических инспекций и инспекторату Евразийской экономической комиссии (ЕЭК):

1. Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 82 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государств – членов Евразийского экономического союза».

2. Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 83 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций».

3. Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 90 «Об утверждении Порядка формирования и ведения реестра фармацевтических инспекторов Евразийского экономического союза».

4. Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 91 «Об утверждении Порядка обеспечения проведения совместных фармацевтических инспекций».

5. Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 93 «О признании результатов инспектирования производства ЛС».

В рамках ЕАЭС в настоящее время не предполагается формирование какого-либо наднационального органа, наделенного полномочиями на осуществление фармацевтических инспекций. Все работы по инспектиро-



ванию производственных площадок выполняются силами национальных инспекторов государств – членов ЕАЭС.

В Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 83 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций» перечислены виды инспекций, приведены форма бланка сертификата соответствия производителя ЛС требованиям Правил GMP ЕАЭС и формы основных документов, заполняемых инспекторами: программа проведения фармацевтических инспекций, форму контрольного листа (табл. 5), отчет о проведении фармацевтической инспекции.

Фармацевтическая инспекция ЕАЭС подразделяется на плановую, внеплановую и повторную (контрольную).

Выполняемые фармацевтическими инспекторами государств – членов ЕАЭС фармацевтические инспекции на соответствие требованиям Правил GMP ЕАЭС носят «сайт-ориентированный» характер. Иными словами, фармацевтическим инспектором оценивается степень соответствия работы площадки по выпуску определенного вида лекарственных форм (а не конкретного ЛП) Правилам GMP ЕАЭС. В этом заключается основное отличие таких инспекций от ранее принятых в национальной регуляторной практике некоторых из государств – членов ЕАЭС (например, Республики Казахстан и России). Однако «препарат-специфичные инспекции» (как инспекции, анализирующие степень выполнения требований Правил GMP при производстве конкретного ЛП) также сохранятся, но уже будут носить характер внеплановых инспекций, выполняемых по замечаниям в рамках экспертизы регистрационных досье ЛП [79, 85].

Следует обратить особое внимание на то, что в рамках системы GMP ЕАЭС инспекции производственных площадок, которые осуществляют выпуск АФС, не являются в целом обязательными: подтверждение соответствия производства требованиям GMP ЕАЭС возложено на производителя ЛП, который обязан представить в составе регистрационного досье результаты аудита производителей АФС (подраздел 3.2.S.2 модуля 3 регистрационного досье). Тем не менее возможны 3 варианта выполнения инспекций производителя АФС:

– добровольное плановое инспектирование площадки производства АФС по ее заявлению в целях представления сертификата GMP в последующем производителям ЛП, которые будут покупать у площадки АФС;

– обязательное плановое инспектирование площадки, которая выпускает АФС биологического происхождения или стерильную АФС (независимо от природы данной АФС);

– обязательное внеплановое инспектирование площадки, которая выпускает АФС, в случае замечаний в процессе экспертизы регистрационного досье к подразделу 3.2.S. модуля 3 регистрационного досье [85].

Инспекционная группа формируется на основании соответствующего распоряжения руководителя фармацевтического инспектората из сотруд-

ников фармацевтического инспектората и привлеченных экспертов (если это предусмотрено), в соответствии с процедурами, установленными руководством по качеству фармацевтического инспектората. Ведущий инспектор и члены инспекционной группы обязаны предварительно изучить документы и другую доступную информацию, относящуюся к инспектируемой деятельности.

Инспекция проводится фармацевтическим инспекторатом на основании плана проведения инспекций, заявки на проведение инспекции или по требованию уполномоченного органа государства – члена ЕАЭС (например, в целях лицензирования, регистрации или проведения расследований, связанных с качеством ЛП), в соответствии с программой проведения инспекции производства ЛС по установленной форме. Ведущий инспектор обеспечивает разработку программы инспекции и подготовку контрольных листов по установленной форме (табл. 5) либо иных форм рабочих записей.

**Табл. 5.** Форма контрольного листа в соответствии с Правилами проведения фармацевтических инспекций ЕАЭС

Пункты Правил GMP ЕАЭС	Контрольный вопрос	Идентификация проверенного объекта	Информация (свидетельства) о соответствии	Информация (свидетельства) о несоответствии
1	2	3	4	5

В программе проведения фармацевтических инспекций объекты инспекций разделены в соответствии с разделами Правил GMP ЕАЭС (табл. 6).

**Табл. 6.** Объекты фармацевтической инспекции ЕАЭС

Разделы Правил GMP ЕАЭС	Объекты инспекции
<b>I. Фармацевтическая система качества</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Руководство по качеству</li> <li>2. Ответственность и обязанности руководства</li> <li>3. Анализ со стороны руководства</li> <li>4. Система управления изменениями</li> <li>5. Система управления поставщиками и подрядчиками</li> <li>6. Работа с отклонениями и несоответствиями</li> <li>7. Система корректирующих и предупреждающих действий</li> <li>8. Система выпуска продукции в обращение</li> <li>9. Обзоры качества продукции</li> <li>10. Система управления рисками для качества</li> </ol>

Окончание таблицы 6

<b>II. Персонал</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Организационная структура</li> <li>2. Ключевой персонал</li> <li>3. Система обучения</li> <li>4. Гигиена персонала</li> <li>5. Консультанты</li> </ol>
<b>III. Помещения и оборудование</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проект и квалификация помещений, оборудования и инженерных систем</li> <li>2. Мониторинг, очистка и обслуживание</li> <li>3. Складские, производственные и вспомогательные зоны</li> <li>4. Зоны контроля качества</li> </ol>
<b>IV. Документация</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Управление документацией и записями</li> <li>2. Хранение документов</li> <li>3. Процедуры и записи</li> </ol>
<b>V. Производство</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Предотвращение перекрестной контаминации</li> <li>2. Валидация процессов и процедур очистки</li> <li>3. Исходные и упаковочные материалы</li> <li>4. Технологический процесс и контроль в процессе производства</li> <li>5. Упаковка</li> <li>6. Производственная документация и записи</li> <li>7. Готовая продукция: хранение и реализация</li> <li>8. Обращение с несоответствующей продукцией</li> </ol>
<b>VI. Контроль качества</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Система контроля качества</li> <li>2. Надлежащая лабораторная практика</li> <li>3. Документация по контролю качества</li> <li>4. Отбор проб</li> <li>5. Проведение испытаний</li> <li>6. Контрольные и архивные образцы</li> <li>7. Программа текущего испытания стабильности</li> <li>8. Валидация и трансфер методик испытаний</li> </ol>
<b>VII. Аутсорсинговая деятельность</b>	
<b>VIII. Рекламации и отзывы продукции</b>	
<b>IX. Самоинспекция</b>	

Процедура фармацевтической инспекции производителя ЛС включает в себя следующие этапы:

- а) прием и экспертизу представленных документов;
- б) согласование с субъектом в сфере обращения ЛС сроков проведения инспекции и направление ему программы инспекции;
- в) проведение инспекции производственного участка;
- г) проведение лабораторных испытаний отобранных проб (образцов) материалов или продукции (при необходимости);

- д) составление отчета о проведении инспекции;
- е) принятие решения о выдаче сертификата или о невозможности выдачи сертификата.

График проведения фармацевтической инспекции производителя ЛС включает в себя следующие этапы:

1. Вступительное совещание.
2. Ознакомление с системой качества.
3. Осмотр складских и производственных зон.
4. Осмотр инженерных систем и вспомогательных зон.
5. Осмотр зон контроля качества.
6. Проверка документации системы качества.
7. Проверка документации по обучению и гигиене персонала.
8. Проверка производственной документации.
9. Проверка документации по контролю качества.
10. Совещание инспекционной группы.
11. Заключительное совещание.

Сертификат GMP ЕАЭС выдается при условии устранения всех критических и существенных несоответствий, а также прочих несоответствий, если в совокупности они представляют собой существенные несоответствия. При комплектовании регистрационного досье любого ЛП представление документов, подтверждающих его производство в условиях надлежащей производственной практики (сертификат GMP Союза), является обязательным требованием [90]. На все остальные площадки, участвующие в процессе производства ЛП, должны быть представлены сертификаты, подтверждающие соответствие площадки требованиям Правил GMP независимо от юрисдикции выдавшего их органа [85].

Первая GMP-инспекция в рамках ЕАЭС была проведена 18.10.2018 по заявке компании Pfizer Export B.V., Нидерланды, фармацевтическим инспектором Министерства здравоохранения Республики Беларусь [44].

Построение единого рынка ЛС в рамках ЕАЭС – это сложный процесс для отрасли, для регулирующих органов и для экспертных центров. До 31 декабря 2020 г. уполномоченные органы государств – членов ЕАЭС при осуществлении государственной регистрации (перерегистрации, подтверждении регистрации, внесении изменений в регистрационное досье ЛП) ЛП в соответствии с законодательством государства – члена ЕАЭС взаимно признают документы, выданные уполномоченными органами государств – членов ЕАЭС, подтверждающие соответствие производства ЛП, произведенных в государствах – членах ЕАЭС, требованиям надлежащей производственной практики ЕАЭС или требованиям надлежащей производственной практики государств – членов ЕАЭС [80].

В 2019 г. был утвержден Административный регламент Минздрава России по предоставлению государственной услуги по регистрации ЛС в рамках ЕАЭС [62].

С 2019 г. в России в национальное законодательство готовится внесение изменений в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» с целью гармонизации положений законодательства России в сфере обращения ЛС в части подтверждения соответствия обращения ЛС требованиям Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС, а также урегулирование вопросов инспектирования производителей ЛС для медицинского применения. В соответствии с проектом ФЗ, фармацевтические инспекции производства ЛС для медицинского применения на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС будут проводиться по основаниям, предусмотренным актами, составляющими право ЕАЭС. К полномочиям федеральных органов исполнительной власти при обращении ЛС будет относиться новая функция – аттестация фармацевтических инспекторов в сфере надлежащей производственной практики ЕАЭС [70].

В таблице 7 проведен анализ основных документов ЕАЭС по инспектированию на соответствие требованиям Правил GMP по выбранным ранее критериям.

**Табл. 7.** Основные документы ЕАЭС, регулирующие инспектированию на соответствие требованиям Правил GMP

Документ ЕАЭС	Наличие	Название документа, год издания	Комментарии
<b>Требования к инспекторату</b>			
Требования к системам качества для национальных надзорных органов (инспекторов) в сфере надлежащей производственной практики	+	Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 82 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государств – членов Евразийского экономического союза»	
Дополнительные руководства для инспекторов	-	Отсутствует у ЕАЭС	Отсутствует у ЕАЭС
<b>Требования к инспектору</b>			
Требования к квалификации инспекторов по GMP	+	Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 82 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государств – членов Евразийского экономического союза»	Общие требования, гармонизированные с ВОЗ, PIC/C, ЕС: персонал фармацевтического инспектората должен обладать соответствующим образованием, квалификацией, опытом и знаниями в области инспектирования, должен проходить соответствующее непрерывное

			обучение. Следует вести и сохранять записи о пройденном обучении и полученной квалификации каждого инспектора
<b>Руководство, регулирующее инспектирование</b>			
Документ, описывающий правила проведения инспектирования производителей ЛС	+	Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 83 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций»	
<b>Руководства для инспекторов</b>			
Документ, позволяющий классифицировать выявленные несоответствия требованиям Правил GMP	+	Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 83 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций»	Представлена краткая классификация несоответствий: <ul style="list-style-type: none"> <li>• критические</li> <li>• существенные,</li> <li>• прочие</li> </ul>
Проверочный лист, применяемый при инспектировании (список контрольных вопросов (вопросник) или чек-лист)	-	Отсутствует у ЕАЭС	Отсутствует у ЕАЭС
Дополнительные руководства для инспекторов	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Решение Совета ЕЭК 3 ноября 2016 г. № 90 «Об утверждении Порядка формирования и ведения реестра фармацевтических инспекторов Евразийского экономического союза»</li> <li>• Решение Совета ЕЭК 3 ноября 2016 г. № 91 «Об утверждении Порядка обеспечения проведения совместных фармацевтических инспекций»</li> <li>• Решение Совета ЕЭК 3 ноября 2016 г. № 93 «О признании результатов инспектирования производства ЛС»</li> </ul>	Решения Коллегии ЕЭК являются наднациональными актами равного уровня, обязательного к исполнению характера и превосходят по силе национальные нормативные акты
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендация Коллегии ЕЭК 3 ноября 2016 г. № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения»</li> </ul>	Предназначены для государств – членов ЕАЭС. Рекомендации Коллегии ЕЭК, как следует из названия, являются актами, исполнение которых носит добровольный характер

Продолжение таблицы 7

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендация Коллегии ЕЭК 3 ноября 2016 г. № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения»</li> <li>• Рекомендация Коллегии ЕЭК от 13 декабря 2017 г. № 31 «О Требованиях к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств»</li> <li>• Рекомендация Коллегии ЕЭК от 6 августа 2019 г. № 24 «О Руководстве по контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов»</li> <li>• Рекомендация Коллегии ЕЭК от 26 февраля 2020 г. № 2 «О Руководстве по исчислению даты начала отсчета срока годности готовых лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения и ветеринарных лекарственных препаратов»</li> </ul>	
<b>Руководства для производителей ЛС</b>			
Рекомендации для производителей ЛС (специальные руководства)	-	Отсутствует у ЕАЭС	Отсутствует у ЕАЭС
Документ для производителей ЛС, описывающий правила проведения самоинспекции (аудитов качества)	-	Отсутствует у ЕАЭС	Отсутствует у ЕАЭС

Документ для производителей ЛС, описывающий правила проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов	-	Отсутствует у ЕАЭС	Отсутствует у ЕАЭС
--	---	--------------------	--------------------

В результате проведенного анализа установлено, что на данный момент отсутствуют требования ЕАЭС в отношении проверочных листов (вопросников), документов для производителей ЛС, описывающих правила проведения самоинспекции (аудитов качества) и правила проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

#### 1.5.4. Европейский союз

Фармацевтическая отрасль ЕС придерживается высоких стандартов управления качеством при разработке, производстве и контроле ЛС.

В ЕС системы по контролю производителей ЛС и инспекции на соответствие требованиям Руководства GMP являются одними из самых передовых в мире. ЕС разработал единый рынок с помощью стандартизированной системы законов, которые действуют во всех странах-членах [104]. Союз в настоящее время насчитывает 27 стран.

31 января 2020 г. из ЕС вышло Соединенное Королевство.

Европейское агентство по лекарственным средствам (The European Medicines Agency – EMA) ЕС играет координирующую роль в инспекциях на соответствие требованиям GMP и ключевую роль в разработке и гармонизации GMP на уровне ЕС и на международном уровне, позволяя, таким образом, укрепить глобальные цепочки поставок и улучшить доступ к разрешенным ЛС [91, 134]. EMA не имеет собственного инспектората, поэтому привлекает для этой цели представителей GMP-инспекторов регуляторных органов стран – членов ЕС.

Инспекции, проведенные каждой страной – членом ЕС, признаются на всей территории ЕС. Специфические обязательства по инспекциям, представленные в национальном законодательстве и в любых европейских директивах, должны включаться в системы качества национального инспектората.

В Швеции функционирует Агентство медицинской продукции (MPA), предоставляющее информацию о ЛС. Оно решает вопросы регистрации ЛС и инспектирует производителей [54, 107]. Французское Национальное агентство по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения (ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et



des Produits de Santé) решает проблемы импорта, экспорта, сертификации, запрета реализации ЛС [46, 102]. Австрийское агентство по охране здоровья и безопасности пищевых продуктов (AGES – Austrian Agency for Health and Food Safety) отвечает за проверку эффективности, безопасности и качества ЛС [103]. В Германии Центральный орган по охране здоровья в отношении лекарственных средств и медицинского оборудования (ZLG – Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten) проводит инспекции в соответствии с централизованной процедурой ЕС в случае участия Германии, обеспечивая безопасность пациентов путем осуществления надзора и контроля за производством и реализацией ЛС [124]. Агентство по безопасности и развитию в области фармацевтики Финляндии (FIMEA – Finnish Medicines Agency) – национальный компетентный регуляторный орган при Министерстве социального обеспечения и здравоохранения Финляндии, курирующий фармацевтическую отрасль. Его основными задачами являются контроль в сфере обращения ЛС (лицензирование, регулярные инспекции, испытания качества ЛС), донорской крови и тканей, а также развитие фармацевтического сектора [122].

На сегодня в ЕС существуют как централизованная процедура регистрации ЛС, так и процедура взаимного признания: принятое в одной из стран решение получает автоматическое признание другими странами ЕС [49, 118]. Это подтверждено наличием договора о взаимном признании норм требований GMP странами ЕС и другими государствами, в частности, США, Японией, Великобританией, Австралией и др.

В соответствии со статьями 42 и 111 Директивы 2001/83/ЕС и статьями 46 и 80 Директивы 2001/82/ЕС предусмотрены инспекции производителей и импортеров ЛС, а в соответствии со статьей 15 Директивы 2001/20/ЕС – инспекции производителей и импортеров исследуемых ЛС.

Кроме того, статья 111 Директивы 2001/83/ЕС и статья 80 Директивы 2001/82/ЕС содержат положения по инспектированию производителей и импортеров АФС, используемых в качестве исходных материалов.

Комитет ЕМА по ЛС для использования человеком совместно с регулируемыми органами стран – членов ЕС издает множество научных рекомендаций (руководств), чтобы помочь заявителям подготовить заявки на получение регистрационного удостоверения на ЛС. Научные рекомендации отражают согласованный подход стран – членов ЕС и ЕМА к интерпретации требований, изложенных в руководящих принципах и директивах, но не имеют юридической силы. ЕМА настоятельно рекомендует заявителям и владельцам лицензий следовать этим рекомендациям [49].

Методической базой проведения инспекций на соответствие требованиям GMP ЕС служит Сборник процедур Сообщества по инспекциям и обмену информацией (далее – Сообщество), созданный совместно Евро-

пейской комиссией (ЕК) и ЕМА и регулярно обновляемый [114]. Документ содержит описание большинства процедур и требований, соблюдаемых инспекторами GMP и GDP государств – членов ЕС. В частности, описаны общие требования к системе качества инспекторов, процедурам инспектирования (включая классификацию выявленных несоответствий); подходы, основанные на риске; процедуры выдачи и актуализации GMP/GDP-сертификатов и процедуры работы при обнаружении серьезного несоответствия надлежащим практикам. Кроме того, в документе приводятся формы, используемые регуляторами, в том числе для отчета о GMP или GDP-инспекции, форматы сертификатов, форматы разрешений (лицензий) на производство, формы заключений о несоответствии и т. д.

Сборник содержит свыше 200 страниц. В Приложении Е представлено содержание сборника.

В соответствии с данным документом, инспекция – это выездная оценка соблюдения принципов Правил GMP Сообщества, проводимая официальными служащими уполномоченных органов Сообщества.

Плановые GMP-инспекции должны проводиться перед выдачей разрешения на производство, упомянутого в статье 40 Директивы 2001/83/ЕС и статье 44 Директивы 2001/82/ЕС соответственно, и регулярно впоследствии согласно требованиям для оценки соблюдения положений и условий разрешения на производство. Инспекция данного рода может быть также необходима в случае внесения изменений в разрешении на производство. Плановые GMP-инспекции включают контрольные инспекции для мониторинга корректирующих действий, затребованных после предыдущей инспекции.

Как правило, выездная оценка лабораторий по контролю качества (КК) ЛС является частью GMP-инспекции. Контрактные лаборатории по КК – в соответствии со статьей 20(b) Директивы 2001/83/ЕС или статьей 24(b) Директивы 2001/82/ЕС, либо статьей 13(1) Директивы 2001/20/ЕС – подлежат подобным инспекциям.

Препарат- или процесс-специфичные инспекции (также называемые предрегистрационными, специальными) сосредоточены на соблюдении производителем ЛС положений и условий разрешения на продажу и документации, связанной с продуктом. Данные инспекции также проводятся, если претензии и отзывы продукции могут затрагивать ЛС или группу ЛС, либо процедуры (например, стерилизация, маркировка и т. д.).

Далее описан раздел Сборника, касающийся процедур для инспекций по GMP. В разделе дана общая структура проведения инспекций, а также специальные дополнения касательно препарат-специфичных инспекций производителей и импортеров ЛП, производителей и импортеров исследуемых ЛС, инспектирования производителей и импортеров АФС. Дополнения неразрывно связаны с основной процедурой и содержат только дополнительные сведения.

### 1.5.4.1. Проведение инспекций фармацевтических производителей или импортеров

Описание проведения инспекций фармацевтических производителей или импортеров в ЕС представлено в таблице 8.

**Табл. 8.** Описание проведения инспекций фармацевтических производителей или импортеров в ЕС

Этапы	Описание
<b>Планирование и подготовка инспекции</b>	Уполномоченный орган обязан заранее запланировать инспекции и составить программу. Инспекторам рекомендуется составить план инспектирования
<b>Этапы инспектирования</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Предупреждение об инспекции</li> <li>• Вступительное совещание</li> <li>• Инспекция заводских объектов</li> <li>• Инспекция системы документации</li> <li>• Контрактные производство и анализ (инспекция Контракта)</li> <li>• Инспекция системы регистрации и анализа претензий, а также системы отзыва серий ЛС в пределах и за пределами государств – членов</li> <li>• Инспекция системы проведенных самоинспекций</li> </ul>
<b>Заключительное совещание</b>	<p>По завершении инспекции инспектор обязан обобщить наблюдения на заключительном совещании с представителями компании, как правило с техническим руководством, включая ключевой персонал, и предпочтительно с некоторыми или всеми представителями высшего руководства.</p> <p>Необходимо обсудить несоответствия, выявленные во время инспекции. Необходимо также обсудить их важность, чтобы можно было установить предельные сроки их исправления.</p> <p>Факты и объективные доказательства, обосновывающие наблюдения, должны согласовываться с компанией. Компания вправе обсудить предварительные предложения по устранению несоответствий.</p> <p>На совещании необходимо насколько возможно изложить все релевантные наблюдения, чтобы компания смогла инициировать необходимые корректирующие действия в кратчайшие сроки. В случае серьезных несоответствий, ведущих к возможному серьезному риску для пациентов, инспектор обязан принять безотлагательные меры</p>
<b>Отчет об инспекции</b>	<p>Отчеты об инспекции должны основываться на заметках, сделанных во время инспекции. Отчет должен соответствовать формату Сообщества отчета о GMP-инспекции. Содержание первоначального отчета об инспекции надлежит направить производителю для получения комментариев, чтобы можно было оформить окончательный отчет и, если применимо, выдать GMP-сертификат в течение установленного законом 90-дневного срока.</p> <p>Союзный формат отчета о GMP-инспекции разработан в соответствии со статьей 47 Директивы 2004/27/ЕС и статьей 51 Директивы 2004/28/ЕС, исправляющих Директивы 2001/83/ЕС и 2001/82/ЕС соответственно</p>

<b>Частота инспектирования</b>	Частота инспекций может основываться на процедуре Сообщества «Модель планирования инспекций фармацевтических производителей на основе риска»
<b>Управление качеством инспекторской деятельности</b>	<p>Большинство инспекторов работают в одиночку или как максимум в паре. Необходимо располагать системой мониторинга и контроля качества работы инспектора в целях обеспечения соблюдения корректного и преемственного подхода к разным случаям и между разными инспекторами. Необходимо запланировать мониторинг для оценки по меньшей мере:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– широты и глубины инспектирования;</li> <li>– способности распознавать недостатки;</li> <li>– серьезности несоответствий;</li> <li>– рекомендуемых мер;</li> <li>– эффективности, с которой выполняется определенное действие.</li> </ul> <p>Такая система качества должна предусматривать регулярные совместные визиты со старшими инспекторами или инспекторами-специалистами, а также последующий контроль выполнения рекомендаций и последующих действий</p>

После инспектирования производственной площадки уполномоченные органы ЕС выдают сертификат соответствия требованиям или заявление о несоответствии, которые размещаются в базе данных EudraGMP. EudraGMP – общедоступная база данных ЕС, которая содержит разрешения на производство и импорт, реестр производителей АФС, GMP-сертификаты и заявления о несоответствии требованиям GMP. Первым российским производителем ЛС, включенным в европейскую базу данных EudraGMP, стало ОАО «Фармстандарт – Лексредства» (2009 г.).

#### Планирование и подготовка инспекции

Подготовка инспекций: перед проведением инспекции инспектор(ы) обязан(ы) ознакомиться с инспектируемым производством.

Это может предусматривать:

- оценку мастер-файла площадки;
- обзор ЛП, производимых/импортируемых компанией;
- обзор отчетов о предыдущих инспекциях;
- обзор мер реагирования (при наличии), потребовавшихся после предыдущих инспекций;
- ознакомление с релевантными аспектами разрешения на производство, включая изменения;
- обзор любых изменений разрешения на производство;
- обзор отзывов продукции, инициированных с момента предыдущей инспекции;
- проверку релевантных несоответствий качества продукции, нотифицированных с момента предыдущей инспекции;
- обзор анализа любых образцов, проанализированных OMCL с момента предыдущей инспекции;

- обзор любых специальных стандартов или руководств, связанных с инспектируемой площадкой;
- обзор релевантных частей разрешения на продажу одного или более выбранных ЛС, подлежащих проверке во время инспекции;
- обзор изменений разрешений на продажу — поданных, выданных и отклоненных;
- обзор сведений, содержащихся в регуляторных базах данных (EudraGMP, предостережения FDA и т. д.);
- обзор существенных изменений оборудования, процессов и ключевого персонала;
- обзор (или подготовка) памяток (инструкций) для конкретной проводимой инспекции, чтобы не упустить важные аспекты GMP.

## 1. Этапы инспектирования

Предупреждение об инспекции: уполномоченные органы вправе инспектировать в любое время (в том числе в ночную смену). Возможно предупреждение о предстоящей инспекции.

Вступительное совещание: как правило, инспектор должен встретиться с руководством и ключевым персоналом компании для представления себя и любого(ых) сопровождающего(их) официального(ых) лица (лиц) или специалиста(ов) и для обсуждения своего плана инспектирования (естественно, с учетом модификаций в случае инспекций без предупреждения).

Инспекция производственной площадки: для ознакомления с площадкой и любыми крупными изменениями часто полезен быстрый обход производства. Инспекторы могут следовать логическому движению исходных материалов, товаров на склад, через производственные зоны, зоны контроля качества до склада для выпущенных готовой продукции, принимая во внимание требования руководства по GMP. За ним может следовать подробный обход производства для определения пригодности расположения и планировки помещений и оборудования, а также пригодности способа их использования в запланированных операциях. В некоторых случаях полезной может оказаться незамедлительная инспекция по прибытии на площадку.

Основанный на риске подход к проведению инспекции будет заключаться в поиске сигналов во время быстрого обхода завода или анализа документов, которые могут свидетельствовать о проблеме с продукцией, процессом или системой, и фокусировании на инспектировании этих зон и тем самым следовании гибкому плану инспектирования. Аналогично любое выявление высокого риска во время инспекции может привести к изменению плана инспектирования для более глубокого погружения в выявленную зону.

Иногда целесообразно сосредоточить усилия на одном подразделении компании, если есть особые проблемы или требования, например, на под-

разделении, производящем исключительно стерильные лекарственные формы или нестерильные лекарственные формы. Необходимо включить релевантные зоны обслуживания, например системы водоподготовки, парообразования и вентиляции/удаления пыли и инженерную поддержку.

Во время инспекции инспектор всегда обязан по мере возникновения обсуждать наблюдения с ключевым персоналом, руководителями и операторами, чтобы установить факты, обозначить проблемные зоны и оценить знания и компетентность этого персонала.

Проверка документации: всю систему документации, основанную на спецификациях, производственных рецептурах и инструкциях по обработке и упаковке, процедурах и записях, охватывающих разные операции производства, контроля качества и реализации, необходимо проверить путем изучения конкретных примеров как во время использования, так и после компоновки в полные досье на серии.

Как правило, препарат-специфичная инспекция в целях оценки соответствия спецификациям регистрационного досье будет предусматривать проверку определенной документации, касающейся одной или нескольких завершённых серий определенного препарата, включая:

- стандартные операционные процедуры (СОП);
- обзор качества препарата;
- производственные формулы, записи и инструкции;
- спецификации, взятие образцов и методы анализа компонентов, исходных материалов, промежуточных и готовых продуктов.

Как правило, общая GMP-инспекция в целях оценки соответствия условиям и положениям разрешения на производство будет предусматривать проверку следующего:

- соответствия надлежащей производственной практике;
- соответствия требованиям регистрационного досье;
- управления качеством;
- персонала;
- помещений и оборудования;
- документации;
- производства;
- контроля качества;
- контрактных производства и анализа;
- претензий и отзыва продукции;
- самоинспекции.

Контрактные производство и анализ: необходимо четко определить операции, переданные в подряд, и обязанности разных сторон. Контракт между заказчиком и исполнителем необходимо проверить на соответствие подробным руководствам по GMP.

Претензии и отзыв продукции: во время инспекции необходимо проверить систему регистрации и анализа претензий, а также систему отзыва

серий ЛП в пределах и за пределами государств-членов. Сообщения о несоответствии качества и отзывы подлежат обсуждению.

Самоинспекция: необходимо проверить систему проведения самоинспекций, хотя инспектор, как правило, не должен читать сами отчеты.

В случае АФС, используемых в качестве исходных материалов: необходимо также выполнить проверку, чтобы убедиться, что держатель лицензии на производство соблюдает требования статьи 46(f) Директивы 2001/83/ЕС и статьи 50(f) Директивы 2001/82/ЕС в действующих редакциях и располагает системами и процедурами для использования в качестве исходных материалов исключительно АФС, произведенных в соответствии с указаниями по надлежащим производственным практикам АФС, используемых в качестве исходных материалов.

#### **1.5.4.2. Проведение препарат-специфичных инспекций**

Цель дополнения состоит в указании степени, в которой инспектор может участвовать:

(a) в предрегистрационной оценке заявления на разрешение на продажу и

(b) оценке соответствия положений и условий разрешения на продажу, выданного Европейским сообществом и в связи со статьей 58 Регламента (ЕС) № 726/2004.

Инспектор инспектирует производителя ЛС, чтобы оценить, как последний соблюдает требования GMP. GMP предусматривает обеспечение того, что все производственные операции соответствуют требованиям регистрационного досье (статья 5 Директивы 2003/94/ЕС и 91/412/ЕЕС). Инспектор уполномочен проверить, что данные о производстве и контроле ЛП, предоставленные в заявлении на регистрационное досье соблюдаются во время производства серий такого ЛП для продажи.

Инспекция должна быть направлена на верификацию с помощью проверки всех релевантных объектов, оборудования и документов, что сведения, предоставленные в заявлении о регистрации ЛП, соответствуют действительности. Такая проверка может включать:

- состав ЛП;
- контейнер;
- производственную рецептуру;
- процесс производства, включая внутрипроизводственный контроль;
- источник и природу активных ингредиентов;
- другие ингредиенты;
- упаковочные материалы;
- контрольные испытания промежуточных продуктов;
- контрольные испытания готового препарата;
- маркировку;
- любые другие данные, запрошенные оценщиками, включая приводящиеся эксперименты по оценке стабильности.

Помимо такой верификации необходимо помнить о следующих специфических позициях, представленных в таблице 9.

Табл. 9. Специфические позиции при проведении препарат-специфичных инспекций

Позиция	Описание
<b>Образцы</b>	<p>Необходимо рассмотреть возможность взятия следующих образцов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АФС (если доступен материал из более чем одного источника, взять образец каждого);</li> <li>• вспомогательных веществ (могут брать образцы нефармакопейных или необычных материалов);</li> <li>• готового ЛП (в количестве, достаточном для проведения полного двукратного анализа и соблюдения законодательных положений государства – члена);</li> <li>• маркировки;</li> <li>• отпечатанной вторичной упаковки;</li> <li>• источников данных.</li> </ul> <p>Если образцы готового ЛП будут приобретаться непосредственно на рынке, компания обязана доставить релевантные образцы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АФС и</li> <li>• вспомогательных веществ уполномоченному органу по запросу;</li> <li>• любые другие образцы, запрошенные экспертами</li> </ul>
<b>Копии документов</b>	<p>При необходимости во время инспекции следует снять копии спецификации на готовое ЛС и метод анализа, касающиеся взятых образцов (если брались). Если необходимо, копии документов о производстве серии и спецификации готового ЛС и метода анализа должны быть доставлены в уполномоченный орган по запросу</p>
<b>Претензии</b>	<p>Проверка любых претензий на ЛС</p>
<b>Поправки и изменения</b>	<p>После осуществления выдачи регистрационного удостоверения держатель может впоследствии запросить уполномоченный орган об одобрении поправок или изменений первоначальных сведений. Инспектор обязан проверить, что любой мастер-документ, затрагиваемый поправкой или изменением, был оперативно исправлен с целью включения поправки или изменения после их одобрения уполномоченным органом</p>
<b>Проверка документации, затрагивающей ЛС</b>	<p>Необходимо рассмотреть документацию на несколько серий. Рекомендуется проверить оценку тенденций результатов аналитических испытаний</p>



### **1.5.4.3. Проведение инспекций исследуемых лекарственных средств для медицинского применения**

Государства – члены ЕС обязаны создать законодательный и административный режимы, в рамках которых будут проводиться инспекции, затрагивающие клинические исследования, включая инспекции GMP применительно к исследуемым ЛС.

Инспекция может быть более препарат- или процесс-специфичной, если она сосредоточена на соблюдении производителем досье исследуемого ЛС, поданного уполномоченному органу в целях получения разрешения на проведение клинического исследования в соответствии со статьей 9(2) Директивы 2001/20/ЕС, и на производстве и документации, затрагивающей препарат либо на определенном процессе производства.

Государства – члены ЕС обязаны обеспечить предоставление достаточных ресурсов на всех уровнях для эффективной проверки соответствия GMP исследуемых ЛС, а также компетентность и профессиональную подготовку инспекторов для выполнения своих задач в соответствии с изложенным в подробных руководствах по квалификации инспекторов GMP, занятых в проверке соблюдения GMP для исследуемых ЛС.

### **Общие вопросы инспектирования исследуемых ЛП**

Основная цель инспектора должна состоять в определении эффективности и пригодности различных элементов системы обеспечения качества для достижения соответствия принципам Правил GMP, а также в определении того, соответствуют ли исследуемые ЛС досье предоставленным в уполномоченный орган в целях получения разрешения на проведение клинического исследования в соответствии со статьей 9(2) Директивы 2001/20/ЕС.

Препарат- или процесс-специфичные инспекции (также называемые специальными или проблемными) могут быть показаны для оценки приверженности производителя досье исследуемого ЛС и способу ведения документации о сериях и в случаях, если претензии, отзывы или профили нежелательных явлений могут затрагивать один ЛП, группу ЛП либо процедуры обработки (например, стерилизации, маркировки и т. д.). Указанные инспекции могут быть инициированы экспертом регуляторного органа, у которого возникли вопросы во время экспертизы заявления о разрешении на проведение клинического исследования или заявления о регистрации ЛП. Они могут также возникать на основании вопросов во время GCP-инспекции.

В таблице 10 описаны этапы процедуры инспектирования исследуемых ЛС для медицинского применения.

Табл. 10. Этапы процедуры инспектирования исследуемых лекарственных препаратов для медицинского применения

Этап	Описание
<b>Подготовка инспекций</b>	<p>Перед проведением инспекции инспектор(ы) обязан(ы) ознакомиться с инспектируемой организацией. Это может включать:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• проверку релевантных частей досье исследуемого ЛС на один или более выбранных препаратов, проверяемых во время инспекции, включая архивный файл;</li> <li>• в случае внеплановых инспекций – анализ вопросов, поднятых экспертом рег. органа или GSP-инспектором (возникших по результатам GSP-инспекции)</li> </ul>
<b>Проверка документации</b>	<p>Систему документации, основанную на файлах спецификаций на препарат, процедурах и записях, охватывающих разные операции производства, контроля качества и реализации, необходимо проверить путем изучения конкретных примеров как во время использования, так и после формирования полных досье на серии. Необходимо проверить контроль изменений и прослеживаемость изменений.</p> <p>Как правило, общая GMP-ориентированная инспекция будет оценивать соблюдение положений и условий лицензии на производство, включать проверку документации, затрагивающей:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• файлы спецификаций на ЛП;</li> <li>• двухэтапную процедуру выпуска серий и роль уполномоченного лица, включая оценку препаратов, импортируемых из третьих стран.</li> </ul> <p>Как правило, препарат-специфичная инспекция будет оценивать соблюдение положений и условий досье исследуемого ЛС, включать проверку частной документации, затрагивающей одну или несколько завершенных серий определенного препарата, включая:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• стандартные операционные процедуры (СОП);</li> <li>• файл спецификаций на препарат</li> </ul>
<b>Претензии и отзыв препарата</b>	<p>Во время инспекции необходимо проверить систему регистрации и анализа претензий, взаимодействий с персоналом клинического исследования, а также систему отзыва серий исследуемых ЛС в пределах и за пределами государств – членом ЕС. Необходимо проверить журнал претензий</p>
<b>Заключительное совещание</b>	<p>Инспектор обязан принять безотлагательные меры в случае несоответствий, ведущих к возможному серьезному риску для субъектов исследования</p>

#### 1.5.4.4. О проведении инспекций производителей активных фармацевтических субстанций

Цель данного дополнения состоит в предоставлении указаний по проведению инспекции производителя АФС в соответствии с упомянутым в статье 111 Директивы 2001/83/ЕС и статье 80 Директивы 2001/82/ЕС в целях гармонизации инспекционных процедур, частоты инспекций и процедур

реагирования, обеспечивая таким образом согласованный подход уполномоченных органов к оценке и принятию решений.

Государства – члены ЕС обязаны создать законодательный и административный режимы, в рамках которых будут проводиться инспекции производителей АФС.

Основная цель инспектора должна состоять в определении эффективности и пригодности различных элементов системы обеспечения качества для достижения соответствия принципам GMP и фармакопейным требованиям. Кроме того, если инспекция запрошена, к примеру, Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранения (англ. European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) в целях проверки соответствия данных, предоставленных для получения сертификата соответствия монографиям Европейской фармакопеи, это также надлежит оценивать.

Производство АФС определено в статье 46 Директивы 2001/83/ЕС и статье 50 Директивы 2001/82/ЕС как включающее:

- как полное и частичное производство или импорт АФС, используемого в качестве исходного материала,
- так и различные процессы фасовки, упаковки или приготовления форм выпуска до его включения в состав ЛП, включая переупаковку и перемаркировку, например, осуществляемую дистрибьютором исходных материалов.

По этой причине инспекции должны проводиться на площадках, производящих АФС, а также там, где АФС импортируются, переупаковываются или перемаркировываются.

Вместе с тем следует учитывать сферу применения указаний, приведенных в томе 4 руководства GMP ЕС (часть II «Базовые требования к действующим веществам, используемым в качестве исходных материалов»), поскольку они применяются к производству действующих веществ для ЛП как для медицинского, так и ветеринарного применения, но применяются только к производству стерильных АФС до точки, непосредственно предшествующей получению стерильного действующего вещества.

Стерилизация и асептическая обработка стерильных действующих веществ не охватываются, но должны выполняться в соответствии с принципами и руководствами GMP ЕС.

В таблице 11 описаны этапы процедуры инспектирования производителей АФС.

**Табл. 11.** Этапы процедуры инспектирования производителей АФС

<b>Процедуры инспектирования</b>	<p>Перед проведением инспекции инспектор(ы) обязан(ы) ознакомиться с инспектируемой организацией.</p> <p>Это может включать:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рассмотрение релевантных частей мастер-файла ЛС на действующее вещество, в дополнение к элементам, изложенным</li> </ul>
----------------------------------	--

	<p>в основной процедуре или общем техническом документе для одного или более выбранных ЛС, подлежащих проверке во время инспектирования;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• в случае внеплановых инспекций – рассмотрение вопросов, поднятых экспертом регуляторного органа или GMP-инспектором (возникших по результатам GMP-инспекции держателя лицензии на производство);</li> <li>• мастер-файл площадки или другой эквивалентный документ</li> </ul>
<b>Проверка документации</b>	<p>Как правило, инспекция будет включать проверку документации на одну или несколько завершенных серий определенного препарата, касающуюся:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• должностных инструкций и профессиональной подготовки сотрудников;</li> <li>• СОП;</li> <li>• отчетов о квалификации;</li> <li>• валидационных отчетов;</li> <li>• производственных рецептур, записей и инструкций;</li> <li>• СОП на повторную обработку, переработку и регенерацию растворителей;</li> <li>• спецификаций, взятия образцов и методов анализа компонентов, исходных материалов, промежуточных продуктов и готовой продукции;</li> <li>• обзора качества препарата;</li> <li>• выпуска серий;</li> <li>• претензий;</li> <li>• отзывов.</li> </ul> <p>В случае площадок, импортирующих, переупаковывающих или перемаркировывающих АФС, часть из вышеуказанного применяться не будет. Площадки, на которых осуществляется такая деятельность, надлежит оценивать на соблюдение релевантных разделов части 2 Руководства по GMP (Основные требования к АФС, используемым в качестве исходных материалов)</p>
<b>Частота инспектирования</b>	<p>В соответствии со статьей 111 Директивы 2001/83/ЕС и статьей 80 Директивы 2001/82/ЕС уполномоченный орган обязан проводить инспекции производителей АФС во всех случаях, когда он сочтет, что есть основания подозревать несоблюдение принципов и руководств GMP.</p> <p>EDQM вправе запрашивать инспекцию производителя исходного материала для верификации соответствия данных, предоставленных в целях получения сертификата соответствия монографиям Европейской фармакопеи.</p> <p>Указанные принципы не предполагают систематизированного подхода к инспектированию всех производителей действующих веществ</p>

#### **1.5.4.5. Модель планирования инспекций фармацевтических производителей на основе риска**

Документ определяет рекомендации для системы основанного на рисках планирования, в соответствии с которой площадки, попадающие в сферу нормативного (регуляторного) надзора, подвергаются инспекции.

Он предназначен для использования каждым фармацевтическим инспектором по GMP в качестве основы для разработки и реализации своей собственной ежегодной программы инспектирования.

Указанный инструмент управления рисками для качества создан в соответствии с принципами, концепциями и указаниями, установленными в следующих официальных документах:

- PIC/S PI-37-1 «Рекомендации по планированию инспекций на основе оценки рисков»;
- ICH Q9 «Управление рисками для качества»;
- ICH Q10 «Системы фармацевтического качества».

Целью данного документа является предоставление простого и качественного инструмента управления рисками для качества, который может использоваться фармацевтическими инспекторами по GMP для определения приоритетности площадок для проведения инспекций при планировании частоты и границ инспекций по GMP.

В таблице 12 проведен анализ основных документов ЕМА по инспектированию на соответствие требованиям Правил GMP по выбранным ранее критериям.

**Табл. 12.** Основные документы ЕМА, регулирующие инспектированию на соответствие требованиям Правил GMP

Документ ЕМА	Наличие	Название документа, год издания	Комментарии
<b>Требования к инспекторату</b>			
Требования к системам качества для национальных надзорных органов (инспекторов) в сфере надлежащей производственной практики	+	Сборник процедур Сообщества по инспектированию и обмену сведениями, ЕМА/572454/2014 Rev. 17, 2014 г.	
Дополнительные руководства для инспекторов	+	Сборник процедур Сообщества по инспектированию и обмену сведениями, ЕМА/572454/2014 Rev. 17, 2014 г.  Рабочие инструкции по расчету стоимости инспектирования GMP и медицинских изделий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обработка сообщений о подозреваемых несоответствиях качества лекарственных препаратов</li> <li>• Процедура обработки оперативных оповещений в связи с несоответствиями качества</li> </ul>
<b>Требования к инспектору</b>			
Требования к квалификации инспекторов по GMP	+	Сборник процедур Сообщества по инспектированию и обмену сведе-	Описано в разделе об обучении инспекторов

		ниями, ЕМА/572454/2014 Rev. 17, 2014 г.	
<b>Руководство, регулирующее инспектирование</b>			
Документ, описывающий правила проведения инспектирования производителей ЛС	+	Сборник процедур Сообщества по инспектированию и обмену сведениями, ЕМА/572454/2014 Rev. 17, 2014 г.	
<b>Руководства для инспекторов</b>			
Документ, позволяющий классифицировать выявленные несоответствия требованиям Правил GMP	+	Сборник процедур Сообщества по инспектированию и обмену сведениями, ЕМА/572454/2014 Rev. 17, 2014 г.	Представлена классификация несоответствий в формате Отчета ЕМА: • критичное; • значительное (некритичное); • другое.
Проверочный лист, применяемый при инспектировании (список контрольных вопросов (вопросник) или чек-лист)	-	Отсутствует у ЕМА	Отсутствует у ЕМА
Дополнительные руководства для инспекторов	+	Сборник процедур Сообщества по инспектированию и обмену сведениями, ЕМА/572454/2014 Rev 17, 2014 г.	Отчет о GMP-инспекции: союзный формат. Заключение о несоответствии GMP. Уведомление о сведениях о серьезном несоответствии GMP, поступающих от ведомств третьих стран или международных организаций. Союзный формат для сертификата GMP
<b>Руководства для производителей ЛС</b>			
Рекомендации для производителей ЛС (специальные руководства)	много	<b>Основные научные рекомендации:</b> • Проект руководства по качеству воды для фармацевтического использования. • Руководство по изготовлению готовой лекарственной формы, 2017 г. Проверка процесса для готовой продукции – информация и данные	Научные рекомендации ЕМА помогают производителям ЛС при подготовке заявки на регистрацию

		<p>должны быть представлены в нормативных документах, 2016 г.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Начало срока годности готовой лекарственной формы, 2001 г.</li> <li>• Стерилизация лекарственного средства, активного вещества, вспомогательного вещества и первичной тары, 2019 г.</li> <li>• Использование ионизирующих излучений при производстве лекарственных препаратов, 1991 г.</li> <li>• Вода для инъекций, приготовленная методом обратного осмоса, 2008 г.</li> <li>• Руководство по вспомогательным веществам в досье для подачи заявки на регистрацию лекарственного средства, 2008 г.</li> </ul>	
Документ для производителей ЛС, описывающий правила проведения самоинспекции (аудитов качества)	-		
Документ для производителей ЛС, описывающий правила проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов	+	<p>Указания по случаям, когда уполномоченным органам целесообразно инспектировать помещения производителей, импортеров и дистрибьюторов АФС и производителей или импортеров вспомогательных веществ, используемых в качестве исходных материалов.</p> <p>(в Сборнике процедур Сообщества по инспектированию и обмену сведениями, ЕМА/572454/2014 Rev. 17, 2014 г.)</p>	<p>В этом документе указывается, что ожидается, что владельцы разрешений на производство, как правило, получают гарантию того, что используемые ими АФС изготовлены в соответствии с GMP, путем аудита поставщиков АФС</p>

В результате проведенного анализа установлено, что на данный момент отсутствуют требования ЕС в отношении проверочных листов (вопросников), документов для производителей ЛС, описывающих правила проведения самоинспекции (аудитов качества).

Однако, ЕМА регулярно публикует подробные ответы на вопросы производителей ЛС, обеспечивая дополнительную интерпретацию руководящих принципов Правил GMP и GDP. Данная практика позволяет производителям ЛС понять процесс инспектирования и узнать, каковы ожидания национальных агентств ЕС. Вопросы связаны в том числе с аудитам поставщиков АФС и исходных материалов.

На примере европейской модели регулирования обращения ЛС возможно сформулировать основные этапы гармонизации законодательства в разных регионах мира.

## **1.6. Система инспектирования в различных странах**

### **1.6.1. Оценка соответствия требованиям GMP в США**

В США функцию надзора в области производства ЛС выполняет Управление по контролю за продуктами и ЛС (FDA) (создано в 1906 г.).

FDA предоставляет обществу научно подтвержденную, точную информацию о ЛС. Обязанностью FDA является защита здоровья общества путем обеспечения безопасности, эффективности и качества ЛС, вакцин, биологических препаратов и медицинского оборудования.

Федеральный закон США о продуктах питания, лекарственных и косметических средствах (англ. Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FD&C) в 1938 г. ввел в действие требование к производителям подтверждать безопасность выпускаемых ЛП до их медицинского применения [100, 146]. FD&C обязывает производителя не только выявлять и исправлять обнаруженные несоответствия требованиям Правилам GMP, но и принимать превентивные меры, гарантирующие отсутствие таких нарушений.

Законы в США, как правило, имеют общий характер и не включают подробные инструкции по исполнению полномочий регулирующих органов. Для исполнения законов федеральные агентства, такие как FDA, используют правила (нормативные требования). Эти правила публикуются в виде свода федеральных постановлений (англ. Code of Federal Regulations, CFR) в Федеральном реестре. Они информируют общественность и участников отрасли о конкретном применении того или иного закона.

Все законы, связанные с пищевыми продуктами и ЛС, входят в 21-й том CFR. Разделы 210 и 211 21-го тома CFR представляют собой законы, определяющие принципы Правил GMP для готовой фармацевтической продукции [112, 113]. Этим предписаниям должны следовать все производители, намеренные продавать свою продукцию на территории США.



Если производитель подает заявку на регистрацию нового ЛС, одним из последних этапов процесса одобрения заявки является предшествующая принятию решения инспекция предприятия. Главная задача такой инспекции – проверка на соответствие требованиям Правил GMP. Инспекция, предшествующая одобрению заявки, является обязательной. Таким образом, если производитель ожидает рассмотрения 10 заявок, то ему придется принять 10 инспекций. Тот факт, что на производственном предприятии уже побывала инспекция, не отменяет необходимости повторных проверок. Ежегодно FDA проводит около 3 тысяч инспекций, примерно треть из них – за рубежом.

Поскольку законодательные акты обычно представляют собой лишь требования к лекарственной продукции, не подкрепленные никакими рекомендациями, FDA издает руководства, представляющие собой инструкции для производителя [128].

При инспектировании на соответствие требованиям Правил GMP выполняется проверка на соответствие требованиям Кодекса федеральных правил 21 CFR Part 210/211, 600, 808, 812 и 820. Законы и нормативы являются обязательными к исполнению для представителей отрасли, а руководства (инструкции) – нет. Представители отрасли могут выбирать альтернативные способы обеспечения соответствия требованиям.

Руководства (инструкции) оказывают поддержку регулируемым производителям путем разъяснения требований, установленных Конгрессом или опубликованных FDA, а также объясняют, как производство может обеспечить соответствие этим законодательным и нормативным требованиям. В них также представлены методы оценки и исполнения, гарантирующие, что инспекторы FDA исполняют свои обязанности эффективно, беспристрастно и согласованно. Руководство по расследованиям (Investigations Operations Manual, IOM) является основным руководством для инспекторов FDA [130]. Это руководство является полезным инструментом, предлагающим информацию о процессе инспекций и о том, как инспекторы FDA проводят свою работу.

Полная проверка всех производственных и контрольных операций обычно неосуществима или нецелесообразна. Руководство IOM рекомендует подход к системному аудиту, основанный на оценке риска, при котором более высокий риск имеет терапевтически значимое, необходимое с медицинской точки зрения и сложное в изготовлении ЛС, такое ЛС подробно рассматривается во время проверки.

FDA правомочно инспектировать любые производственные предприятия, изготавливающие продукцию, реализуемую в США. Эти инспекции проводятся без предварительного уведомления. Производитель обязан принять инспектора, когда он появляется на предприятии, и должен сделать это без необоснованных задержек. Инспекторы могут отбирать пробы и делать любые фотографии, имеющие отношение к предмету инспекции.

В 2006 г. FDA было издано Руководство для промышленности «Системный подход к обеспечению качества и нормативы действующей надлежащей производственной практики производства фармацевтической продукции (сGMP)» (далее – руководство по системам качества) для оказания помощи производителям, внедряющим современные системы качества и подходы к управлению рисками, в соответствии с требованиями действующих Правил сGMP.

Это руководство предназначено для того, чтобы помочь производителям, внедряющим современные системы качества и подходы к управлению рисками, удовлетворить требования действующих Правил (сGMP) (211 CFR, части 210 и 211). Руководство описывает модель всесторонней системы качества, подчеркивая соответствие модели нормативным требованиям сGMP для производства ЛС, включая биологические ЛП. В руководстве также объясняется, как производители ЛС, внедряющие такие системы качества, могут полностью соответствовать частям 210 и 211.

Руководство по системам качества начинается с описания основных концепций:

- качество;
- качество через планирование и разработку;
- управление рисками качества;
- система CAPA;
- контроль изменений;
- отдел качества;
- инспекционная модель шести систем.

Предприятие, осуществляющее полный цикл операций по выпуску готовых ЛС, делится на 6 систем (табл.13):

- система контроля качества;
- система помещений и оборудования;
- система материалов;
- система производства;
- система упаковки и маркировки;
- система лабораторного контроля (качества).

**Табл. 13.** Особенности требований инспекций по 6 системам качества

Система «Качество»	Система «Здания и оборудование»	Система «Материалы»
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Контроль изменений</li> <li>• Расследования инцидентов</li> <li>• Карантин и выпуск серий</li> <li>• Годовой отчет по качеству</li> <li>• Программа валидации</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обслуживание, защита от проникновения животных</li> <li>• Контроль изменений</li> <li>• Предотвращение перекрестного загрязнения</li> <li>• Квалификация, калибровка оборудования</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Входной контроль, пере-контроль, расследования отклонений</li> <li>• Хранение, идентификация, карантин</li> <li>• Контроль отгрузки и документация</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Контроль качества продукции</li> <li>• Переделка, переработка, оценка возвратов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Очистка, валидация очистки</li> <li>• Вспомогательные системы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Валидация системы компьютеризованного учета</li> </ul>
<p><b>Система «Производство дозированных форм»</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Утверждение и соблюдение технологической документации, ведение протоколов серий</li> <li>• Загрузка компонентов, идентификация емкостей</li> <li>• Изготовление ЛС, обоснование спецификаций</li> <li>• Внутрипроизводственный контроль</li> <li>• Валидация процессов</li> <li>• Контроль изменений</li> </ul>	<p><b>Система «Упаковка и маркировка»</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Осмотр, хранение, выдача и использование этикеток</li> <li>• Контроль операций упаковки и маркировки, очистки линий</li> </ul>	<p><b>Система «Лабораторный контроль»</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Схемы отбора проб</li> <li>• Пригодность аналитической аппаратуры</li> <li>• Валидация систем менеджмента лабораторных данных</li> <li>• Разработка, валидация и верификация аналитических методов</li> <li>• Контроль стандартных образцов</li> <li>• Расследования результатов за пределами спецификаций (OOS)</li> <li>• Программа испытания стабильности, включая проверку методов на способность выявления признаков нестабильности (stability indicating methods)</li> </ul>

При этом первая система контроля качества рассматривается как базовая, на основе которой функционируют 5 остальных систем. Предполагается, что проверяемая инспекторами на месте система качества охватывает все иные системы производства ЛС (рис. 5).



**Рис. 5.** Подход к инспекции шести систем

Концепции GMP не относятся к пяти производственным системам как к дискретным объектам, а интегрирует их в соответствующие разделы, взаимосвязанные друг с другом. Использовать системный подход при проведении инспектирования рекомендует и ВОЗ.

Большая часть руководства посвящена описанию основных элементов модели системы качества, включая описание четырех главных факторов, на которые следует обратить внимание:

- ответственность руководства;
- ресурсы;
- производственные операции;
- аналитическая деятельность.

Для каждого фактора представлено подробное разъяснение, включая аспекты, пересекающиеся с Правилами cGMP (для каждого фактора соответствующие цитаты из нормативных документов сведены в таблицу). В частности, в главе, посвященной производству, представлены аспекты систем качества (и соответствующие Правила cGMP), имеющие непосредственное отношение к PAT, в том числе анализ исходных материалов, мониторинг производственных операций и процедуры, описывающие действия при обнаружении несоответствий. Наконец, руководство содержит множество важных ссылок и соответствующих руководящих документов, с которыми должны ознакомиться производители ЛС, заинтересованные во внедрении систем управления качеством.

Это руководство не предназначено для того, чтобы заменять требования cGMP. Производителям ЛС рекомендуется всегда обращаться к частям 210 и 211, чтобы обеспечить полное соблюдение Правил cGMP.

FDA различает следующие виды инспекций:

- первоначальная (при открытии нового производства, при намерении зарубежной фирмы поставлять продукцию в США, при внесении существенных изменений в действующее производство);
- периодическая (проводится один раз в 2–3 года для проверки того, что соответствие требованиям GMP поддерживается);
- внеплановая (при получении претензий потребителей, отзывов продукции, обнаружении отклонений от требований по результатам контроля ЛС).

Результаты инспектирования основаны на выборочном контроле и отражают точку зрения конкретного инспектора. Не все недостатки могут быть замечены инспектором.

В силу специфики подготовки американских GMP-инспекторов все их действия максимально формализованы. Инспекторы обязаны строго следовать установленным процедурам. Несоответствия должны быть указаны четко и однозначно, со ссылкой на соответствующую статью CFR. FDA требует, чтобы инспекторы указывали только значительные (существенные) несоответствия.

Результатами инспекций могут быть (при наличии несоответствий):

- форма 483 (перечень нарушений, выявленных при инспектировании с указанием ссылки на пункт Правил GMP);
- письмо-предупреждение (при обнаружении критических несоответствий или при неудовлетворительном ответе на форму 483. Содержит сроки и меры, которые будут приняты к нарушителям. Открыто публикуются на сайте FDA);
- отзыв лицензии;
- помещение в «черный список»;
- возбуждение уголовного дела, привлечение к ответственности.

Руководства (инструкции) FDA по инспектированию на соответствие требованиям Правил GMP следует использовать в сочетании с инструкциями, содержащимися в ИОМ, других руководствах по инспекциям и программах соблюдения законодательных и нормативных актов.

Руководства (инструкции) FDA по инспектированию на соответствие требованиям правил GMP [128]:

1. Руководство по инспектированию систем высокочистой воды (7/93).
2. Руководство по инспектированию фармацевтических лабораторий контроля качества (7/93).
3. Руководство по инспектированию микробиологических фармацевтических лабораторий контроля качества (7/93).
4. Руководящие указания по инспектированию валидации процессов очистки (7/93).
5. Руководство по инспектированию лиофилизации и парентеральных препаратов (7/93).
6. Руководство по инспектированию лекарственных препаратов местного действия (7/94).
7. Руководство по инспекционной проверке пред-/пострегистрационных аспектов разработки и валидации (1/94).
8. Растворы и суспензии для перорального применения: Руководство по проведению инспекции (8/94).
9. Руководство по инспектированию производителей готовых лекарственных форм – cGMPR'S (10/93).
10. Руководство по инспектированию компьютеризованных систем, использующихся в процессе производства лекарственных средств (2/83).
11. Руководство по проведению инспекций иностранных производителей лекарственных препаратов (5/96).

Обязательным этапом инспекции FDA является проверка целостности, т.е. неизменности первичных данных. О важности этого направления говорит тот факт, что в 2015 г. нарушения предприятий в отношении целостности данных фигурировали в более чем 60% писем [111].

FDA не требует классификации несоответствий, выявленных при проведении инспекции, и считает, что все они должны быть исправле-

ны с одинаковой тщательностью [11]. Кроме того, FDA ожидает, что в ответных мерах по устранению нарушений будет указана причина несоответствия и предприняты соответствующие действия по ее устранению. Необходимо дифференцировать устранение недостатков/дефектов, выявленных в процессе самоинспекции. Термин «недостаток/дефект» можно рассматривать как нейтральный, обозначающий невыполнение какого-либо технического требования. Однако данное невыполнение требования не обязательно во всех случаях влияет на качество продукта или на надежность процесса. В качестве примера можно привести небольшие отклонения от нормы толщины стекла флакона или различия в оттенках цветов на этикетках [11].

## 1.6.2. Оценка соответствия требованиям GMP в Канаде

Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) отвечает за мониторинг соблюдения требований и выполнение правоприменительных мер, связанных с продуктами медицинского назначения, с целью проверки надлежащего применения регуляторных требований [127].

Требования GMP в Канаде применяются ко всем предприятиям по производству ЛС, которые производят, упаковывают, маркируют, распространяют, импортируют, продают оптом или тестируют ЛП.

Министерство здравоохранения Канады проверяет предприятия с определенной периодичностью. Частота и продолжительность таких инспекций основываются на категории риска, связанного с характером выполняемых работ.

Для иностранных предприятий Министерство здравоохранения Канады проводит документарную проверку результатов инспекций официальными регуляторными органами.

Подход на основе анализа рисков используется для определения необходимости проведения выездной инспекции – в зависимости от наличия и типа доказательств соответствия требованиям Правил GMP, истории соответствия зарубежной площадки требованиям, возможности совместной проверки с другим уполномоченным регуляторным органом, а также медицинской потребности в данном ЛС.

Несколько соглашений о взаимном признании, охватывающих программы обеспечения соответствия ЛП требованиям Правил GMP, были заключены с международными регуляторными органами (например, FDA, ЕМА), ВОЗ, Европейским директором по качеству ЛС и здравоохранения (EDQM).

Стандарты Министерства здравоохранения Канады соответствуют требованиям ВОЗ, PIC/S, ICH.

При проведении инспекции инспектор указывает, какие замечания требуют немедленных или оперативных мер по их устранению. При наличии

возможности предоставляется право устранить несоответствия во время инспекции. Как правило, проводится документальная проверка ответных мер. Последующая проверка выполнения плана CAPA обычно проводится при следующей инспекции GMP. Повторная инспекция может быть проведена, чтобы удостовериться, что корректирующие действия были приняты (в зависимости от характера риска).

На протяжении уже более 20 лет Министерством здравоохранения Канады публикуется (с периодическими обновлениями) Руководство по риск-классификации несоответствий требованиям надлежащей производственной практики (GUI-0023) [142], но данный документ имеет статус «локального» руководства, которое не может рассматриваться в качестве общепризнанного в глобальной регуляторной среде [54]. Документ содержит примеры замечаний по GMP, отмеченных в ходе инспекций.

Результаты выездных инспекций и документальных проверок приведены в базе данных инспекций ЛС и изделий медицинского назначения [145].

### **1.6.3. Оценка соответствия требованиям GMP в Австралии**

Министерство здравоохранения Австралии (TGA) отвечает за регулирование, импорт, экспорт, производство и рекламу ЛС и медицинских изделий в Австралии [149].

TGA проводит инспекции GMP всех австралийских производителей ЛС в рамках лицензирования. Производители, расположенные за пределами Австралии, должны получить GMP TGA для каждой производственной площадки. В Австралии действует Руководство GMP PIC/S.

TGA проводит 80–120 инспекций международных производителей и около 150–200 инспекций австралийских производителей каждый год. Однако TGA не имеет достаточно ресурсов для осуществления регулярной инспекции каждого международного производителя, который поставяет АФС и/или ЛС на австралийский рынок.

В связи с этим TGA регулирует и контролирует качество ЛС через различные процессы.

Производители ЛС и биологических ЛП регулярно проверяются с использованием риск-ориентированного подхода для обеспечения соответствия требований стандартам GMP.

TGA принимает сертификаты GMP, выданные странами, с которыми у Австралии подписаны взаимные соглашения о признании (англ. Mutual recognition agreements, MRA) (ЕС, Ирландия, Великобритания, Новая Зеландия, также Австралия заключила двухсторонние соглашения с Канадой, Японией и Сингапуром) [110]. Однако этот путь требует от заявителя или международного производителя ЛС предоставления дополнительных данных.

Оценка соответствия требованиям GMP включает в себя подробную оценку действующего Сертификата GMP и отчета об инспекции, выданных зарубежным регулирующим органом, вместе с сопроводительной производственной документацией.

В случае отсутствия подходящих доступных доказательств от признанного регулятора TGA проведет инспекцию международной производственной площадки ЛС на месте.

TGA всегда оставляет за собой право инспектировать международное производство ЛС, особенно если в отчете были отображены несоответствия требованиям Правил GMP или если есть другие опасения по поводу соответствия Правилам GMP производственной площадки.

#### **1.6.4. Оценка соответствия требованиям GMP в Индии**

Одним из крупнейших производителей ЛС в мире является Индия. На эту страну приходится примерно 20% мирового производства дженериков. В то же время Индия является крупнейшим поставщиком ЛС в США.

Переход фармацевтической промышленности Индии на работу по Правилам GMP начался в 70-х гг. XX века. Согласно заключению специалистов, текст национальных требований GMP в целом основывался на Руководстве по GMP ВОЗ, однако отличался от него меньшей детализацией [150]. Тем не менее значительное число индийских производителей соблюдают требования FDA США и Руководства ЕС GMP. По приблизительным оценкам, в Индии насчитывается порядка 250 таких предприятий.

Национальный регуляторный орган по лекарственным средствам (англ. Central Drugs Standard Control Organization, CDSCO) подчиняется Министерству здравоохранения и социального обеспечения, имеет внутреннюю систему качества, использует риск-ориентированный подход к инспектированию предприятий фармацевтической отрасли. Территориальным отделениям поручено инспектирование на соответствие требованиям Правил GMP и GCP; при этом координация данной функции осуществляется штаб-квартирой. Также на уровне территорий отбираются образцы ЛС для последующего контроля качества в лабораториях CDSCO [42].

В лабораториях CDSCO ежегодно проверяется качество примерно 90 тыс. образцов ЛС. Кроме того, десятки тысяч образцов анализируются в рамках целевых исследований. Образцы для анализа отбираются инспекторами в присутствии представителей негосударственных, т. е. общественных, организаций. CDSCO активно участвует в программах международного сотрудничества. Для этой цели в его структуре создано специальное подразделение. Подписаны соглашения о сотрудничестве с регуляторами США, Великобритании, России, Швеции и других стран.



Наибольшее внимание уделяется контактам с ВОЗ, которая положительно оценила регуляторную систему страны. На базе CDSCO открыт сотрудничающий центр ВОЗ по безопасности ЛС и вакцин. В 2014 г. аналогичная оценка была дана порядку обеспечения качества вакцин и других биологических препаратов Китая. При этом гендиректором ВОЗ был отмечен высокий уровень всей отраслевой регуляторной системы этой страны.

В 2015 г. уполномоченные органы Индии и Китая информировали секретариат PIC/S о своей заинтересованности в присоединении к схеме сотрудничества. В обеих странах были проведены курсы подготовки специалистов по инспектированию производства АФИ, что также позволило представителям PIC/S укрепить контакты с указанными структурами [136].

### **1.6.5. Управление фармацевтической инспекции в Республике Беларусь**

Внедрение системы качества фармацевтического инспектората для Республики Беларусь – первый шаг на пути к вступлению в PIC/S.

Система качества фармацевтического инспектората Министерства здравоохранения Республики Беларусь (далее – МЗ РБ) разработана в соответствии с требованиями:

1. PIC/S (документ PI 002-3).
2. ВОЗ (документ WHO TRS 902, Annex 8).
3. Международных стандартов ISO 9001, 9011, 17020.
4. Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторатов государств – членов ЕАЭС (решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 82) [2].

В конце 2017 г. фармацевтическим инспекторатом МЗ РБ была подготовлена необходимая документация, соответствующая требованиям PIC/S, — Руководство по качеству фармацевтического инспектората и система СОП:

1. Руководство по качеству (РК-01-02)
  - Политика в области качества;
  - Ежегодная Программа управления качеством.
2. Система СОП:
  - СОП 01-01 Управление стандартными операционными процедурами;
  - СОП 10-01 Планирование инспекций;
  - СОП 03-02 Порядок проведения инспектирования на соответствие требованиям надлежащей производственной практики;
  - СОП 02-02 Порядок выдачи, внесения изменений и отзыва сертификатов GMP;
  - СОП 11-01 Выдача, приостановка и прекращение действия лицензий на промышленное производство ЛС;
  - СОП 05-01 Классификация расхождений с требованиями GMP;
  - СОП 07-01 Правила формирования и хранения досье производителей ЛС;

- СОП 06-01 Этический кодекс инспектора по GMP;
- СОП 04-02 Обучение инспекторов;
- СОП 09-01 Система быстрого отзыва ЛС с рынка;
- СОП 08-01 Отбор образцов;
- СОП 12-01 Внутренние аудиты.

3. Обязательные записи и отчеты:

- годовой план инспектирования;
- программы инспекций;
- формы рабочих записей инспекторов;
- отчеты об инспектировании;
- журнал регистрации выдачи и отзыва сертификатов GMP;
- предписания об устранении нарушений;
- отчеты о внутренних аудитах;
- планы CAPA;
- отчеты о выполнении планов CAPA;
- журнал контроля выполнения CAPA;
- отчет о функционировании системы качества фармацевтического инспектората;
- программы и планы обучения инспекторов;
- личные файлы обучения работников;
- досье привлеченных технических экспертов;
- декларация об отсутствии конфликта интересов [2].

### **1.6.6. Управление фармацевтической инспекции в Республике Казахстан**

Национальное законодательство Республики Казахстан (РК) совершенствуется и гармонизируется с учетом опыта стран ICH, где РК в 2016 г. получила статус страны-наблюдателя, и требований PIC/S.

Деятельность фармацевтического рынка в Казахстане регулируется более чем 12 000 нормативных правовых актов. Основным документом является Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18.09.2009 № 193-IV (Кодекс о здоровье) [29].

В 2014 г. в Кодекс были внесены существенные изменения, относящиеся к деятельности фармацевтического рынка, направленные на приведение его в соответствие с международными стандартами. К важнейшим нововведениям можно отнести:

- Определение правил заключения долгосрочных договоров поставки и хранения ЛС и изделий медицинского назначения в соответствии с надлежащими практиками – GMP и GDP.

- Введение института фармацевтического инспектората, направленного на создание объединенной системы инспектирования и контроля качества ЛС в рамках ЕАЭС. Появление инспектората также обеспечит Казахстану условия для вступления в PIC/S.

Приказом министра здравоохранения и социального развития РК от 27.05.2015 № 392 были утверждены надлежащие практики:

- 1) Стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP);
- 2) Стандарт надлежащей клинической практики (GCP);
- 3) Стандарт надлежащей производственной практики (GMP);
- 4) Стандарт надлежащей дистрибьюторской практики (GDP);
- 5) Стандарт надлежащей аптечной практики (GPP);
- 6) Стандарт надлежащей практики фармаконадзора (GVP).

Оценка соответствия производителя ЛС стандарту GMP РК регламентируется:

- Кодексом РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18.09.2009 г.;

- Приказом МЗ РК от 19.11.2009 № 742 «Об утверждении Правил проведения инспектирования в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»;

- Приказом МЗ РК от 19.11.2009 № 743 «Об утверждении Правил оценки условий производства и системы обеспечения качества при государственной регистрации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».

Осуществление фармацевтических инспекций на соответствие надлежащим фармацевтическим практикам – одна из функций комитета фармации Министерства здравоохранения и социального развития РК.

Пути развития фармацевтического инспектората РК:

1. Совершенствование законодательства с учетом международного опыта, ЕАЭС и требований PIC/S.

2. Построение эффективной системы качества фармацевтического инспектората, основанной на требованиях ЕАЭС и PIC/S.

3. Вступление фармацевтического инспектората Казахстана в PIC/S.

4. Непрерывное обучение фармацевтических инспекторов.

5. Вступление в силу требования об обязательном соответствии производителей ЛС стандарту GMP.

Для реализации этих задач проводится работа по гармонизации законодательства и системы качества фармацевтического инспектората требованиям PIC/S, а также требований к производству и контролю качества ЛС на основании опыта стран ICH.

### **1.6.7. Российский опыт нормативного регулирования работы производителей лекарственных средств**

В России принят целый ряд нормативных правовых актов, регламентирующих фармацевтическую деятельность и обеспечивающих безопасное производство ЛС [5, 25, 34, 98]. Перечень НПА, обязательность соблюдения которых установлена законодательством Российской Федерации, представлен в приложении Ж.

Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [96] содержит правовую основу для установления порядка инспектирования фармацевтических производителей на предмет соответствия требованиям Правил GMP, утвержденных приказом Минпромторга России от 14.06.2013 г. № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [65], которые, в свою очередь, были разработаны на основе GMP Евросоюза в версии от 2013 г. [41].

Регуляторными органами по обращению ЛС являются:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России);
- Министерство промышленности и торговли Российской Федерации (Минпромторг России);
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор);
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор).

С 2015 г. организация и проведение инспектирования производителей ЛС на соответствие требованиям Правил GMP осуществляется в рамках лицензионного контроля за осуществлением деятельности по производству ЛС. Заключение о соответствии производства ЛС требованиям Правил GMP выдает Минпромторг России [67].

С 2015 г. федеральное бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») уполномочено на проведение инспектирования производителей ЛС для медицинского применения, производство которых осуществляется за пределами России, на соответствие требованиям Правил GMP [66, 67, 94]. С апреля 2016 г. ФБУ «ГИЛС и НП» проводит инспекции зарубежных производителей ЛС, что является необходимым для регистрации иностранных ЛС в России.

В 2016 г. приказом Минпромторга России № 1153 от 12.06.2016 «Об утверждении реестра инспекторов, осуществляющих инспектирование производителей лекарственных средств на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики» был создан инспекторат и утвержден реестр инспекторов, состоящий из сотрудников Департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности и ФБУ «ГИЛС и НП» [63].

По данным ФБУ «ГИЛС и НП», за 2018 г. было выявлено 3 503 несоответствия, из которых 135 (5%) были классифицированы как критические, 1 438 (46%) – как существенные и 1 531 (49%) – как несущественные. Несоответствия регистрационному досье в структуре замечаний по главе 1 Правил GMP «Фармацевтическая система качества» составляют около 55% [57, 94].

---

Инспектирование производителей ЛС осуществляется в соответствии с нормативными правовыми актами, устанавливающими требования к проведению инспекций:

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

2. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

3. Постановление Правительства РФ от 03.12.2015 № 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям Правил надлежащей производственной практики».

4. Приказ Минпромторга России от 26.05.2016 № 1714 «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче заключений о соответствии производителей ЛС для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики».

5. Приказ Минпромторга России от 04.02.2016 № 261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) ЛС для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя ЛС для медицинского применения на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) ЛС для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики».

6. Приказ Минпромторга России от 15.08.2019 № 3021 «Об утверждении методики определения размера платы за оказание услуги по инспектированию производителей лекарственных средств (для медицинского применения), производство которых осуществляется за пределами Российской Федерации, на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики в целях выдачи заключений о соответствии производителя лекарственных средств (для медицинского применения) требованиям Правил надлежащей производственной практики и предельного размера платы за оказание указанной услуги».

Документы содержат общий порядок организации и проведения инспектирования производителей ЛС, формы заявления о выдаче инспекционного отчета, заключения о соответствии производства требованиям Правил GMP.

В постановлении Правительства РФ от 03.12.2015 № 1314 указаны требования к квалификации и стажу работы инспектора: «инспектор» – сотрудник уполномоченного органа или уполномоченного учреждения, осуществляющий инспектирование, имеющий стаж работы не менее чем 5 лет

в области производства и (или) контроля качества лекарственных средств, высшее образование по одной из таких специальностей (направлений подготовки), как биология, биотехнология, ветеринария, клиническая медицина, радиационная, химическая и биологическая защита, фармация, фундаментальная медицина, химическая технология и химия.

На сегодняшний день недостаточно прописаны требования к проведению инспекций и аудитов: отсутствует система качества фармацевтического инспектората, отсутствуют документы для инспекторов (в том числе по классификации и оценке выявленных несоответствий требованиям Правил GMP), а также отсутствуют руководства (рекомендации) для подготовки производителей ЛС к самоинспекции и аудиту поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

## Выводы к главе 1

Инспектирование является неотъемлемой составляющей государственной системы контроля качества и безопасности ЛС. Основополагающими документами к организации фармацевтического инспектирования являются принципы требований Правил GMP и стандарты ISO.

Проведенный информационно-аналитический анализ мирового и российского опыта проведения фармацевтического инспектирования на соответствие требованиям Правил GMP определил, что в мире разработано большое количество руководств, национальных правил GMP, стандартов, рекомендаций, законов, приказов министерств, касающихся фармацевтического инспектирования, однако отсутствует единая система фармацевтического инспектирования.

Международные и национальные нормативные документы и методические рекомендации могут быть полезны производителям ЛС при подготовке к фармацевтическому инспектированию. Однако однозначного понимания принципов и методологии самоинспекции ФСК на сегодняшний день не существует.

Самоинспекции и (или) аудит качества являются обязательным видом деятельности любого фармацевтического предприятия.

В нормативных документах отсутствуют методические указания, разъясняющие проведение фармацевтическим предприятием самоинспекции ФСК и проведение внешнего аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов на соответствие требованиям Правил GMP, поэтому данное направление является актуальной задачей.

Анализ отечественной и международной литературы и нормативной базы показывает, что отсутствуют единые требования и подходы к обучению фармацевтических инспекторов.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объекты исследования

Основными объектами исследования явились законодательные и нормативные правовые акты Российской Федерации; официальные документы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Схемы сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S), нормативные правовые акты Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Международного совета по гармонизации требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH), Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), Управления по контролю пищевых продуктов и ЛС США (FDA), международные Правила надлежащей производственной практики (GMP); стандарты ИСО; публикации по инспектированию и аудиту системы фармацевтического качества, медицинские и фармацевтические сайты в сети Интернет.

### 2.2. Методы исследования

Исходную методологическую и теоретическую основу исследования составило обобщение результатов исследований нормативных документов и методических указаний по проблемам проведения инспектирования на фармацевтическом предприятии.

Основными методами исследования нормативных и методических материалов, использованными в работе, являются: контент-анализ и сравнительный, системный, интеграционный и процессный. Методологической основой служили также теории менеджмента, качества, принципы стандартизации.

Для решения поставленных задач были использованы методы: метод «Семь основных инструментов контроля качества», метод «PDPC» (блок-схема процесса принятия решений), метод «Пять почему», метод «Стрелочная диаграмма», метод «Бережливое производство».

С помощью контент-анализа был выполнен качественно-количественный анализ содержания законодательных и руководящих документов с целью выявления различных фактов и тенденций, отраженных в этих документах.

Сравнительный метод позволил собрать, систематизировать и обобщить огромный массив информации из разных стран, расширить познания о подходах к инспектированию производителей ЛС на соответствие Правилам GMP и их различных аспектах.

Метод «Семь основных инструментов контроля качества» позволил организовать процесс поиска проблем, подлежащих первоочередному решению, а именно – статистического материала, сформулировать процессы, применяемые в производстве, с целью последующего улучшения качества процесса. К инструментам контроля качества относятся следующие статистические методы: контрольный листок, гистограмма, диаграмма разброса, диаграмма Парето, стратификация (расслоение), графики, диаграмма Исикавы (причинно-следственная диаграмма), контрольная карта.

Метод «PDPC» («Блок-схема процесса принятия решений») позволил отобразить последовательность действий и решений, необходимых для получения требуемого результата. С помощью этого метода предложены алгоритмы и возможные варианты решения поставленной задачи и пути их реализации, что позволяет принимать решение непосредственно в момент появления проблемы.

Метод «Пять почему» позволил использовать вопросы для изучения причинно-следственных связей, лежащих в основе конкретной проблемы, определения причинных факторов и выявления первопричины.

Метод «Стрелочная диаграмма» был применен после выявления проблем, требующих своего решения, и определения необходимых мер, сроков и этапов их осуществления. Цель метода – детальное планирование оптимальных сроков выполнения всех необходимых работ для реализации поставленной цели и последующий эффективный контроль хода проведения работ.

Принцип работы с качеством по системе «Бережливое производство» основывается на трех требованиях: не закупать некачественное оборудование, сырье и материалы, не выпускать бракованную продукцию, не поставлять бракованную продукцию потребителю.



## ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПРОВЕДЕНИЮ САМОИНСПЕКЦИИ И АУДИТА ПОСТАВЩИКОВ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ И УПАКОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

### 3.1. Понятие аудита, его цель и место в системе контроля

В мировой практике аудиторский контроль широко применяется во всех сферах деятельности [56]. Определение аудита в России регламентирует Федеральный закон от 30.12.2008 № 307-ФЗ «Об аудиторской деятельности» (далее – Закон № 307-ФЗ), согласно которому «аудит – независимая проверка бухгалтерской (финансовой) отчетности аудируемого лица в целях выражения мнения о достоверности такой отчетности» [97]. Аудит регулируется Законом № 307-ФЗ, Кодексом профессиональной этики аудиторов [28], Правилами независимости аудиторов России [58], международными стандартами аудита [68], и его цель заключается в выражении мнения о достоверности ведения учета и составления отчетности экономического субъекта. В Законе № 307-ФЗ отсутствует определение внутреннего аудита.

Аудит систем качества играет ключевую роль в обеспечении качества на всех этапах его жизненного цикла [3]. ГОСТ Р ИСО 9000-2015 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь» определяет аудит как систематический, независимый и документированный процесс для получения аудиторских свидетельств для объективной их оценки, чтобы определить степень соответствия критериям [15].

Стремясь повысить эффективность самоинспекций, многие производители ЛС обращаются к опыту других отраслей. Широкие возможности в этом плане появились после публикации международных стандартов ИСО серии 9000 по системам качества (были впервые изданы в 1987 г.) [38].

Стандарты ИСО серии 9000 отражают идеологию менеджмента качества. Эта идеология является базой для построения и развития системы качества в любой организации. В основе системы менеджмента качества лежат 7 принципов [15]:

- ориентация на потребителя;
- лидерство руководителя;
- взаимодействие работников;
- процессный подход;
- улучшение;

- принятие решений, основанное на свидетельствах;
- менеджмент взаимоотношений (взаимовыгодные отношения с поставщиками).

В ряде документов ИСО используется следующая классификация аудитов качества (табл. 14) [13, 18, 31].

**Табл. 14.** Классификация аудитов систем менеджмента

Аудит третьей стороны (внешний аудит)	Аудит второй стороны (внешний аудит)	Аудит первой стороны
Государственное инспектирование или проверка, проводимая негосударственным сертификационным органом	Аудит поставщика оборудования, исходного сырья и материалов	Внутренний аудит (самоинспекция, аудит качества)

Аудиты являются звеньями одной цепи, имеют одну цель – управление качеством.

Государственное инспектирование является важнейшим составляющим контрольной системы качества в сфере обращения ЛС.

Термины «самоинспекция» или «аудит качества» обозначают проверку, проводимую самим фармацевтическим предприятием с целью установления соответствия требованиям и, в случае необходимости, предложения корректирующих и предупреждающих действий. Самоинспекция имеет дисциплинарную направленность и может служить репетицией официальной инспекции. Аудит качества – более широкое понятие, включающее проведение анализа функционирования ФСК в целях ее укрепления. В отличие от самоинспекции характер аудита качества – научно-организационный.

Работа внутреннего аудита имеет для руководства информационное и консультационное значение; она призвана содействовать оптимизации деятельности экономического субъекта и выполнению обязанностей его руководства.

В частности, практическим результатом внутреннего аудита является систематический анализ рисков производства на всех уровнях управления процессами, снижение количества отклонений от хода технологического процесса, стандартизация однотипных процессов для разных технологических циклов в масштабах фармацевтического предприятия [99].

На рисунке 6 представлена классификация аудитов в сфере производства ЛС.

Государство контролирует производство ЛС на соответствие Правил GMP, производитель ЛС обязан проводить аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов и использовать в качестве исходных ма-

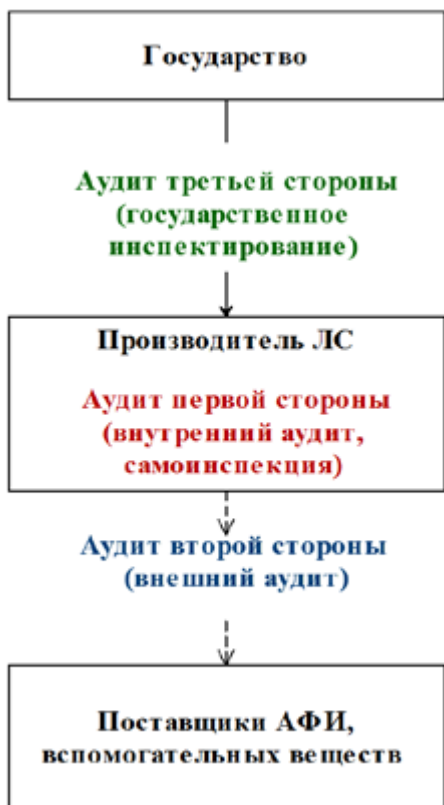


Рис. 6. Классификация аудитов в сфере производства ЛС

териалов только те АФС, которые были изготовлены в соответствии с требованиями Правил GMP.

Внутренний и внешний аудит дополняют друг друга и в то же время существенно отличаются (табл.15).

Табл. 15. Сравнительная характеристика внешнего и внутреннего аудита

Критерий	Аудит третьей стороны (государственная инспекция)	Внешний аудит или аудит поставщика оборудования, исходного сырья и материалов	Внутренний аудит (самоинспекция, аудит качества)
Цель	Определяется законодательством, а также требованиями Правил GMP, ИСО и НАССР (определение степени соответствия законодательным требованиям)	Определяется руководством фармацевтического предприятия с учетом содержания контракта на поставку (определение степени соответствия системы менеджмента критериям аудита)	Определяется руководством фармацевтического предприятия на соответствие требованиям Правил GMP и регистрационного досье

Задача	Выявить несоответствия требованиям Правил GMP, ИСО и НАССР и регистрационному досье на продукт (контроль за выполнением)	Выявить несоответствия согласованным в контракте требованиям спецификаций на продукт	Выявить несоответствия требованиям Правил GMP и регистрационного досье
Объект проверки	Регламентируется государством (проверка фармацевтического предприятия по всем разделам GMP и соответствие продукта регистрационному досье)	Помещения, технические средства, документация, качество продукции, система качества фармацевтического предприятия	Контроль выполнения локальных актов, документации фармацевтического предприятия
Регулирование	Нормативные и правовые акты государства	Нормативные и правовые акты Спецификация на продукт Соответствие: Правила GMP для производителей АФС; ИСО 13485, ИСО 15378 для производителей материалов первичной упаковки; ИСО 9001 для производителей вторичной упаковки и т. д.; ИСО 22000 (НАССР) для производителей вспомогательных веществ.	Стандарты аудита, локальные нормативные акты, соответствие локальных актов Правилам GMP и регистрационному досье
Статус субъекта, осуществляющего аудит	Государственный инспектор, независимость	Аудитор (внутренний, внешний)	Работник организации, независимость работника, осуществляющего проверку, от проверяемого подразделения (внутренний аудитор)
Квалификация аудитора	Регламентируется государством	Определяется по усмотрению руководства фармацевтического предприятия по согласованию с поставщиком продукции	Определяется руководством фармацевтического предприятия в соответствии с должностными обязанностями членов группы по самоинспекции
Методы аудита	Определение реального состояния объектов, анализ, оценка	Определение реального состояния объектов, анализ, оценка	Определяются самостоятельно на основе локальных актов и стандартов аудита

Периодичность	Регламентируется государством	Инициативный аудит в соответствии с заключенным контрактом на поставку продукции	По внутреннему графику фармацевтического предприятия
Формы и виды	Регламентируется государством (плановая, внеплановая, полная, сокращенная, последующая)	Определяются самостоятельно на основе локальных актов и в соответствии с заключенным контрактом на поставку продукции	Определяются самостоятельно на основе локальных актов и стандартов аудита
Отчетность	Отчет по форме, регламентируемой государством	Отчет по форме, определенной локальными актами фармацевтического предприятия	Отчет по форме, определенной локальными актами фармацевтического предприятия

### 3.2. Принципы проведения аудита (самоинспекции)

Процесс проведения аудита основан на соблюдении 6 принципов (рис. 7).



Рис. 7. Принципы проведения аудита

Эти принципы позволяют сделать аудит результативным и надежным инструментом поддержания политики руководства и управления, обеспечивая получение информации, на основе которой организация может улучшать характеристики своей деятельности.

### **3.3. Управление программой аудита (самоинспекции)**

Типовые действия по проведению аудита представлены в ГОСТ Р ИСО 19011-2012 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента» [13].

Планы аудитов должны корректироваться с учетом результатов предыдущих аудитов и результатов деятельности организации. При планировании следует учитывать возможные риски, критические точки процессов и деятельности, включающие объекты, оказывающие решающее влияние на протекание процесса.

Программа аудита может включать в себя аудиты, охватывающие один или несколько стандартов по системам менеджмента, проводимые по отдельности или в каком-либо сочетании.

Высшее руководство должно обеспечить, чтобы были установлены цели программы аудита, и назначить одно или несколько компетентных лиц, ответственных за управление программой аудита. Объем и содержание программы аудита должны зависеть от размера и характера деятельности проверяемой организации, а также от специфики, сложности и степени зрелости системы менеджмента, подлежащей аудиту. Основное внимание следует уделить адекватному распределению ресурсов программы аудита для проведения аудита наиболее важных элементов системы менеджмента. Они могут включать в себя ключевые характеристики качества продукции, опасности, связанные с охраной здоровья и техникой безопасности, или важные экологические аспекты и управление ими.

Программа аудита должна включать в себя информацию и ресурсы, необходимые для организации аудитов и их результативного и эффективного проведения в установленные временные сроки, а также может включать в себя следующее:

- цели для программы аудита и отдельных аудитов;
- объем/количество/типы/места проведения и график проведения аудитов;
- процедуры программы аудита;
- критерии аудита;
- методы аудита;
- формирование группы (групп) по аудиту;
- необходимые ресурсы, включая расходы на командировки и размещение аудиторов;

– процессы, связанные с соблюдением конфиденциальности, обеспечением защиты информации и другие подобные вопросы.

Необходимо осуществлять мониторинг и измерения, связанные с внедрением программы аудита, для обеспечения достижения поставленных целей. Для того чтобы идентифицировать возможные улучшения, программу аудита следует анализировать.

Заключения по результатам аудита могут в зависимости от целей аудита указывать на необходимость выполнения плана САРА или действий по улучшению. Такие действия, как правило, разрабатываются и выполняются проверяемой организацией в согласованные временные сроки. При необходимости проверяемой организации следует информировать лицо, ответственное за управление программой аудита, и группу аудиторов о состоянии выполнения этих действий.

Выполнение и результативность этих действий должны быть верифицированы. Такая верификация может быть частью последующего аудита.

### **3.4. Компетентность персонала и оценка проведения аудита (самоинспекции)**

Доверие к процессу аудита и его способность достигнуть поставленные цели зависит от компетентности лиц, участвующих в планировании и проведении аудитов, включая аудиторов и руководителя (председателя) группы по аудиту. Компетентность следует оценивать с учетом личных качеств, производственного опыта, подготовки в качестве аудитора и опыта в проведении аудита.

Процесс оценки должен включать в себя следующие четыре этапа:

а) определение компетентности персонала для проведения аудита, требуемой по программе аудита;

б) понимание критериев оценки аудитора (личные качества, знания или характеристики навыков при обучении и при выполнении обязанностей на рабочем месте или опыт работы и обучения в годах, количество проведенных аудитов, количество часов обучения и подготовки по аудиту);

в) определение метода оценки (собеседование, тестирование, анализ деятельности после аудита и т. д.);

д) проведение процедуры оценки.

Результат процесса оценки должен служить основой для:

– формирования группы по аудиту;

– определения потребности в обучении и подготовке или других потребностей, связанных с особенностями проверяемых объектов;

– оценки работы аудиторов по ранее проведенным аудитам.

Аудиторы должны постоянно развивать и улучшать свою компетентность посредством профессионального развития и регулярного участия в аудитах [13].

### 3.5. Разработка методических рекомендаций по проведению аудита (самоинспекции) производства лекарственных средств

Для внедрения самоинспекции (аудита) в повседневную практику производителя ЛС необходима формализация системы, предполагающая разработку организационной структуры, методики, документации, формирование группы самоинспекции и обучения.

Методологическую основу исследования составили современная теория менеджмента и управления производством, анализ основных тенденций развития отечественной фармацевтической промышленности, системный подход, законодательные и нормативные правовые акты Российской Федерации [73].

Понимание и управление взаимосвязанных процессов как системы способствуют результативности и эффективности организации в достижении намеченных результатов.

Процессный подход позволяет управлять взаимосвязями и взаимозависимостями между процессами системы [15]. Под процессом понимают совокупность взаимосвязанных видов деятельности, использующих исходные (входные) данные для получения намеченного результата (выходных данных).

При использовании цикла PDCA (англ. «Plan-Do-Check-Act»), который был разработан в 1950-х гг. Уильямом Эдвардсом Демингом, может достигаться менеджмент процессов и системы как единого целого [16].

Методология PDCA представляет собой алгоритм действий по управлению процессом и достижению его целей (рис. 8), в т. ч.:

- планирование (Plan) – установление целей и необходимых процессов, планирование работ по достижению целей, планирование выделения и распределения необходимых ресурсов;
- выполнение (Do) – выполнение запланированных работ;
- проверка (Check) – сбор информации и контроль результата, выявление и анализ несоответствий, установление причин несоответствий;
- действие (Act) – принятие мер по устранению причин несоответствий от запланированного результата, изменения в планировании и распределении ресурсов, разработка мероприятий по дальнейшему улучшению деятельности.

Цикл PDCA отображает последовательную сущность процесса непрерывного улучшения качества процесса.



Рис. 8. Цикл PDCA



На рисунке 9 представлено применение цикла PDCA для процесса управления программой самоинспекции (аудита) в соответствии с ГОСТ Р ИСО 19011-2012 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента» [13].

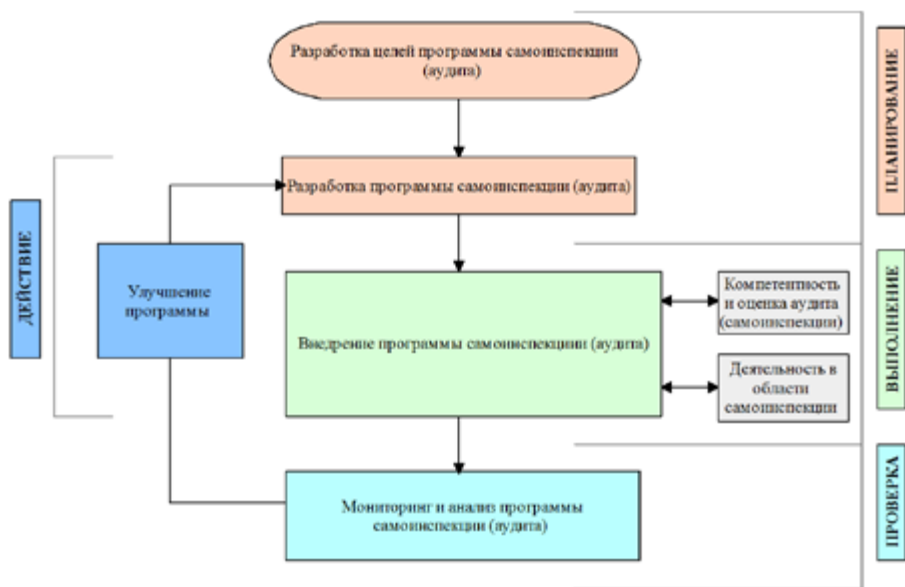


Рис. 9. Последовательность процессов управления программой аудита (самоинспекции)

На основании ГОСТ Р ИСО 9001-2015 нами была предложена модель процедуры проведения самоинспекции (аудита) ФСК фармацевтического предприятия, изображенная в соответствии с циклом PDCA (рис. 10).

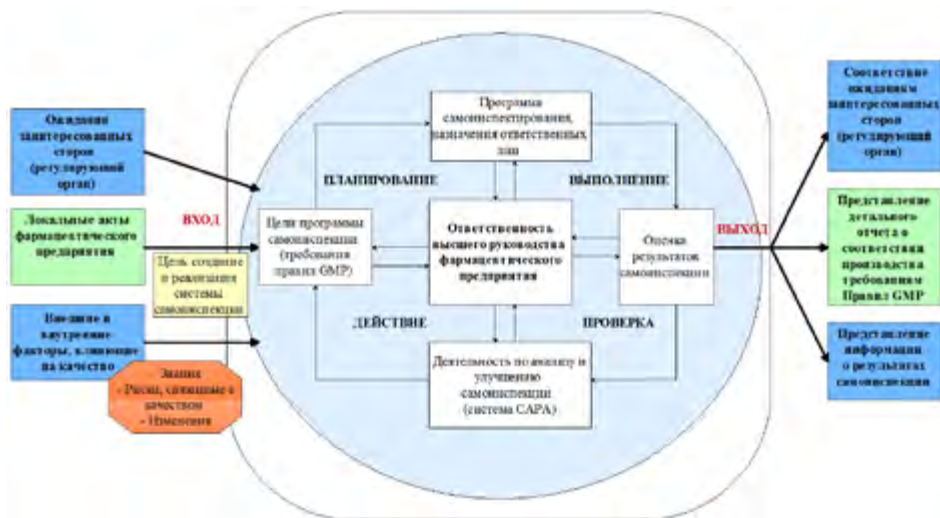


Рис. 10. Модель процедуры проведения самоинспекции ФСК фармацевтического предприятия

В организации процесса самоинспекции ФСК производителя ЛС нами был определен оптимальный алгоритм [73]:

1. Определение организационной структуры системы самоинспекции.
2. Разработка СТО «Самоинспекция и аудит».
3. Разработка плана-графика проведения самоинспекции.
4. Назначение специалиста, ответственного за процесс самоинспекции, формирование группы по самоинспекции.
5. Разработка программы самоинспекции.
6. Разработка процедур по самоинспекции (СОП).
7. Разработка списков контрольных вопросов (вопросников).
8. Проведение самоинспекции.
9. Подготовка отчета.
10. Разработка плана САРА и контроль его выполнения.
11. Оценка компетенции внутренних аудиторов и их деятельности.
12. Деятельность по улучшению программы самоинспекции.

С целью планирования оптимальных сроков выполнения всех необходимых действий и для скорейшей и успешной реализации поставленных целей нами был использован метод «стрелочной диаграммы» (рис. 11).

Этап работы	Месяц (год)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Планирование и подготовка</b>												
Определение организационной структуры системы самоинспекции	—											
Разработка СТО «Самоинспекция и аудит»	—											
<b>Внедрение процедуры самоинспекции</b>												
Разработка плана-графика проведения самоинспекции		—										
Формирование группы по самоинспекции		—										
Разработка программы самоинспекции			—									
Разработка процедур по самоинспекции (СОП)			—									
Разработка списков контрольных вопросов (вопросников)					—	—						
Проведение самоинспекции							—	—	—			
Подготовка отчета												
Разработка плана САРА и контроль его выполнения										—	—	
<b>Анализ программы самоинспекции</b>												
Оценка компетенции внутренних аудиторов и их деятельности											—	—
Деятельность по улучшению программы самоинспекции												—

Рис. 11. Стрелочная диаграмма планирования самоинспекции

Организационная структура – один из основных элементов управления предприятием. Она характеризуется распределением обязанностей и полномочий между подразделениями и персоналом.

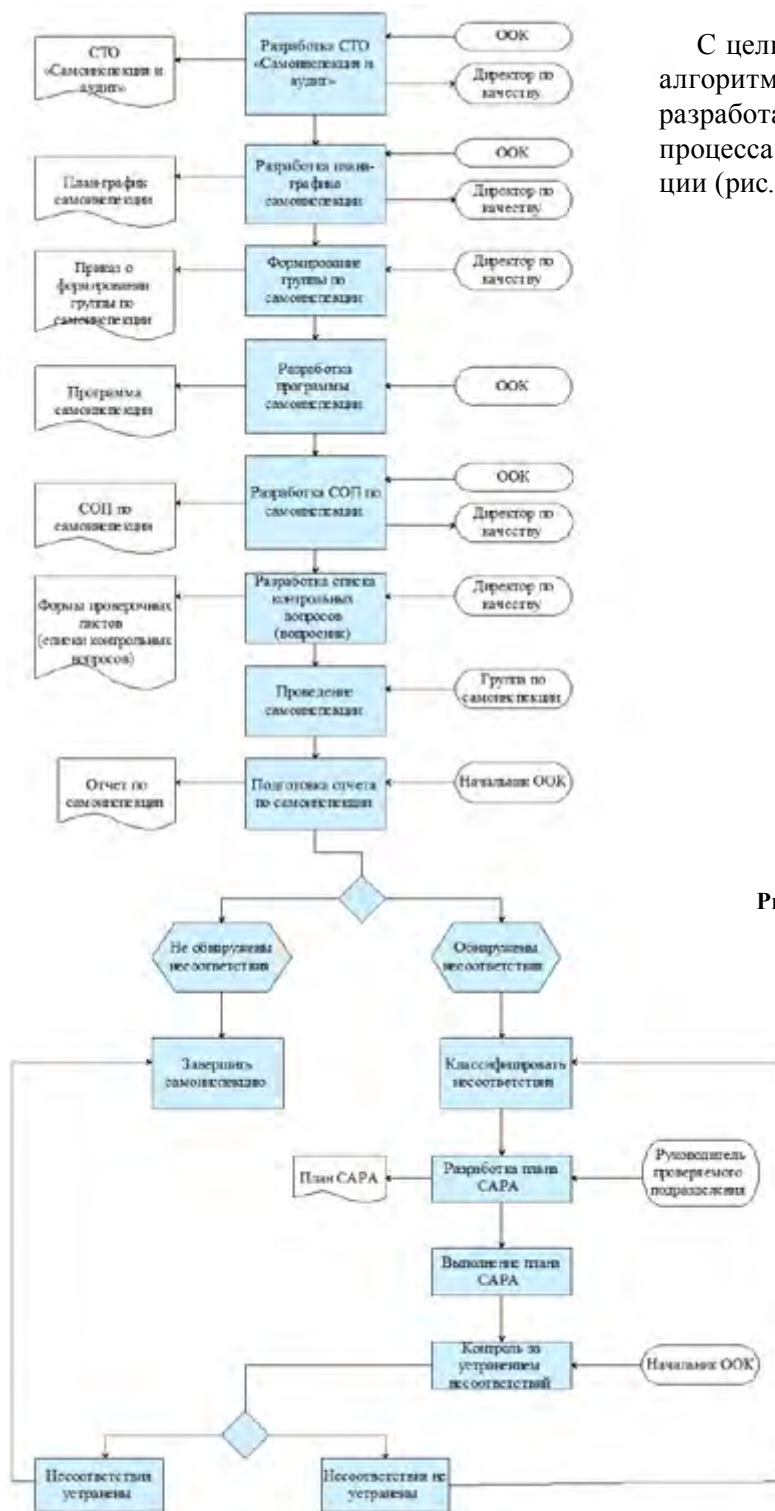
Определение организационной структуры строится в соответствии с Уставом и штатным расписанием производителя ЛС [52]. На рисунке 12 представлена организационная структура системы самоинспекции линейного типа, отражающая иерархические отношения в системе самоинспекции [52].

Организацией, подготовкой процедур самоинспекции и разработкой документации на фармацевтическом предприятии занимается отдел обеспечения качества (ООК) (рис. 12). Разработанные документы утверждаются руководителем предприятия (директором по качеству).

### Организационная структура системы самоинспекции



Рис. 12. Организационная структура системы самоинспекции производителя ЛС



С целью реализации алгоритма нами была разработана блок-схема процесса самоинспекции (рис. 13).

Рис. 13. Блок-схема самоинспекции

### 3.6. Разработка стандарта организации «Самоинспекция и аудит»

В соответствии со статьями 14, 21 Федерального закона «О стандартизации в Российской Федерации» от 29.06.2015 № 162-ФЗ на предприятии должны быть разработаны стандарты организации в целях совершенствования производственных процессов, обеспечения стабильного качества и конкурентоспособности продукции. Данные стандарты должны быть описаны в соответствии с ГОСТ Р 1.4-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Стандарты организаций. Общие положения».

Одним из основных условий функционирования ФСК является ее документальное оформление [6, 7].

Согласно требованиям Правил GMP выделяют два основных вида документов ФСК [72]:

1) собственно документы ФСК – стандарты предприятия, СОП, положения о структурных подразделениях, должностные инструкции и т. п.;

2) документы по технологии получения продукта – регламентирующие [спецификации, промышленный регламент, технологические инструкции, включая инструкции по упаковке; методики испытаний, процедуры (также могут называться инструкциями или стандартными операционными процедурами); протоколы (планы), договоры] и регистрирующие [записи, документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки и иные аналогичные документы), отчеты] документы [65]. Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки [65].

В публикации Пятигорской Н.В., Береговых В.В. [72] документы ФСК сгруппированы в четыре блока (рис. 14).

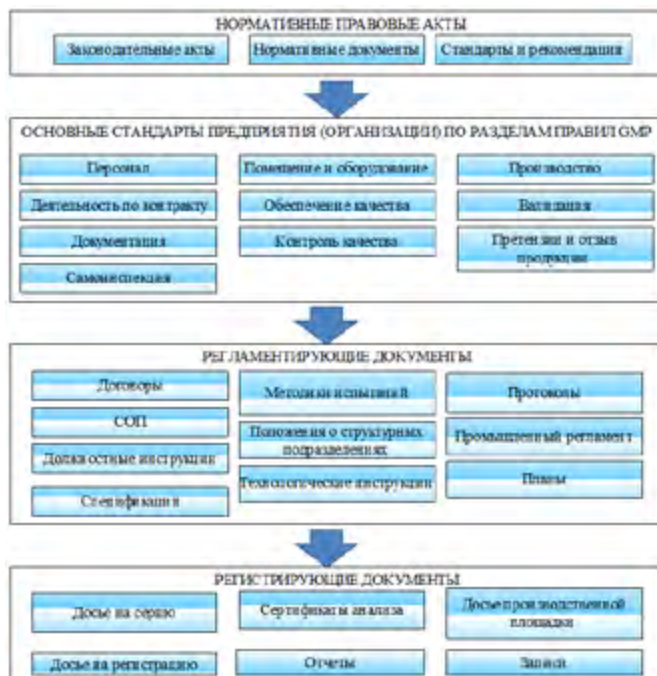


Рис. 14. Система документации в соответствии с требованиями Правил GMP [72]

По нашему мнению, при разработке основных стандартов предприятия необходимо использовать унифицированную структуру, представленную на рисунке 15.

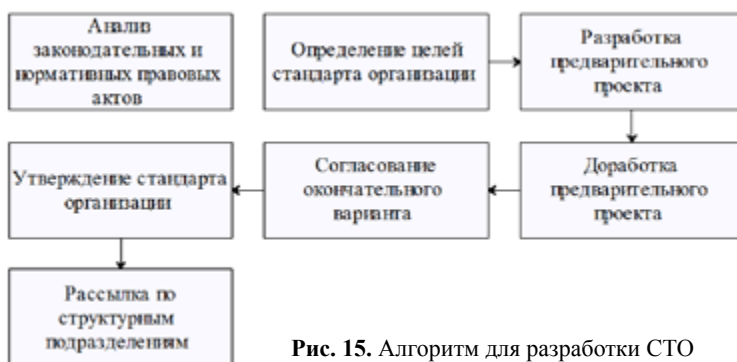


Рис. 15. Алгоритм для разработки СТО

Поскольку Правила GMP предполагают выполнение регламентирующих требований, то считаем необходимым разработать стандарт организации (СТО) «Самоинспекция и аудит», описывающий не только аудит первой стороны, но и аудит второй стороны. Структура СТО «Самоинспекция и аудит» представлена на рисунке 11.

СТО «Самоинспекция и аудит» должен выполнять функцию постоянного справочного материала при проведении самоинспекции и аудитов исходного сырья и материалов с целью поддержания в рабочем состоянии и совершенствования этих процессов. Участие в процедуре самоинспекции и проверяющими, и всем коллективом предприятия, от руководителя до технического работника, должно рассматриваться как процесс обучения и усовершенствования.

На основании СТО «Самоинспекция и аудит» должна разрабатываться соответствующая локальная документация по самоинспекции производителя ЛС.

#### Предисловие

1. Область применения
2. Нормативные ссылки
3. Термины, определения и сокращения
4. Самоинспекция
  - 4.1. Общие положения
  - 4.2. Основные задачи самоинспекции
  - 4.3. Виды самоинспекции
  - 4.4. Определение целей, области и критериев самоинспекции
  - 4.5. Объекты самоинспекций
  - 4.6. Теоретические основы разработки модели самоинспекции
  - 4.7. Идентификация ресурсов для программы самоинспекции
  - 4.8. Идентификация и оценка рисков программы самоинспекции

- 4.9. Компетентность лица, ответственного за управление программой самоинспекции
  - 4.10. Роль и ответственность лица, управляющего программой по самоинспекции
  - 4.11. Разработка плана-графика и программы самоинспекции
  - 4.12. Разработка программы самоинспекции
  - 4.13. Разработка стандартных операционных процедур по самоинспекции
  - 4.14. Формирование группы по самоинспекции
  - 4.15. Методы работы членов комиссии по самоинспекции
  - 4.16. Обязанности председателя группы по самоинспекции
  - 4.17. Обязанности членов группы по самоинспекции при проведении самоинспекции
  - 4.18. Обязанности сотрудников проверяемого подразделения
  - 4.19. Обязанности руководителя структурного подразделения при проведении самоинспекции
  - 4.20. Документация системы самоинспекции
  - 4.21. Проведение самоинспекции
  - 4.22. Подготовка отчета
  - 4.23. Разработка плана корректирующих и предупреждающих действий и контроль его выполнения
  - 4.24. Мониторинг и анализ программы самоинспекции
  - 4.25. Оценка компетенции аудиторов и их деятельности
  - 4.26. Хранение документов
  5. Аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов
    - 5.1. Общие положения
    - 5.2. Цели аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов
    - 5.3. Порядок предварительного выбора поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов
    - 5.4. Порядок проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов
    - 5.5. Алгоритм проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов
    - 5.6. Классификация поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов
    - 5.7. Распределение обязанностей при подготовке и проведении аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов
- Лист регистрации изменений
- Распределение данного документа
- П Р И Л О Ж Е Н И Я к СТО
- Приложение 1. Типовые формы документов при проведении самоинспекции
- Приложение 2. Типовые формы документов по проведению аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов
- Приложение 3. Список контрольных вопросов к главе 1 Правил GMP «Фармацевтическая система качества»
- Приложение 4. Список контрольных вопросов к главе 2 Правил GMP «Персонал»
- Приложение 5. Список контрольных вопросов к главе 3 Правил GMP «Помещения и оборудование»
- Приложение 6. Список контрольных вопросов к главе 4 Правил GMP «Документация»

- Приложение 7. Список контрольных вопросов к главе 5 Правил GMP «Производство»
- Приложение 8. Список контрольных вопросов к главе 6 Правил GMP «Контроль качества»
- Приложение 9. Список контрольных вопросов к главе 7 Правил GMP «Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг)»
- Приложение 10. Список контрольных вопросов к главе 8 Правил GMP «Претензии и отзыв продукции»
- Приложение 11. Список контрольных вопросов к главе 9 Правил GMP «Самоинспекция»
- Приложение 12. Список контрольных вопросов к Приложению 17 Правил GMP «Выпуск по параметрам»
- Приложение 13. Список контрольных вопросов к Приложению 18 Правил GMP «Контрольные и архивные образцы»

Рис. 16. Структура СТО «Самоинспекция и аудит»

### 3.6.1. Разработка плана-графика самоинспекции

Частота проведения самоинспекций определяется руководством фармацевтического предприятия.

В случае деления производства ЛС на 6 систем, предложенных FDA (и используемых ВОЗ), в ходе проверки каждой из них выделяются следующие приоритетные разделы: обеспечение качества; здания, помещения и оборудование; материалы; производство лекарственных форм; упаковка и лабораторный контроль [31].

Исходя из принципов комплексного подхода, мы предлагаем проведение самоинспекции по структурным подразделениям производства ЛС.

По каждому из них проводится глубокое обследование, затрагивающее в обязательном порядке документацию, подготовку кадров, валидацию/квалификацию, план CAPA, управление изменениями. Кроме того, по ICH Q10 [139] могут проверяться такие элементы, как ответственность руководства, управление ресурсами, внедрение, измерения, анализ и улучшение [64, 139].

В самоинспекции могут участвовать несколько подразделений. Уделяется особое внимание взаимодействию между структурными подразделениями производителя ЛС.

План-график самоинспекций должны составлять сотрудники ООК в начале календарного года, учитывая результаты предыдущих самоинспекций, проведенный анализ риска и изменения, оказывающие влияние на процессы. ООК обязан оценить производственные операции и смежные системы с целью выявления направленности, частоты, ресурсов для обеспечения самоинспекции. Важно, чтобы план-график охватывал всю ФСК на протяжении текущего года.

Нами предложена форма графика проведения самоинспекции (табл. 16).



**Табл. 16.** План-график проведения самоинспекции фармацевтического предприятия

Проверяемое подразделение	Председатель группы самоинспекции Должность, Ф. И. О.	Члены группы по самоинспекции Должность, Ф. И. О.	Дата проведения самоинспекции

При планировании очередности подразделений при проведении самоинспекции нами адаптирована методология управления рисками качества, описанная в Памятной записке для инспекторов PIC/S (PI 037-1) «Рекомендация PIC/S по планированию инспекций на основе оценки рисков».

Сразу после проведения самоинспекции необходимо присвоить проверяемому подразделению категорию риска. Категория риска присваивается на основании внутреннего риска и риска, связанного с соответствием требованиям Правил GMP.

Внутренний риск отражает сложность процессов и продукты, а также критичность продуктов или услуг. Матрица оценивания внутреннего риска представлена в таблице 17.

**Табл. 17.** Матрица оценивания внутреннего риска

Сложность	Критичность		
	1	2	3
1	1 (низкий)	2 (низкий)	3 (средний)
2	2 (низкий)	4 (средний)	6 (высокий)
3	3 (средний)	6 (высокий)	9 (высокий)

Матрица оценивания риска, связанного с соблюдением требований Правил GMP, учитывает классификацию и количество выявленных несоответствий при проведении последней самоинспекции (табл. 18).

**Табл. 18.** Матрица оценивания риска, связанного с соблюдением требований Правил GMP

	Риск соответствия требованиям Правил GMP по результатам последней самоинспекции
<b>Низкий</b>	Нет значительных и критичных несоответствий
<b>Средний</b>	1–5 значительных несоответствий
<b>Высокий</b>	1 или более критичных несоответствий либо более 5 значительных несоответствий

Затем данные из таблиц 17 и 18 объединяются и используются в простой матрице рейтинга (таб. 19), и именно этот рейтинг учитывается при определении частоты и риска при следующей плановой самоинспекции.

Табл. 19. Матрица для определения категории риска

Риск соответствия требованиям Правил GMP (Таблица 18)	Внутренний риск (таблица 17)		
	Низкий	Средний	Высокий
Низкий	Категория риска = А	Категория риска = А	Категория риска = В
Средний	Категория риска = А	Категория риска = В	Категория риска = С
Высокий	Категория риска = В	Категория риска = С	Категория риска = С

Возможны три категории риска: А, В и С («А» характеризует относительно низкий риск, а «С» характеризует относительно высокий риск).

### 3.6.2. Формирование группы по самоинспекции

На основании утвержденного плана-графика проведения самоинспекции издается приказ о формировании группы по проведению самоинспекции конкретного подразделения. В группу включаются представитель ООК (на правах председателя), сотрудники различных подразделений фармацевтического предприятия (например, производство, контроль качества, обеспечение качества, склад), исключая работников проверяемого подразделения. Таким образом, инспекцию проводят, опираясь на высокую профессиональную подготовку и опыт членов группы.

Число внутренних аудиторов в группе зависит от объема самоинспекции. Исходя из практической целесообразности, для проведения самоинспекций можно рекомендовать группу в составе 2–4 человек.

Проверку должны осуществлять лица, не несущие непосредственной ответственности за проверяемый участок. В самоинспекции принимают участие практически все сотрудники, прошедшие специальную подготовку по установленным на фармацевтическом предприятии программам обучения и повышения квалификации.

Аудиторы должны иметь соответствующую квалификацию, специальную подготовку и документы, установленного образца, подтверждающие квалификацию. Специалисты, впервые получившие сертификаты аудиторов, должны пройти стажировку под руководством ведущего аудитора.

### 3.6.3. Разработка программы самоинспекции

Программа самоинспекции каждого подразделения должна быть разработана так, чтобы можно было обнаружить любые несоответствия в выполнении требований Правил GMP и рекомендовать необходимые корректирующие действия [65, 75].

Нами предложена форма программы проведения самоинспекции (табл. 20).

**Табл. 20.** Программа самоинспекции

Проверяемое подразделение		
Цель самоинспекции		
Основание для проведения самоинспекции		
Дата проведения и время начала		
Состав группы по самоинспекции		Ф.И.О., должность
<b>ОБЛАСТЬ САМОИНСПЕКЦИИ</b>		
Проверяемые объекты	Соответствующие пункты Правил GMP	Ответственный внутренний аудитор (Ф.И.О., должность)

При разработке программы самоинспекции рекомендуется рассматривать возможные риски, связанные, например, с планированием, ресурсами, компетентностью группы по самоинспекции, определением корректирующих и предупреждающих действий, мониторингом, анализом, улучшением программы самоинспекции.

### 3.6.4. Разработка процедур по самоинспекции (аудиту)

СОП содержат подробные описание обязательных для выполнения сотрудниками действий и/или операций, включенных в процессы, осуществляемые на производстве ЛС. При этом СОП не должны дублировать должностные инструкции. СОП должны быть разработаны в унифицированной форме.

Существуют определенные этапы разработки и применения СОП: разработка проекта ООК; его согласование; утверждение проекта директором по качеству; обращение СОП на предприятии; контроль и внесение изменений в СОП при любых изменениях в ходе выполнения операционной процедуры.

Эффективность СОП оценивается до и после внедрения СОП.

При подготовке программы самоинспекции следует разработать ряд СОП по проведению самоинспекций отдельных подразделений, включающие в себя следующие разделы:

- введение;
- содержание;
- термины и определения;
- детализацию предмета самоинспекции;

- план-график проведения самоинспекции;
- распределение ответственности;
- требования к квалификации внутренних аудиторов;
- формирование группы по самоинспекции;
- подготовку документации по самоинспекции;
- порядок выполнения процедуры;
- классификацию выявленных несоответствий;
- управление и расследование несоответствий;
- разработку плана CAPA;
- контроль выполнения плана CAPA;
- журнал учета самоинспекций;
- протокол обучения СОП.

### 3.6.5. Разработка списка контрольных вопросов

Протокол самоинспекции (табл. 21) – официальный документ, содержащий данные, фиксирующие выполнение определенных действий в ходе самоинспекции и их результаты [22, 75]. Протокол составляется для каждого проверяемого подразделения и представляет собой сформулированные в вопросительной форме требования Правил GMP.

Табл. 21. Протокол самоинспекции (список контрольных вопросов)

Объект самоинспекции	Контрольный вопрос	Соответствующие пункты Правил GMP	Да	Нет	Комментарии

Вместе со списком контрольных вопросов (вопросников) общего плана необходимо разработать частные вопросники для конкретных производственных участков, видов деятельности и контроля качества на основании локальных документов. Планируя самоинспекцию, ответственные сотрудники должны акцентировать внимание участников проверки на ключевых позициях конкретного производства с целью коррекции вопросника для каждой самоинспекции.

Производитель ЛС составляет и использует собственные методические пособия с учетом направлений деятельности и особенностей производства.

Вопросы могут требовать ответа «да/нет» (закрытые вопросы) или диалога с персоналом для получения развернутого ответа (открытые вопросы). Количество и форма вопросов должны обновляться.

Использование вопросника может быть полезно при контроле полноты и качества работы начинающих внутренних аудиторов, для унификации результатов самоинспекции, а также для формирования статистических данных определенного содержания и в определенном формате.

### 3.6.6. Проведение самоинспекции

Главная цель вводного совещания состоит в том, чтобы ознакомить сотрудников проверяемого подразделения с порядком проведения самоинспекции, огласить ее цели и область проверки, уточнить программу [13].

Технология проведения самоинспекции ФСК включает следующие операции:

- а) проверку наличия документов ФСК, в том числе:
  - наличия утвержденных руководителем и согласованных с ООК документов, обязательных для применения в проверяемом подразделении;
  - проверка наличия актуализированного, утвержденного руководством и согласованного со службой качества перечня документов системы, обязательных для применения в проверяемом подразделении;
  - условий хранения документов;
  - выполнения функций поддержания документов системы в рабочем состоянии уполномоченным лицом;
- б) проверку соответствия документов ФСК установленным требованиям, в том числе:
  - правильности оформления документов;
  - возможности идентификации документов системы;
  - актуализации документов системы;
  - адекватности содержания документов системы требованиям GMP;
  - полноты изложения процедур в документах СТО «Документация»;
  - адресности документов системы;
- в) проверку выполнения требований документов ФСК, в том числе:
  - выполнения стандартных операционных процедур в соответствии с требованиями документов, фиксацию несоответствий;
  - факта обучения персонала при внедрении новых документов ФСК;
  - проведения беседы с сотрудниками проверяемого подразделения;
  - ознакомления с состоянием помещений, оборудования,
  - выполнения мероприятий по работе с претензиями, отзывами продукции.
- г) выявление несоответствий, в том числе:
  - обнаружение, идентификация и регистрация несоответствий;
  - классификация несоответствий по их значимости;
  - протоколирование несоответствий;
- д) составление отчета об аудите, в том числе:
  - сбор и обработка необходимых материалов;
  - подготовка, обсуждение и принятие заключения по аудиту;
  - составление и утверждение отчета;
- е) разработка плана CAPA;
- ж) контрольная проверка.

Заключительное совещание проводится в конце самоинспекции для сообщения о результатах самоинспекции.

### **3.6.7. Документирование результатов самоинспекции (аудита). Подготовка отчета**

В соответствии с ГОСТ ИСО 19011-2012 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента» отчет по самоинспекции должен содержать полные, точные, четко сформулированные и понятные записи в соответствии с процедурами самоинспекции [13].

Главный результат самоинспекции – это определение возможностей для улучшения работы фармацевтического предприятия. Поэтому существенное значение имеют объективные данные (то есть основанные на фактах), полученные в результате самоинспекции.

Выявленные в процессе самоинспекции несоответствия необходимо дифференцировать на 3 уровня по степени их значимости (Приказ Минпромторга России от 04.02.2016 № 261):

- Критические (нарушение (несоответствие) требований Правил GMP или требований регистрационного досье на ЛС для медицинского применения, которые привели или могут привести к производству некачественного ЛС для медицинского применения, которое причинило или может причинить вред здоровью или жизни человека).

- Существенные (нарушение (несоответствие) требований Правил GMP, которое привело или может привести к производству некачественного ЛС для медицинского применения, которое не может причинить вреда здоровью или жизни человека, или нарушение (несоответствие) требований регистрационного досье на ЛС для медицинского применения, или совокупность нескольких несущественных нарушений (несоответствий), ни одно из которых не может быть классифицировано как существенное, но которые в совокупности являются существенным нарушением (несоответствием) и должны толковаться и упоминаться как существенное нарушение (несоответствие).

- Несущественные (нарушения (несоответствия) требований Правил GMP, которые не отнесены ни к критическим, ни существенным нарушениям).

В связи с большой значимостью уровней критичности обнаруживаемых несоответствий очень важна унификация методологии, которая применяется при классификации несоответствий, а также при отнесении тех или иных нарушений к конкретному уровню критичности. С данной целью рекомендуется использовать Руководство PIC/S (PI 040-1), содержащее рекомендации относительно классификации выявляемых несоответствий требованиям Правил GMP [54].

С целью унификации оценки значимости выявленных несоответствий нами была разработана блок-схема принятия решения относительно классификации выявленного несоответствия (рис. 17).



Рис. 17. Блок-схема принятия решения относительно классификации выявленного несоответствия

Председатель группы по самоинспекции подготавливает отчет, включающий в себя всю полученную информацию о результатах самоинспекции и необходимые корректирующие действия (где применимо), и представляет его руководителю проверяемого подразделения непосредственно после окончания самоинспекции [65].

Отчет, как правило, строится по образцу, приведенному в таблице 22.

Табл. 22. Отчет по самоинспекции

Проверяемое подразделение	
Основание для самоинспекции	
Состав группы по самоинспекции	Ф. И. О., должность
Сроки проведения самоинспекции	
Ссылка на нормативные документы	
Информация о предыдущей самоинспекции	
Результаты самоинспекции:	
Протокол самоинспекции №	
В результате проведения самоинспекции выявлено (количество несоответствий):	
Из них не требующих (требующих корректирующих действий)	
Заключение по самоинспекции:	
Корректирующие действия: план №	
Составил: Председатель группы по самоинспекции: подпись, Ф.И.О., дата	
Согласовано: Руководитель проверяемого подразделения: подпись, Ф.И.О., дата	

Все документы по самоинспекции подразделений должны храниться в ООК, копии – в проверяемом подразделении. Записи должны быть защищены. Отчеты по самоинспекциям должны храниться в течение установленного времени.

Международные стандарты предполагают внесение сведений о выявленных недостатках в досье на ЛП с учетом требований открытости и прозрачности производства ЛС.

Заключительное совещание проводится с целью представления руководству проверяемого подразделения результатов самоинспекции, а также определения необходимых корректирующих и предупреждающих действий и согласования сроков их выполнения.

Отчет по самоинспекции рассматривается начальником ООК, затем директором по качеству.

### 3.6.8. Разработка плана корректирующих и предупреждающих действий

Важнейшим разделом отчета по самоинспекции является план по устранению выявленных несоответствий и укреплению ФСК.

Все причины возникновения несоответствий должны быть выявлены для составления плана CAPA [15, 16].

Для выявления первопричины несоответствия мы рекомендуем использовать метод поиска причин возникших несоответствий «Пять почему» (рис. 11), который позволяет быстро построить причинно-следственные связи.

За счет применения данного метода можно выстроить «дерево» причин, поэтому метод «Пять почему» схож с методом причинно-следственных диаграмм и диаграмм Исикавы.

Для графического отображения «дерева» причин применяется древо-видная диаграмма.



Рис. 18. Метод «Пять почему»

Поиск первопричины возникновения несоответствия должен осуществляться по цепочке жизненного цикла ЛС на основе накопленных знаний о ЛС. Только в случае, если устранены истинные причины выявленных несоответствий, можно быть уверенными в том, что проблема на самом деле решена и не проявится вновь.

Причину несоответствий рекомендуется включать в план CAPA.

Форма плана CAPA представлена в таблице 23.



**Табл. 23.** План корректирующих и предупреждающих действий (САРА)

Дата введения:							
Несоответствие (краткая формулировка; классификация – критическое, существенное, несущественное)	Причина	Корректирующие действия	Предупреждающие действия	Срок исполнения	Ответственный исполнитель	Отметка о выполнении	Примечание
Составил:					Согласовано:		
Руководитель проверяемого подразделения подпись, Ф. И. О., дата					Руководитель группы самоинспекции подпись, Ф. И. О., дата		

Система САРА фармацевтического предприятия и ее процессы должны быть разработаны для систематического анализа и реагирования на проблемы, связанные с качеством, в соответствии с риском. Система должна предусматривать верификацию корректирующих и предупреждающих действий для обеспечения их эффективности и давать подтверждение того, что эти действия не отразятся негативно на готовом продукте [12].

Должна быть проведена оценка предложенных корректирующих и предупреждающих действий с целью улучшения ФСК.

Выполнение рекомендаций должно быть зафиксировано в производственных регистрационных записях. После подготовки плана САРА назначенный представитель ООК заполняет Единый реестр контроля исполнения корректирующих действий и определяет их результативность [22].

О результатах выполнения САРА и возможных потребностях в дополнительных ресурсах необходимо проинформировать уполномоченное лицо и директора по качеству.

При выявлении несоответствий, связанных с производственными процессами, необходимо обратить особое внимание. Когда в современном производстве ЛС возникают проблемы, связанные с качеством продукции, все труднее становится выявлять их коренные причины. На пути к глубокому пониманию процесса и характеристик продукта зачастую встречаются барьеры, связанные со знанием, возникающие из-за проблем с увеличением количества документации, нехватки времени или профессиональных кадров. Внедрение процессно-аналитической технологии (РАТ) позволит усилить контроль и понимание процесса, чтобы процедуры можно было осуществлять различными путями и с большей эффективностью [76].

Задача РАТ состоит в усилении контроля и понимания процесса, чтобы процедуры можно было осуществить различными путями и с большей эффективностью. Инициатива РАТ содействует и облегчает введение инновационных подходов. Она делает возможным переход от валидации к непрерывной верификации [76].

РАТ описывает добровольно принимаемый производителями ЛС подход к проектированию, анализу и контролю производственных процессов, в котором в режиме реального времени (т. е. во время процесса) проводится измерение критических показателей качества и функциональных параметров исходных материалов, полупродуктов и процессов.

### 3.6.9. Оценка компетентности аудиторов и их деятельности. Деятельность по улучшению программы самоинспекции

Рекомендуется проводить регулярную оценку компетентности внутренних аудиторов, состоящую из 4 этапов [13]:

1. Определение компетентности персонала, требуемой для реализации программы аудита (личные качества, знания и навыки, достижение требуемого уровня компетентности аудиторов).

2. Определение критериев оценки (качественные или количественные критерии).

3. Выбор соответствующего метода оценки (анализ записей, обратная связь, собеседование, наблюдение, тестирование, анализ деятельности после аудита).

4. Проведение оценки (сравнение собранной информации с критериями оценки) [13].

Внедрение таких программ позволит повысить количество компетентных аудиторов на фармацевтическом предприятии и, следовательно, улучшить качество проведения самоинспекций.

Ежегодно составляется реестр внутренних аудиторов и специалистов, привлекаемых к проведению самоинспекции. Реестр утверждается руководителем (директором по качеству) и актуализируется по мере необходимости.

Форма реестра и перечень требований к квалификации, опыту и личным качествам аудиторов приведены в таблице 24.

Табл. 24. Реестр внутренних аудиторов фармацевтического предприятия

Ф. И. О. (полностью)	Занимаемая должность, подразделение	Сведения об образовании	Общий стаж в фармацевтической отрасли	Наличие сертификатов/удостоверений, подтверждающих квалификацию аудиторов

Деятельность по постоянному улучшению программы самоинспекции может быть осуществлена посредством внедрения усовершенствований, основанных на актуальных знаниях процесса. Также может быть полезным управление рисками для качества.

### **3.7. Аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов в соответствии с требованиями Правил GMP, ИСО и НАССР**

Производители ЛС несут ответственность за все испытания исходных и упаковочных материалов, которые указаны в регистрационном досье, – указываются все вещества, их количество, назначение и спецификации качества [65, 78].

К исходным материалам для производства ЛС относятся АФС и вспомогательные вещества. АФС должны быть произведены с соблюдением требований Правил GMP и фармакопейных требований либо, в случае их отсутствия, нормативной документации или нормативного документа (если применимо). Исходное сырье для производства АФС может приобретаться по договору у одного или нескольких поставщиков либо производиться самостоятельно. В целях получения сертификата соответствия АФС монографиям Европейской фармакопеи Европейский директорат по качеству лекарств и здравоохранения (EDQM) вправе запросить ЕМА о проведении инспекции производителя АФС для верификации соответствия предоставленных данных.

Главным отличием производства вспомогательных веществ от АФС является то, что производство вспомогательных веществ в основном осуществляется химическими предприятиями и на них, как правило, не распространяется такие формы государственного регулирования, как регистрация, лицензирование, инспектирование и т. д. [48].

До 2006 г. в России наряду с регистрацией АФС практиковалась регистрация вспомогательных веществ, осуществлявшаяся на добровольной основе [26].

Качество и соответствие требованиям вспомогательных веществ регулируется Государственной фармакопеей. Использование веществ по ГОСТ или ТУ допускается, если имеется указание на применение данной квалификации вещества в фармакопейной статье на готовое лекарственное средство [60]. В ГОСТ и ТУ нередко отсутствует информация о возможности применения веществ в производстве ЛС [47].

Минимальным уровнем требований для производителя вспомогательных веществ может быть также соответствие стандарту ISO 22000 (НАССР) [14]. Стандарт ISO 22000 «Системы менеджмента безопасности пищевой продукции. Требования к организации, участвующей в пищевой цепочке» объединил требования стандарта ISO 9001 и принципы НАССР.

Система НАССР (от англ. – Hazard Analysis and Critical Control Points – анализ рисков и критических контрольных точек) – это достаточно эффективный инструмент управления, главной функцией которого является защита производственных процессов от микробиологических, биологических, физических, химических и других рисков загрязнения [27].

В настоящее время существуют Правила GMP для вспомогательных веществ, но вопрос применения этих правил остается дискуссионным [48].

Впервые требования к производству вспомогательных веществ были разработаны в 1990 г. Фармацевтической группой по качеству (PQG) Института обеспечения качества Великобритании [147]. В 1995 г. Международный совет по фармацевтическим вспомогательным веществам (ИПЕС) также разработал Руководство по GMP для вспомогательных веществ [147]. В 1999 г. Правила GMP для вспомогательных веществ были опубликованы ВОЗ [152].

В странах ЕС требования к соблюдению Правил GMP для вспомогательных веществ законодательно не закреплено. С 2013 г. согласно Директиве 2001/62/ЕС владелец торговой лицензии на ЛП должен гарантировать, что используемые вспомогательные вещества пригодны для производства ЛП [48].

С целью исполнения данных требований в марте 2015 г. Европейской комиссией было утверждено «Руководство по формализованной оценке риска для определения соответствия вспомогательных веществ, входящих в состав ЛП, надлежащей производственной практике». Необходимо использовать инструменты для оценки рисков (ICH Q9) для вспомогательных веществ. В рамках оценки риска для вспомогательных веществ должна оцениваться цепочка поставок, включая управление холодной цепью, стабильность вспомогательных веществ и целостность упаковки [126].

В США необходимость производства вспомогательных веществ в соответствии с Правилами GMP также законодательно не закреплена. В 2006 г. в Фармакопею США была включена статья 1078 «Надлежащая производственная практика фармацевтических вспомогательных веществ, выпускаемых «ангро». Эта статья носит информационный характер. В статье объединены Правила GMP, приведенные в руководствах ВОЗ, ИПЕС, PQG, и требования ISO 9001. В Правилах GMP для вспомогательных веществ приведены рекомендации по ведению документации, требования к руководству, персоналу, зданиям, оборудованию, уборке и санитарным условиям, исходным материалам, контролю процесса производства и его валидации, хранению продукции, контролю качества и др. [48].

Упаковочные материалы также являются одной из важнейших составных частей и функций технологического процесса производства ЛС [90].

Роль упаковки и требования к ней в современных условиях постоянно повышается.

В странах Евросоюза разрабатываются Директивы, дополнения и поправки к национальным нормам (например, директива 2002/72/ЕС (касающаяся пластиковых материалов и изделий, предназначенных для контакта с пищевыми продуктами), дополнение 2007/19/ЕС, правила № 1935/2004 (о материалах и изделиях, предназначенных для контакта с пищевыми продуктами), № 2023/2006 (о надлежащей производственной практике для материалов и изделий, предназначенных для контакта с пищевыми продуктами)), ограничивающие уровни миграции в продукт мономеров и добавок, входящих в состав полимерных упаковочных материалов, бумаги, картона, стекла, металлов, контактирующих с пищевыми продуктами, а также в состав адгезивов, лаков, восков, покрытий и печатных красок. Эти ограничения базируются на токсикологических оценках и стандартизации методов контроля.

Для обеспечения контроля показателей качества упаковочных материалов и корректного их сравнения необходимо наличие современных, научно обоснованных методов и стандартизированных методик измерения параметров упаковочных материалов по стандартам ISO (табл. 25).

**Табл. 25.** Требования ISO в производстве упаковочных материалов для ЛС

Вид, номер документа	Название документа
ГОСТ ISO 13485-2017	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования
ГОСТ Р ИСО 15378-2017	Первичные упаковочные материалы для лекарственных средств. Частные требования по применению ИСО 9001:2008 с учетом надлежащей производственной практики (GMP)
ГОСТ Р ИСО 11418-1-2017	Тара и укупорочные средства для лекарственных препаратов. Часть 1. Флаконы-капельницы стеклянные
ГОСТ Р ИСО 11418-2-2017	Тара и укупорочные средства для лекарственных препаратов. Часть 2. Стеклянные флаконы с винтовой горловиной для сиропов
ГОСТ Р ИСО 11418-3-2017	Тара и укупорочные средства для лекарственных препаратов. Часть 3. Флаконы из облегченного стекла с винтовой горловиной для твердых и жидких лекарственных форм
ГОСТ Р ИСО 11418-4-2017	Тара и укупорочные средства для лекарственных препаратов. Часть 4. Стеклянные флаконы для таблеток

Согласно требованиям Правил GMP производителем ЛС в рамках ФСК должны быть приняты меры для производства, поставки и использования исходных материалов, соответствующих установленным требованиям, а также для выбора и контроля поставщиков и для проверки того, что каждая поставка получена от утвержденных поставщиков (утвержденной цепи поставки) [65, 78].

В соответствии с Правилами GMP процедура утверждения поставщика должна включать оценку способности производителя постоянно постав-

лять сырье и материалы, соответствующие спецификациям (например, данные о качестве предыдущих поставок).

Держатель лицензии на производство ЛС обязан проводить аудиты производителей АФС и дистрибьюторов с целью оценки соответствия требованиям Правил GMP и Правил GDP самостоятельно либо через лицо, действующее от его имени по контракту [65, 78].

В ходе регуляторных инспекций со стороны уполномоченных органов отмечается, что категория «Аудит поставщиков и подрядчиков» является одной из часто встречающихся категорий нарушений. Примерами несоответствий являются:

- отсутствие системы утверждения производителей (поставщиков) сырья и материалов;
- процедура одобрения поставщиков предусматривает различные требования к проведению аудита на основе географического положения поставщиков, что неприемлемо с точки зрения требования Правил GMP;
- ненадлежащим образом оформленные аудиторские отчеты и т. д. [117].

Исходное сырье и упаковочные материалы должны закупаться только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и при наличии возможности непосредственно у производителей исходного сырья, которые будут являться поставщиками исходного сырья [65, 78]. Договор между производителями включает в себя обязательство со стороны поставщика нерасфасованного или промежуточного продукта ставить в известность получателя(ей) продукции обо всех отклонениях, результатах, выходящих за рамки спецификаций, несоответствиях требованиям Правил GMP, расследованиях, претензиях или других событиях, которые должно принимать во внимание уполномоченное лицо, ответственное за подтверждение соответствия серии готовой продукции всем установленным требованиям [65, 78].

В свою очередь поставщик, помимо предусмотренных законодательством разрешительных документов, должен иметь необходимые ресурсы (помещения, оборудование, персонал, процедуры и т. д.) для выполнения подрядной деятельности. Он должен воздержаться от любой деятельности, которая может поставить под угрозу качество продукции. Поставщик должен сознавать, что все подрядные работы, включая проведение анализов по контракту, могут подлежать проверке уполномоченными органами. При проведении аудита поставщика необходимо оценить степень соблюдения соглашения о качестве, которое является частью договора и заключается между уполномоченными лица заказчика и исполнителя. В США наличие соглашения о качестве является обязательным [123]. В России соглашение о качестве рекомендуется.

Очевидно, что соглашение о качестве необходимо составлять с поставщиками АФС и критических вспомогательных веществ – упаковочных материалов.

### 3.7.1. Методические рекомендации по предварительному выбору и аудиту поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов

Разнообразие и большое число потенциальных поставщиков продукции создает проблему отбора поставщиков.

Разработанная нами унифицированная стандартная процедура предварительного выбора поставщиков позволит структурировать подход и систематизировать проведение анализа рисков (рис. 19). Процедура должна быть основана на СТО «Самоинспекция и аудит».

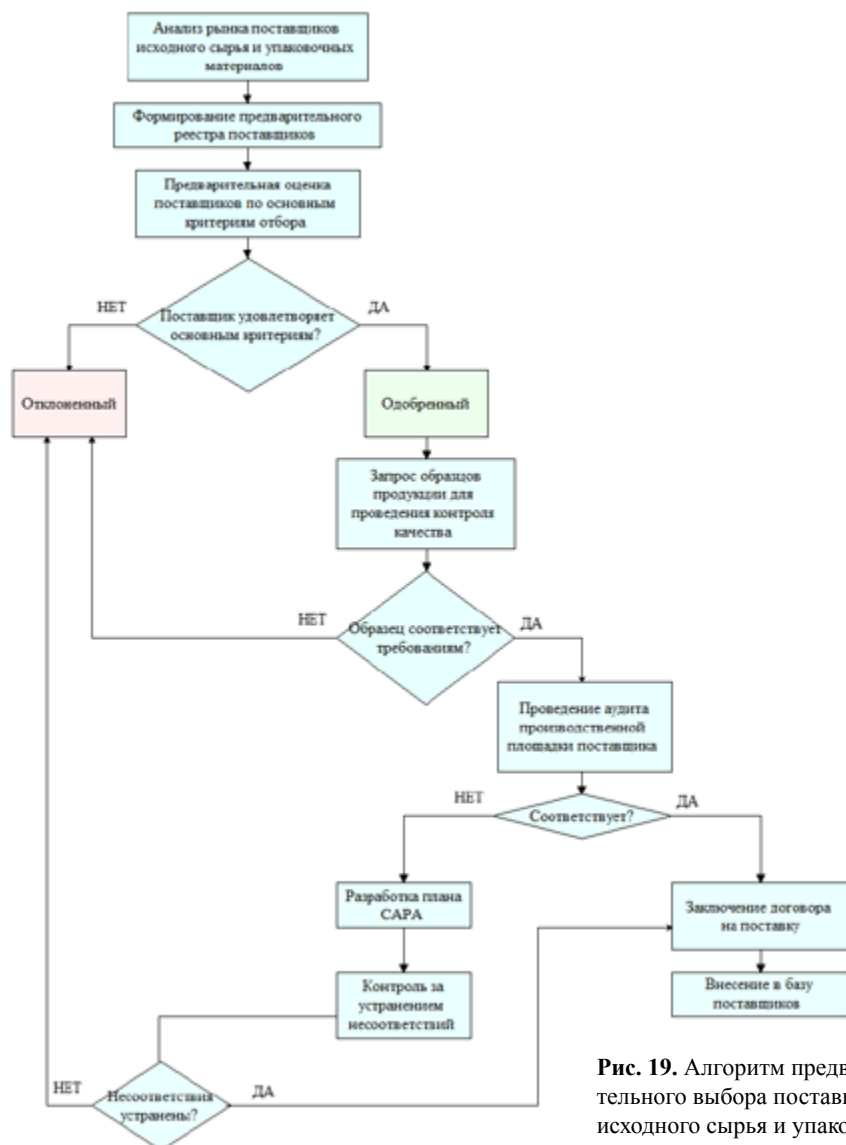


Рис. 19. Алгоритм предварительного выбора поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов

Выбор поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов начинается с анализа рынка поставщиков.

Руководители производства и подразделения контроля качества, а также руководитель отдела обеспечения качества, как правило, имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к обеспечению качества продукции, включая, в частности, утверждение и мониторинг поставщиков исходных и упаковочных материалов [65, 78]. Для реализации цели необходимо обеспечить эффективное взаимодействие между ОКК, ООК, отделом производства ЛС и отделом закупок производителя ЛС.

Ответственный персонал ООК должен обладать необходимыми знаниями состава и особенностей производства ЛС. Следует обратить внимание на физические свойства вспомогательных веществ, свойства упаковочных материалов, возможные проблемы со стабильностью готовой продукции.

Предварительный реестр потенциальных поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов представлен в таблице 26.

Табл. 26. Реестр потенциальных поставщиков

Наименование организации-поставщика	Страна, адрес	Категория продукции	Стоимость

Затем определяются основные критерии отбора и проводится предварительная оценка потенциальных поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

Для проведения оценки у потенциального поставщика запрашивается требуемая информация и проводится оценка полученных документов на наличие, полноту, достоверность и соответствие законодательству. Перечень основных критериев представлен в таблице 27.

Персоналу, вовлеченному в эту деятельность, необходимо иметь актуальные знания о поставщиках, цепях поставок и связанных с ними рисках.

Табл. 27. Перечень основных критериев отбора для поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов с указанием, для какие поставщиков требуется наличие

Основные критерии оценки	Для поставщика АФС	Для поставщика вспомогательных веществ	Для поставщика упаковочных материалов
Лицензия на производство	+		
Сертификат о соответствии требованиям Правил GMP	+		



Окончание таблицы 27

Спецификация и типичный сертификат анализа	+		
Мастер-файл и история изменений	+		
Аналитические методики	+		
Описание технологического процесса с указанием критических точек производства	+		
Отчет по стабильности на протяжении всего срока годности и условий хранения	+		
Описание упаковки и маркировки	+		
Прослеживаемая цепь поставки (надежность поставки)	+	+	+
Обзор качества	+		
Сертификаты (например, ISO, НАССР)	+	+	+
Организационные схемы производства	+	+	+
Отчеты о валидации очистки	+		
История проведения внешних и внутренних аудитов (самоинспекций)	+	+	+
Информация по претензиям, отзыву и изъятию	+	+	+
Мощность и продолжительность производства	+	+	+
Стабильность организации	+	+	+
Стоимость	+	+	+
Репутация и роль в своей отрасли	+	+	+
Гарантии качества	+	+	+

Потенциальный поставщик считается одобренным, если отвечает всем запрашиваемым критериям. Поставщики, которые не удовлетворяют выбранным критериям, считаются отклоненными.

У одобренных поставщиков запрашивается образец продукта для проведения контроля качества. Образцы АФС должны соответствовать требованиям, указанным в спецификациях.

Следующий этап – проведение аудита производственной площадки одобренного потенциального поставщика.

На основании анализа литературных данных нами был разработан методический подход к проведению аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов (рис. 20).

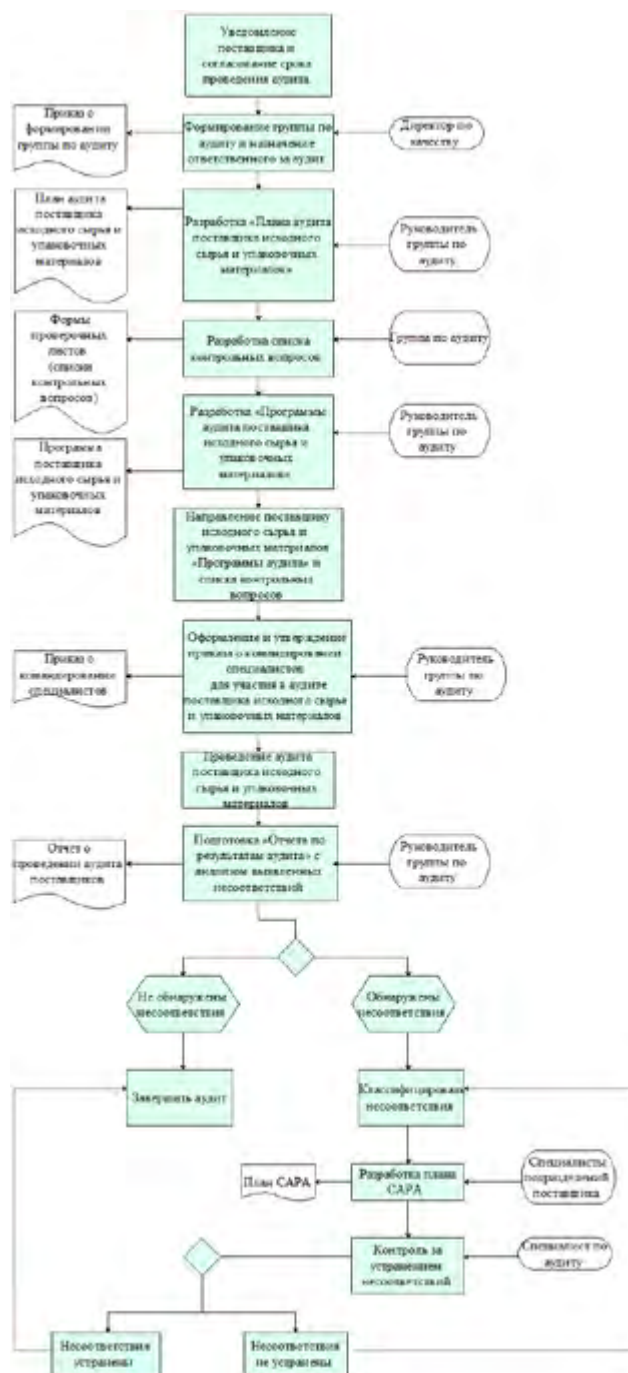


Рис. 20. Методический подход к проведению аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов

Методический подход к проведению аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов состоит из следующих этапов:

1. Уведомление поставщика и согласование срока проведения аудита.
2. Формирование группы по аудиту и назначение ответственного за аудит.

Группа по аудиту формируется из сотрудников ООК с учетом их компетентности, необходимой для достижения целей аудита. Данные должны быть внесены в реестр внутренних аудиторов фармацевтического предприятия. При необходимости дополнительно привлекаются технические эксперты.

3. Составление «Плана аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов» (табл. 28).

**Табл. 28.** План проведения аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов

Наименование организации-поставщика	Страна, адрес	Категория продукции	Обоснование проведения аудита, планируемые виды работ	Дата проведения аудита	Исполнитель
					Ф.И.О., должность

4. Разработка списка контрольных вопросов.

Для квалификации поставщиков полезна разработка протокола, содержащего список контрольных вопросов (вопросник), в который при необходимости могут быть внесены дополнения. Вопросник необходимо адаптировать под каждую категорию поставщиков, исходя из уровня предъявляемых требований.

5. Составление «Программы аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов» (табл. 29).

**Табл. 29.** Программа аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов

Наименование организации-поставщика			
Адрес			
Категория продукции			
Сроки проведения аудита			
Состав группы по аудиту	Ф.И.О., должность		
Цель аудита			
Критерии аудита			
<b>ПЛАН АУДИТА</b>			
Дата	Время	Проверяемые подразделения организации	Аудиторы

6. Направление поставщику исходного сырья и упаковочных материалов «Программы аудита» и списка контрольных вопросов.

7. Оформление и утверждение приказа о командировании специалистов для участия в аудите поставщика исходного сырья и упаковочных материалов.

8. Проведение аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов.

В зависимости от специфики поставщика исходного сырья и упаковочных материалов аудиторы должны оценить:

- ФСК или разработанную систему менеджмента качества;
- организацию производства и контроль качества продукции в соответствии с утвержденной документацией;
- распределение ответственности и обязанностей персонала предприятия, обучение персонала, квалификацию, соблюдение личной гигиены и т. д.;
- помещения и оборудование: наличие необходимых помещений и площадей (производственные зоны, складские зоны, зоны контроля качества, вспомогательные зоны), конструкцию, состояние, техническое обслуживание и эксплуатацию оборудования и т. д.;
- инженерные системы;
- документацию;
- производство (технологический процесс производства продукции), производство промежуточной и нерасфасованной продукции, операции по упаковке и т. д.;
- компьютеризированные системы, используемые в производстве, контроле качества, хранении сырья, ЛС и в других областях;
- валидацию и квалификацию помещений, оборудования, систем, методик, процессов;
- организацию приемки сырья, материалов;
- контроль качества: отбор проб, входной контроль сырья и материалов, контроль промежуточной и готовой продукции, мониторинг производственной среды, изучение стабильности;
- деятельность, передаваемую на аутсорсинг;
- действующую в организации процедуру проведения внутренних аудитов;
- действующую в компании процедуру по рассмотрению рекламаций, претензий и отзыва несоответствующей продукции;
- хранение контрольных и архивных образцов;
- процедуру по выпуску продукции уполномоченным лицом;
- работу с отклонениями и изменениями.

9. Оформление «Отчета по результатам аудита» с анализом выявленных несоответствий.

Отчет по результатам аудита должен содержать заключение по результатам аудита (табл. 30). Подготовкой отчета занимается группа по аудиту.

Отчет должен быть утвержден директором по качеству, далее копия отчета с указанием выявленных несоответствий должна быть направлена поставщику.

**Тал. 30.** Отчет по результатам аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов

Наименование организации поставщика юр. адрес, тел. e-mail	Отчет по результатам аудита № _____ Наименование организации-поставщика
Дата аудита	
Аудиторы	_____ (Ф. И. О.) _____ (Должность)
Цель аудита	
Критерии аудита	
Вид аудита	
Краткий отчет о проведенной аудиторской проверке	
Замечания с отнесением по категориям: критические, существенные, несущественные	
Выводы и заключение	
Ответственный за аудит	(Ф. И. О.) подпись
Члены группы по аудиту	(Ф. И. О.) подпись
СОГЛАСОВАНО: Уполномоченный представитель организации-поставщика _____ (Ф. И. О.) подпись должность	

#### 10. Разработка плана САРА.

В случае если выявлены несоответствия, сотрудникам предприятия-поставщика необходимо подготовить план САРА с указанием плана мероприятий, сроков их выполнения и ответственных лиц.

#### 11. Контроль выполнения корректирующих действий.

В случае необходимости проверки выполнения плана САРА может быть инициирован путем согласования с предприятием повторный аудит для контроля выполнения корректирующих и предупреждающих действий.

При повторном выявлении тех же несоответствий, после истечения срока выполнения корректирующих и предупреждающих действий, решается вопрос о понижении статуса поставщика или об исключении поставщика из реестра утвержденных поставщиков.

В дальнейшем необходимо проводить анализ результативности выполнения корректирующих действий по результатам мониторинга поставщика и его оценки.

После успешного прохождения аудита поставщика производитель ЛС заключает с ним договор на поставку продукции.

Технические детали указываются, как правило, в приложениях, которые являются необъемлемой частью договора. В случае, когда подрядная деятельность предполагает взаимодействие уполномоченных лиц заказчика и исполнителя, между ними составляется так называемое соглашение о качестве.

В США наличие соглашения о качестве является обязательным. В России соглашение о качестве рекомендуется, если площадки производства ЛС и АФС находятся как на разных территориях, так и в России.

Поскольку российское законодательство не предусматривает соглашений между физическими лицами в рамках выполнения ими своих должностных обязанностей, в разных организациях, как правило, такое соглашение оформляется также как приложение к основному договору подряда. ФСК заказчика должна точно определять порядок действий и ответственность уполномоченных лиц исполнителя и заказчика за подтверждение соответствия каждой серии продукции установленным требованиям для выпуска ее в реализацию.

Необходимо составить корпоративную политику, где четко прописать, какие категории закупок требуют подписания отдельного соглашения по качеству. Нет потребности составлять соглашения со всеми без исключения поставщиками и/или партнерами.

Очевидно, что соглашение по качеству необходимо составлять с поставщиками:

- основных аутсорсинговых услуг;
- АФС;
- критических вспомогательных веществ/упаковочного материала;
- критических расходных материалов;
- крупных партий и др.

Заинтересованная сторона (заказчик) должна добиваться, чтобы поставщик точно описал, каким образом будут выполняться его обязательства по обеспечению качества, поскольку отсутствует правовая норма солидарной ответственности и производителя (заказчика), и его поставщика перед конечным потребителем, если ему нанесен ущерб, причиной которого стала проблема, сгенерированная поставщиком.

После заключения договора на поставку информация о поставщике вносится в единый реестр утвержденных поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов (табл. 31).

**Табл. 31.** Реестр утвержденных поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов

Наименование, адрес поставщика	Категория продукции (исходное сырье, упаковочный материал)	Договор (номер, дата заключения)	Наличие соглашения по качеству	Дата последнего аудита поставщика. Отчет об аудите (наличие, номер, дата)	Дата следующего аудита	Статус поставщика	Данные о качестве предыдущих поставок	Примечание

Результаты оценки поставщика необходимо включать в ежегодные обзоры качества продукции [65, 78].

С целью выработки мероприятий, направленных на повышение качества продукции, необходимо регулярно проводить оценку поставщиков. Производителю ЛС необходимо разработать СОП «Организация и проведение аудита поставщиков», в которой должны быть прописаны:

- типы аудитов (плановый для поддержания статуса поставщика – внеплановый при выявлении продукции ненадлежащего качества);
- периодичность проведения плановых аудитов (например, для АФС 1 раз в 2 года);
- распределение ответственности;
- порядок формирования группы аудиторов, требования к квалификации аудиторов;
- подготовка к проведению аудита;
- порядок проведения аудита;
- подготовка отчета, оценка проведенного аудита;
- контроль за выполнением плана САРА;
- мониторинг поставщика;
- анализ эффективности плана САРА.

Прежде чем сократить при входном контроле объем испытаний, следует провести полный анализ как минимум 3 серий. Тем не менее следует проводить полный анализ через определенные промежутки времени и сравнивать его результаты с данными сертификата анализа поставщика. Достоверность данных сертификатов анализа следует регулярно проверять [65, 78].

В соответствии с ГОСТ Р ИСО 9001-2015 «организация должна определить и применять критерии оценки, выбора и мониторинга результатов деятельности, а также повторной оценки внешних поставщиков, исходя из их способности выполнять процессы или поставлять продукцию и услуги в соответствии с требованиями» [16].

Обобщающая схема аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов с учетом требований ГОСТ Р ИСО 9001-2015 представлена на рис. 21.



Рис. 21. Обобщающая схема аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов

При формировании плана аудита поставщика, а также при проведении аудита «входами» являются процессы, осуществляемые в организации поставщика. На стадии проведения аудита, основанной на анализе существующих процессов в организации поставщика, члены группы по аудиту в соответствии с разработанным планом и с применением соответствующих методов проводят оценку поставщика. Полученная информация анализируется в соответствии с установленными критериями оценки, формируются выводы и оформляется отчет, а также план CAPA, выполнение которого является обязательным. Модель процедуры проведения аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов представлена на рис. 22.



Рис. 22. Модель процедуры проведения аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов

Деятельность поставщика исходного сырья и упаковочных материалов должна подвергаться мониторингу функционирования их процессов по следующим показателям:

- качество поставленной продукции;
- нарушения при поставках, включая рекламации;
- выполнение графика поставок в части сроков и объемов.

При разработке программы аудитов поставщиков необходимо планировать аудиты только тех поставщиков, которые создают проблемы с качеством продукции или с поставками. Это связано с тем, что аудит поставщиков – процедура, требующая значительных затрат (командировочные расходы на группу аудиторов).

В качестве оказания помощи поставщикам со стороны производителя ЛС может быть использован метод бережливого производства. Бережливое производство (Lean Production) – это концепция управления предприятием,



основанием которой является постоянное стремление к предотвращению всех видов потерь.

Применение данной концепции способствует организации производства продукции с наименьшими затратами и в наиболее короткие сроки, а также сохранение уровня качества, необходимого заказчику.

### **Выводы к главе 3**

С использованием системного и процессного подходов выполнено моделирование самоинспекции функционирования ФСК.

Разработаны методические рекомендации с перечнем вопросов по проведению самоинспекции ФСК на соответствие требованиям Правил GMP, предложен проект СТО «Самоинспекция и аудит».

С использованием системного и процессного подходов выполнено моделирование аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов.

Разработан алгоритм предварительного выбора поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

Разработаны методические рекомендации по проведению внешнего аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов на соответствие требованиям Правил GMP, ИСО, НАССР.

## ГЛАВА 4. СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ «САМОИНСПЕКЦИЯ И АУДИТ»

---

ПОЛНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

---



СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ

СТП XXXXXXXXXXX-2020

---

## СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ «Самоинспекция и аудит»

Издание организации

Москва  
2020

## Предисловие

- 1 РАЗРАБОТАН \_\_\_\_\_  
полное (в скобках – сокращенное) наименование юридического лица или фамилия и инициалы физического лица, разработавшего стандарт, или информация о том, что стандарт разработан рабочей группой с указанием ее состава
- 2 ВНЕСЕН \_\_\_\_\_  
краткое наименование организации, в которой вводится данный стандарт
- 3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ \_\_\_\_\_  
краткое наименование организации, дата принятия и номер организационно-распорядительного документа
- 4 ВЗАМЕН \_\_\_\_\_  
обозначение(я) стандарта(ов)
- 5 ВЗАМЕН \_\_\_\_\_ в части \_\_\_\_\_  
обозначение стандарта
- 6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ
- 7 ПЕРЕИЗДАНИЕ \_\_\_\_\_  
месяц, год

# СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ

## краткое наименование организации

### «Самоинспекция и аудит»

Дата введения – дд.мм.гг.

## 1. Область применения

1.1. В соответствии с требованиями Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении ЛС» производитель ЛС осуществляет серийное получение ЛС в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики (Правила GMP).

1.2. Настоящий Стандарт регулирует процессы проведения самоинспекции и аудитов поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов на фармацевтическом предприятии.

1.3. Настоящий Стандарт распространяется на проведение самоинспекции и аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов, требования к которым утверждены приказом Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

1.4. Настоящий Стандарт устанавливает единую систему:

- проведения самоинспекции организации (проверки всех структурных подразделений) на соответствие принципам Правил GMP;
- проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

1.5. Настоящий Стандарт предназначен для обеспечения способности организации продемонстрировать, что система управления качеством организована таким образом, чтобы не допустить, а при необходимости предупредить появление несоответствия на всех этапах производства ЛС.

1.6. Настоящий Стандарт выполняет функцию постоянного справочного материала при проведении самоинспекции и аудита с целью поддержания в рабочем состоянии и совершенствования.

1.7. Требования настоящего Стандарта подлежат соблюдению в организации, распространяются на все структурные подразделения и виды документации в рамках требований Правил GMP, являясь обязательным документом для персонала при производстве ЛС.

## 2. Нормативные ссылки

В настоящем Стандарте использованы ссылки на следующие нормативные и правовые акты и стандарты:

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

2. Федеральный закон «О техническом регулировании» от 27.12.2002 № 184-ФЗ.

3. Федеральный закон «Об обращении ЛС» от 12.04.2010 № 61-ФЗ.

4. Постановление Правительства РФ от 06.07.2012 № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства ЛС».

5. Постановление Правительства РФ от 03.12.2015 № 1314 «Об определении соответствия производителей ЛС требованиям Правил надлежащей производственной практики».

6. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

7. Приказ Минпромторга России от 12.12.2013 № 1997 Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества ЛС».

8. ГОСТ Р ИСО 19011-2012. Руководящие указания по аудиту систем менеджмента.

9. ГОСТ Р ИСО 9000-2015. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.

10. ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Системы менеджмента качества. Требования.

11. Руководство Международной конференции по гармонизации «Фармацевтическая система качества» (ICH Q10).

**Примечание** При пользовании настоящим Стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования – на официальном сайте национального органа Российской Федерации по стандартизации в сети Интернет или по ежегодно издаваемому информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячно издаваемого информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный документ, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого документа с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный документ, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого документа с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего Стандарта в ссылочный документ, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана

ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

### 3. Термины, определения, сокращения

В настоящем Стандарте использованы следующие термины и определения:

Аудит – систематический, независимый и документируемый процесс получения свидетельств аудита и объективного их оценивания с целью установления степени выполнения согласованных критериев аудита (выделяют три основных вида аудита: аудит первой стороны (внешний); аудит второй стороны (аудит поставщика); аудит третьей стороны (самоинспекция)).

Аудит качества – систематический и независимый анализ, позволяющий определить соответствие деятельности и результатов в области качества запланированным мероприятиям, а также эффективность внедрения мероприятий и их пригодность для достижения поставленных целей.

Аудитор – лицо, обладающее компетентностью для проведения аудита.

Вывод (наблюдение) аудита – результаты оценки собранных свидетельств самоинспекции на соответствие критериям аудита.

Группа самоинспекции – группа людей, уполномоченных проводить аудит под управлением руководителя группы.

Руководитель группы аудиторов – аудитор, назначенный руководителем группы.

Документ – зафиксированная на материальном носителе идентифицируемая информация, созданная, полученная и сохраняемая организацией или частным лицом в качестве доказательства при подтверждении правовых обязательств или деловой деятельности.

Инспектирование – деятельность Министерства промышленности и торговли Российской Федерации (в отношении ЛС для медицинского применения) или федерального государственного бюджетного учреждения, подведомственного уполномоченному органу, направленная на подтверждение соответствия производителя ЛС требованиям Правил GMP.

Компетентность – способность применять знания и навыки для достижения намеченных результатов.

Корректирующие действия – действия, предпринятые для устранения причин обнаруженного несоответствия, дефекта или другой нежелательной ситуации с тем, чтобы предотвратить их повторное возникновение.

Критерии самоинспекции – совокупность политик, процедур или требований, используемых в качестве эталона, в соотношении с которым сопоставляют свидетельства самоинспекции, полученные при проведении самоинспекции.

Наблюдение – элемент объективных данных, полученных во время самоинспекции.

Отклонение – несоответствие процесса или системы установленным требованиям.

План самоинспекции – описание деятельности и мероприятий по проведению самоинспекции.

Предупреждающие действия – действия, предпринятые для устранения причин потенциального несоответствия дефекта или другой нежелательной ситуации с тем, чтобы предотвратить их возникновение.

Программа самоинспекции – совокупность мероприятий по проведению одного или нескольких аудитов, запланированных на конкретный период времени и направленных на достижение конкретной цели.

Протокол самоинспекции – официальный документ, содержащий данные, фиксирующие выполнение определенных действий в ходе самоинспекции и их результаты.

Самоинспекция – система организационных и практических мероприятий, направленных, на обеспечение постоянного контроля систем качества на производстве, как правило, путем привлечения для этого сотрудников организации.

Спецификация – документ, подробно описывающий требования, которым должны соответствовать оборудование, инженерные системы, помещения, продукция или сырье и материалы, используемые или получаемые в процессе производства. Спецификация содержит критерии для оценки качества.

Стандарт организации – локальный документ организации.

Стандартная операционная процедура – подробная письменная инструкция, касающаяся стандартных действий и/или операций, выполняемых на фармацевтическом предприятии, и составленная по унифицированной форме.

В настоящем Стандарте использованы следующие сокращения:

GMP (англ. Good manufacturing practice) – надлежащая производственная практика.

OOS (англ. Out-of-Specification Result) – отклонение от требований спецификации.

АФС (англ. active pharmaceutical ingredients, API) – активные фармацевтические субстанции.

ЛП – лекарственный препарат.

ЛС – лекарственное средство.

НД – нормативная документация.

САРА (англ. Corrective and Preventive Actions) – корректирующие и предупреждающие действия.

СОП – стандартная операционная процедура.

СТО – стандарт организации.

ФСК – фармацевтическая система качества.

## 4. Самоинспекция

### 4.1. Общие положения

4.1.1. Самоинспекция проводится с целью проверки выполнения производителем требований Правил GMP и предложения необходимых корректирующих действий.

4.1.2. Вопросы, касающиеся персонала, помещений, оборудования, документации, технологического процесса, контроля качества, реализации ЛС, мероприятий по работе с претензиями, отзывов продукции, а также деятельности по проведению самоинспекций, должны регулярно анализироваться в соответствии с заранее утвержденной программой по определенному графику для проверки их соответствия принципам ФСК.

4.1.3. Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенными квалифицированными лицами, состоящими в штате организации. При необходимости может быть проведен независимый аудит производителя экспертами сторонних организаций.

4.1.4. Результаты самоинспекций должны быть оформлены документально. Отчеты, составленные по результатам самоинспекций, должны включать в себя всю полученную информацию и необходимые корректирующие действия (где применимо). Действия, предпринимаемые по результатам проведенных самоинспекций, также следует оформлять документально.

4.1.5. Выделяют следующие типы самоинспекций:

- 1) плановая – самоинспекция, проводимая по утвержденному плану (не реже 1 раза в год);
- 2) внеплановая – самоинспекция, проводимая по:
  - указанию руководства;
  - причине обнаружения несоответствия;
  - при реорганизации;
  - при изменении технологии или организации производства;
  - при постановке на производство новых ЛС;
- 3) повторная – самоинспекция, проводимая по результатам ранее проведенной самоинспекции с целью подтверждения устранения выявленных несоответствий.

### 4.2. Основные задачи самоинспекции

4.2.1. Основными задачами самоинспекции на фармацевтическом предприятии являются:

#### 1. Контроль

Самоинспекция, организованная надлежащим образом на постоянной основе, способствует выявлению недостатков и поддержанию надлежащих условий производства, достижению заданного качества ЛС.



## 2. Выработка рекомендаций по совершенствованию производства

После окончания проведения самоинспекции должен быть составлен отчет, включающий результаты проведения самоинспекции, их оценку, заключение и рекомендации. Выполнение рекомендаций должно быть зафиксировано в производственных регистрационных записях.

## 3. Реализация образовательной системы как элемент программы обучения персонала

Участие в процедуре самоинспекции как для проверяющих, так и для всего коллектива организации, от руководителя до технического работника, должно рассматриваться как очередной этап профессионального совершенствования.

4.2.2. В работах выделяют 6 организационных принципов самоинспекции:

- a) Целостность – основа профессионализма.
- b) Беспристрастность – обязательство предоставлять правдивые и точные отчеты.
- c) Профессиональная осмотрительность – прилежание и умение принимать правильные решения при проведении аудита.
- d) Конфиденциальность – сохранность информации.
- e) Независимость – основа беспристрастности и объективности заключений по результатам аудита.
- f) Подход, основанный на свидетельстве – разумная основа для достижения надежных и воспроизводимых заключений аудита в процессе систематического аудита. Свидетельство аудита должно быть проверяемым. Оно основано на выборках имеющейся информации, поскольку аудит осуществляется в ограниченный период времени и с ограниченными ресурсами. Соответствующее использование выборок тесно связано с доверием, с которым относятся к заключениям по результатам аудита.

4.2.3 Аудиторам и лицам, управляющим программой самоинспекции, следует:

- выполнять свою работу честно, старательно и ответственно;
- соблюдать и относиться с уважением к любым применяемым законодательным требованиям;
- демонстрировать свою техническую компетентность при выполнении работы;
- выполнять свою работу беспристрастно, оставаться честными и непредвзятыми во всех своих действиях;
- быть осмотрительными и не поддаваться каким-либо влияниям, которые могут оказывать на их суждения или выводы другие заинтересованные стороны.

Принципы проведения самоинспекции делают аудит результативным и надежным методом поддержания политики руководства и контроля, обеспечивая информацией, на основе которой организация может улучшать свои

характеристики, а также являются предпосылкой для объективных заключений по результатам самоинспекции.

### 4.3. Виды самоинспекции

4.3.1. В зависимости от целей и задач организации применяются следующие виды самоинспекции:

(а) Общая проверка соблюдения требований в сфере качества.

Общая проверка соблюдения требований в сфере качества проводится ежегодно. В ней участвуют все подразделения организации. Общая проверка носит неспециализированный характер. Подобная проверка может служить хорошей подготовкой к официальному инспектированию.

(б) Инспектирование в разрезе видов продукции.

Акцент делается на одну категорию ЛС. Проверке подвергается весь технологический процесс – от сырья до отгрузки готовой продукции. Подобная проверка проводится раз в 2–3 года, при необходимости – чаще, например, ежегодно.

(с) Обзор документации.

Проверке подвергается не вся документация, предусмотренная Правилами GMP, но документы, отражающие работу организации в целом. Например, протоколы серий (выборочно), годовые отчеты по качеству, отчеты о разработке ЛС, реестры одобренных поставщиков журналы регистрации использованного оборудования и т. п. В соответствующих случаях проверке подлежат электронные системы ведения документации.

(d) Инспектирование в связи с проблемами.

Самоинспекция в связи с возникшими проблемами в сфере качества осуществляется по мере необходимости. Это наиболее трудный вид проверок, требующий от участников глубокого знания процессов. Как правило, при этом используется многодисциплинарный подход, т. е. привлекаются узкие специалисты разного профиля.

(е) Аудит «прогулка по предприятию».

Данный вид проверок можно отнести как к программе самоинспекции, так и к повседневным обязанностям уполномоченного лица, касающимся верификации системы качества организации. Акцент при этом делается на краткие беседы с работниками различных подразделений и разного уровня на тему о том, что, по их мнению, следует улучшить в организации производства в целях повышения качества продукции. Подобные беседы не должны восприниматься персоналом как элемент проверки. При правильной организации этот вид надзора за состоянием производства может быть очень полезен.

(d) Аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

Аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов – пример внешней самоинспекции.

#### 4.4. Определение целей, области и критериев самоинспекции

4.4.1. В основу самоинспекции должны быть заложены документированные цели, область применения и критерии для данной самоинспекции.

4.4.2. Высшему руководству следует обеспечить разработку целей программы самоинспекции для того, чтобы руководить планированием и проведением самоинспекций, также следует обеспечить результативное внедрение программы самоинспекции.

4.4.3. Цели программы самоинспекции должны согласовываться и содействовать реализации политики качества и целей ФСК.

4.4.4. Цели самоинспекции включают в себя определение того, что должно быть сделано при проведении конкретной самоинспекции, а также следующее:

- определение степени соответствия проверяемой ФСК или ее составных частей согласно критериям самоинспекции;
- определение степени соответствия видов деятельности, процессов и продукции требованиям и процедурам ФСК;
- оценку способности ФСК обеспечивать соответствие законодательным и контрактным требованиям, а также другим требованиям, которые организация обязана выполнять;
- идентификацию областей потенциального улучшения ФСК;
- обращение с конфиденциальной информацией, включая степень ее раскрытия.

4.4.5. Область самоинспекции включает в себя такие факторы, как структурные подразделения, подлежащие самоинспекции, проверяемые виды деятельности и процессы, а также продолжительность и сроки самоинспекции.

#### 4.5 Объекты самоинспекций

4.5.1. В соответствии с п. 274 приказа Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» должны регулярно анализироваться в соответствии с заранее утвержденной программой по определенному графику для проверки их соответствия принципам фармацевтической системы качества вопросы, касающиеся:

- персонала;
- помещений;
- оборудования;
- документации;
- технологического процесса;
- контроля качества;
- реализации ЛС;
- мероприятий по работе с претензиями;

- отзывов продукции;
- деятельности по проведению самоинспекций.

4.5.2. Должны быть разработаны письменные инструкции по самоинспекции, чтобы обеспечить минимальные и единообразные типовые требования.

#### **4.6. Теоретические основы разработки модели самоинспекции**

4.6.1. Настоящий раздел содержит рекомендации по планированию и проведению самоинспекции на фармацевтическом предприятии. Основой разработки методического подхода к организации и моделированию самоинспекции явился процессный подход. В приказе Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» сформулированы принципы организации основных процессов производства ЛС. Чтобы выделить стратегические направления первоочередных преобразований, рекомендуется провести предварительное ранжирование этих процессов. Ранжирование позволяет выбрать первоочередные направления для работы.

4.6.2. При внедрении системы проверок качества необходимо использовать международный стандарт ISO 19011 как основу информационной поддержки. Представленные в нем мероприятия относятся как к внешним, так и к внутренним проверкам качества.

4.6.3. Согласно ГОСТ Р ISO 19011:2012 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента» система самоинспекции содержит в себе следующие фазы (рис. 23):

- планирование;
- выполнение;
- проверка;
- действие.

#### **4.7. Идентификация ресурсов для программы самоинспекции**

4.7.1. При идентификации ресурсов для программы самоинспекции лицу, ответственному за управление программой самоинспекции, следует учитывать:

- финансовые ресурсы, необходимые для развития, внедрения, управления и улучшения деятельности по самоинспекции (аудиту);
- методы – технические приемы и средства проведения самоинспекций (аудитов);
- наличие аудиторов и технических экспертов, обладающих компетентностью, требуемой для достижения конкретных целей программы самоинспекции;
- объем программы самоинспекции и риски по аудиту;

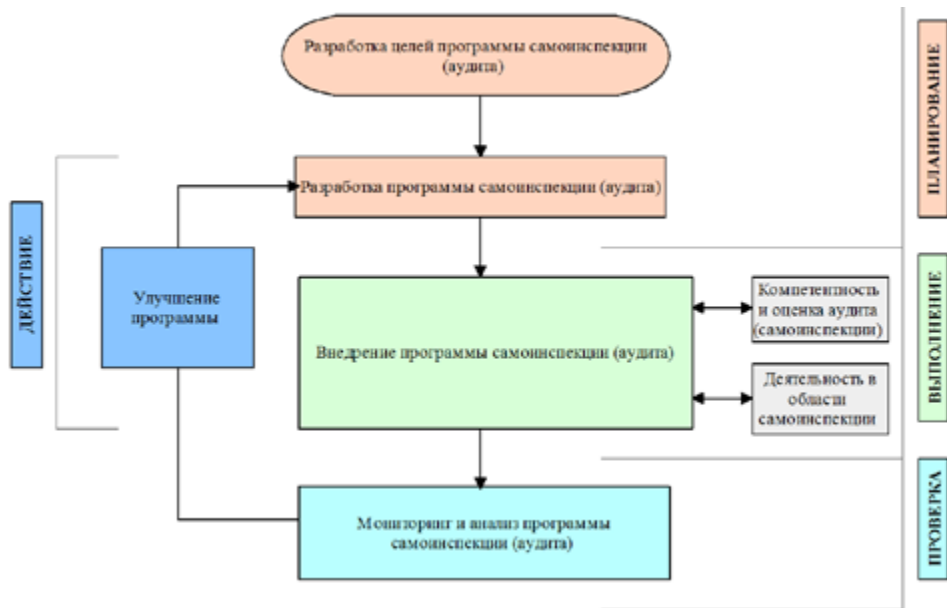


Рис. 23. Последовательность процессов управления программой самоинспекции

- время в пути и затраты на транспорт, размещение и другие потребности организационного характера для проведения самоинспекции;
- объем и уровень развития информационных и коммуникационных систем.

#### 4.8. Идентификация и оценка рисков программы самоинспекции

4.8.1. При разработке программы самоинспекции рекомендуется рассматривать возможные риски, которые могут быть связаны с:

Планированием. Например, ошибкой, связанной с постановкой соответствующих целей самоинспекции и определением объема программы самоинспекции.

Ресурсами. Например, выделение недостаточного периода времени для разработки программы самоинспекции или проведения самоинспекции.

Формированием группы по аудиту. Например, недостаточной совокупной компетентностью группы для эффективного проведения самоинспекции.

Внедрением. Например, неэффективным доведением и получением информации по программе самоинспекции.

Записями и их управлением. Например, проблемами с обеспечением необходимой защиты записей самоинспекции, чтобы продемонстрировать эффективность программы самоинспекции.

Мониторингом, анализом, улучшением программы самоинспекции. Например, неэффективным мониторингом результатов программы самоинспекции.

#### **4.9. Компетентность лица, ответственного за управление программой самоинспекции**

4.9.1. Лицо, ответственное за управление программой самоинспекции, должно быть достаточно компетентным для эффективного и результативного управления программой самоинспекции и связанными с ней рисками, а также иметь следующие знания и навыки:

- принципов, процедур, методов и технических средств проведения самоинспекции;
- документов системы менеджмента и других необходимых для работы документов;
- продукции и процессов организации;
- применяемых законодательных и других требований, относящихся к деятельности и/или продукции организации;
- поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

4.9.2. Необходимо, чтобы лицо, ответственное за управление программой самоинспекции, участвовало в мероприятиях по постоянному повышению своего профессионального уровня для того, чтобы поддерживать на должном уровне свои знания и навыки, необходимые для управления программой самоинспекции.

#### **4.10. Роль и ответственность лица, управляющего программой по самоинспекции**

- 4.10.1. Лицу, управляющему программой по самоинспекции, следует:
- установить объем программы самоинспекции;
  - определить и оценить риски, связанные с программой самоинспекции;
  - определить обязанности по самоинспекции;
  - определить процедуры программы самоинспекции;
  - определить необходимые ресурсы;
  - обеспечить внедрение программы самоинспекции, включающее в себя определение целей самоинспекции;
  - определить области и критерии отдельных аудитов, определение методов самоинспекции и формирование группы аудиторов;
  - обеспечить управление и сохранность соответствующих записей по программе самоинспекции;
  - осуществлять мониторинг, анализ и улучшение программы самоинспекции.

## 4.11. Разработка плана-графика и программы самоинспекции

4.11.1. План-график самоинспекций должны составлять сотрудники ООК, учитывая результаты предыдущих самоинспекций, проведенный анализ риска и изменения, оказывающие влияние на процессы. ООК обязан оценить производственные операции и смежные системы с целью выявления направленности, частоты, ресурсов для обеспечения самоинспекции. Важно, чтобы план-график охватывал всю ФСК на протяжении текущего года.

4.11.2. Следует подготовить программу самоинспекции, позволяющую определять результативность ФСК.

4.11.3. Высшее руководство должно обеспечить, чтобы цели программы самоинспекции были установлены, и назначить одно или несколько компетентных лиц, ответственных за управление программой самоинспекции.

4.11.4. Основное внимание следует уделить адекватному распределению ресурсов программы самоинспекции для проведения самоинспекции наиболее важных элементов ФСК.

4.11.5. Программа самоинспекции должна включать в себя информацию и ресурсы, необходимые для организации самоинспекции и их результативного и эффективного проведения в установленные временные сроки, а также может включать в себя следующее:

- цели для программы самоинспекции и отдельных аудитов;
- объем/количество/типы/места проведения и график проведения аудитов;
- процедуры программы самоинспекции;
- критерии самоинспекции;
- формирование группы (групп) по аудиту;
- процессы, связанные с соблюдением конфиденциальности, обеспечением защиты информации и другие подобные вопросы.

## 4.12. Разработка программы самоинспекции

4.12.1. Программа самоинспекции должна быть разработана так, чтобы обнаружить любые недостатки в выполнении требований Правил GMP и рекомендовать необходимые корректирующие действия.

4.12.2. Программа для каждого подразделения составляется с учетом его специфики в соответствии с требованиями Правил GMP и СТО «Документация».

4.12.3. Программы самоинспекции могут быть составлены разными методами. Аудит может быть запланирован как ряд горизонтальных или вертикальных аудитов или как комбинация этих двух подходов.

4.12.4. Возможная схема планирования самоинспекции отражена на рисунке 24. Из схемы следует, что проверки на горизонтальном уровне – это

проверки состояния системы качества в отдельных подразделениях, а на вертикальном – это объемная проверка какого-то элемента системы качества во всех подразделениях.

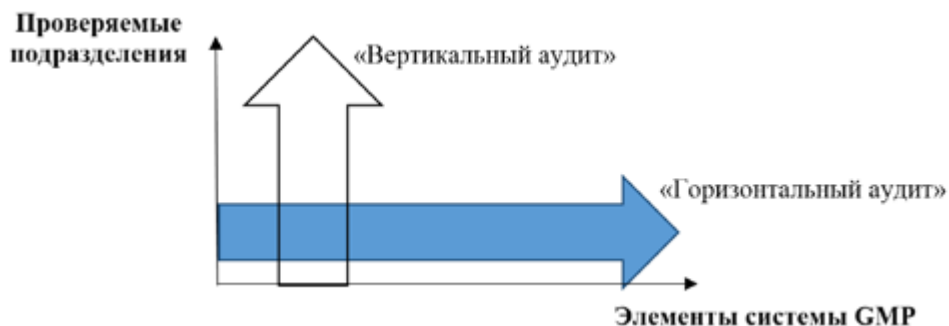


Рис. 24. Схема планирования самоинспекции

4.12.5. После разработки и утверждения высшим руководством программы самоинспекции председатель группы по самоинспекции должен уведомить руководителя структурного подразделения о предстоящей самоинспекции, прислав ему копию программы.

4.12.6. Объем программы самоинспекции может различаться в зависимости от размера и характера деятельности проверяемой организации, а также от характера, функциональных особенностей, сложности и уровня развития проверяемой системы менеджмента и тех ее элементов, которым придается наиболее важное значение.

Другие факторы, влияющие на объем программы самоинспекции, включают в себя следующее:

- конкретную цель, область применения, продолжительность каждой самоинспекции и общее количество планируемых аудитов (самоинспекций), включая там, где это возможно, мероприятия по исполнению решений аудитов (самоинспекций);

- количество, важность, сложность, степень сходства видов осуществляемой деятельности и местоположение подразделений, осуществляющих деятельность, подлежащую аудиту;

- факторы, влияющие на эффективность ФСК;

- заключения по результатам предыдущих самоинспекций или внешних аудитов;

- результаты предыдущего анализа программы самоинспекции;

- вопросы, связанные с языком, культурной и социальной средой;

- мнения и озабоченность заинтересованных сторон, например, жалобы потребителей или несоответствие законодательным требованиям;

- существенные изменения в проверяемой организации или ее деятельности;



– наличие информации и приемов ее передачи для обеспечения мероприятий по проведению самоинспекции, в частности использование методов самоинспекции на расстоянии от проверяемого объекта;

– возникновение событий внутреннего и внешнего характера, таких как дефекты продукции, утечки секретной информации, инциденты, связанные с охраной здоровья и техникой безопасности, действия преступного характера или инциденты в области экологии.

#### **4.13. Разработка стандартных операционных процедур по самоинспекции**

4.13.1. СОП по самоинспекции должны быть задокументированы;

4.13.2. При разработке программы самоинспекции следует разработать одну или несколько СОП, включающих в себя, где это применимо, следующее:

– планирование и составление графиков аудитов с учетом рисков, связанных с программой самоинспекции;

– обеспечение защиты и конфиденциальности информации;

– обеспечение компетентности аудиторов и руководителей групп по аудиту;

– подбор соответствующих групп по аудиту и распределение ролей и обязанностей;

– проведение аудитов, включая использование соответствующих методов на основе выборок;

– выполнение действий по результатам самоинспекции, если это требуется;

– составление отчетов для заказчика самоинспекции (например, для высшего руководства) об основных достижениях программы самоинспекции;

– поддержание записей по программе самоинспекции;

– осуществление мониторинга анализа реализации, рисков и эффективности программы самоинспекции.

4.13.3. СОП «Процедура самоинспекции» включает:

– введение;

– содержание;

– термины и определения;

– детализацию предмета самоинспекции;

– план-график проведения самоинспекции;

– распределение ответственности;

– требования к квалификации внутренних аудиторов;

– формирование группы по самоинспекции;

– подготовку документации по самоинспекции;

– порядок выполнения процедуры;

– классификацию выявленных несоответствий;

- управление и расследование несоответствий;
- разработку плана САРА;
- контроль выполнения плана САРА;
- журнал учета самоинспекций;
- протокол обучения СОП.

4.13.4. Эффективность СОП оценивается до и после внедрения СОП.

#### **4.14. Формирование группы по самоинспекции**

4.14.1. Следует сформировать группу по проведению самоинспекции из представителей различных областей (например, производство, контроль качества, проектирование, новые разработки, микробиология, склады). Таким образом, самоинспекцию проводят, опираясь на базу знаний и опыт членов группы. Исходя из практической целесообразности, для проведения инспекций можно рекомендовать группу в составе 2–4 человек.

4.14.2. В процессе обеспечения общей компетентности группы предполагается пройти следующие этапы:

- Определение знаний и навыков, необходимых для достижения целей самоинспекции.
- Отбор членов группы таким образом, чтобы у них были все необходимые знания и опыт.

4.14.3. На основании утвержденного плана-графика проведения самоинспекции издается приказ о формировании группы по проведению самоинспекции конкретного подразделения. В группу включаются представитель ООК (на правах председателя), сотрудники различных подразделений фармацевтического предприятия (например, производство, контроль качества, обеспечение качества, склад), исключая работников проверяемого подразделения.

4.14.4. Состав группы рекомендуется периодически обновлять с привлечением наиболее опытных представителей различных подразделений организации: производственного отдела, службы качества, аналитической лаборатории, склада и т. п. Такая практика позволяет осуществлять постоянный двухсторонний обмен опытом между группой по проведению самоинспекции и остальной частью коллектива организации.

4.14.5. Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенными квалифицированными лицами, состоящими в штате производителя. Аудиторы должны иметь соответствующую квалификацию, специальную подготовку и документы, установленного образца, подтверждающие квалификацию. Специалисты, впервые получившие сертификаты аудиторов, должны пройти стажировку под руководством ведущего аудитора. При необходимости может быть проведен независимый аудит производителя экспертами сторонних организаций. Однако привлечение внешних экспертов необязательно.

4.14.6. Руководитель группы должен быть независим от инспектируемого подразделения.

4.14.7. В методическом плане группа по проведению самоинспекции ориентируется на практику работы официальных (государственных) инспекторов по GMP. При этом обращается внимание на такие аспекты, как стиль и манера общения с проверяемыми, последовательность и распределение времени между компонентами обследований (осмотр помещений, изучение документации, беседы с работниками), выбор документов для углубленного анализа и т. п. Вместе с этим могут использоваться документы ИСО по самоинспекции систем качества с учетом специфики производства ЛС.

4.14.8 В обязанности ООК входит инспектирование структурных подразделений как минимум раз в год для обеспечения соответствия последних национальным или международным нормативным требованиям и руководствам, а также стандартам организации и политике в области качества.

4.14.9. Ответственным за управление программой самоинспекции следует:

а) определять, внедрять, контролировать, анализировать и совершенствовать программы самоинспекции;

б) определять и обеспечивать программу необходимыми ресурсами.

4.14.10. По заявке ООК любое структурное подразделение обязано обеспечить доступность своей производственной базы для сотрудников этого отдела. Каждое подразделение в 30-дневный срок обязано в письменном виде представить в ООК информацию о мерах, принятых в порядке выполнения рекомендаций по результатам проверки.

4.14.11. Каждый сотрудник организации несет ответственность за соблюдение требований настоящего стандарта и за аккуратное и четкое заполнение документов, относящихся к его непосредственной деятельности.

4.14.12. В случае командирования, ухода в отпуск, болезни, увольнения сотрудника исполняемые им документы по указанию руководителя структурного подразделения должны передаваться другим исполнителям с обязательным вводом их фамилий в регистрационно-контрольную систему.

4.14.13. К Стандарту разработаны формы документов, которые заполняются в соответствии с требованиями (Приложение 1).

#### **4.15. Методы работы членов группы по самоинспекции**

4.15.1. При проведении самоинспекции члены группы по самоинспекции пользуются следующими методами:

- наблюдение;
- опрос;
- доказательство;
- анализ;
- оценивание.

4.15.2. Наблюдение строится на ознакомлении, осмотре и изучении объекта самоинспекции. В ходе наблюдения проверяются:

- состояние рабочих мест;
- оборудование и средства измерения;
- регистрация данных о качестве.

4.15.3. Опрос проводится в форме анкетирования или в форме непосредственной беседы с сотрудниками инспектируемого подразделения.

4.15.4. Желательно в большинстве случаев предусматривать сочетания различных подходов к проверкам: общая, в разрезе систем и групп продукции, по структурным подразделениям организации. Несмотря на то, что этот подход приводит к определенному дублированию, он считается оправданным. При этом повышенное внимание уделяется слабому месту многих предприятий: недостаточной стыковке между отдельными службами и системами.

#### **4.16. Обязанности председателя группы по самоинспекции**

4.16.1. При проведении самоинспекции председатель группы обязан:

- исполнять требования, предъявляемые к текущей самоинспекции, в соответствии с требованиями СТО «Самоинспекция»;
- устанавливать рабочий контакт с руководителем и коллективом проверяемого подразделения, разъяснять им цели и задачи группы;
- планировать самоинспекцию и готовить рабочие документы;
- знакомиться с нормативной и отчетной документацией проверяемого подразделения;
- знакомиться с актами предшествующих самоинспекций, планами устранения недостатков и соответствием их реализации установленным срокам;
- анализировать документацию, относящуюся к деятельности проверяемой системы качества, чтобы установить ее соответствие нормативной документации;
- рассматривать соответствие вопросов поставленным задачам и при необходимости дополнять их с учетом специфики проверяемого производства (производственного участка);
- распределять обязанности между членами группы и каждому четко ставить задачу;
- осуществлять текущий контроль за работой членов группы и обеспечивать постоянное взаимодействие с руководителем и персоналом проверяемого подразделения;
- анализировать протоколы и отчеты членов группы по итогам самоинспекции порученного каждому из них направления деятельности организации и составлять отчет по самоинспекции;

- знакомить руководителя проверяемого подразделения с отчетом по самоинспекции и рассматривать его письменные пояснения относительно выявленных несоответствий и предложения по их устранению;
- в установленные сроки представлять руководству отчет по самоинспекции и рекомендации по устранению выявленных несоответствий;
- сообщать директору по качеству о критических несоответствиях;
- собирать и анализировать доказательства, необходимые и достаточные для составления заключения о проверяемой системе качества;
- в установленные сроки представлять руководству отчет по самоинспекции и рекомендации по устранению выявленных несоответствий;
- принимать участие в обсуждении результатов самоинспекции.

#### **4.17. Обязанности членов группы по самоинспекции при проведении самоинспекции**

4.17.1. При проведении самоинспекции структурного подразделения члены группы обязаны:

- получать указания от председателя группы относительно целей самоинспекции и проверяемого производственного участка;
- знакомиться с нормативными документами, регламентирующими деятельность проверяемого производственного участка;
- проводить проверку в соответствии с протоколом самоинспекции;
- строить свои отношения с персоналом так, чтобы это наилучшим образом способствовало достижению целей самоинспекций;
- осуществлять процесс проверки, выделяя главное, не отвлекаясь на второстепенное;
- оказывать поддержку другим участникам самоинспекций;
- при обнаружении критических несоответствий сообщать об этом руководителю проверяемого подразделения и председателю группы;
- приходить к приемлемым заключениям на основании наблюдений, сделанных при проверке и в рамках нормативной документации, регламентирующей обращение ЛС и другой НД.

#### **4.18. Обязанности сотрудников проверяемого подразделения**

4.18.1. Сотрудники проверяемого подразделения обязаны:

- оказывать содействие проверяющим в их работе, представляя объективную информацию по вопросам, относящимся к компетенции группы;
- представлять по требованию проверяющих текущую документацию, касающуюся технологического процесса и систем качества;
- организовывать свою работу таким образом, чтобы не снижать темпов производства на проверяемом участке в процессе работы комиссии, с пониманием относиться к временным трудностям, связанным с работой группы.

#### **4.19. Обязанности руководителя структурного подразделения при проведении самоинспекции**

4.19.1. Руководитель проверяемого подразделения обязан:

- знакомиться с документом о назначении группы, планом ее работы и информировать об этом сотрудников подразделения, ориентируя их на конструктивную работу с членами группы по самоинспекции;
- готовить для группы по самоинспекции необходимую документацию, давать пояснения в ходе самоинспекции;
- оказывать содействие в работе членам группы по самоинспекции;
- обеспечивать выполнение производственного плана подразделением, совмещая производственную деятельность с необходимыми мероприятиями по самоинспекции;
- знакомиться с протоколом самоинспекции и вносить предложения по совершенствованию систем качества производства в связи с замечаниями группы по самоинспекции, составлять календарный план работ по устранению выявленных несоответвий и готовить предложения в план перспективного развития организации;
- давать пояснения при рассмотрении результатов самоинспекции на совещании у руководства организации;
- обеспечивать безусловное и своевременное выполнение работ по итогам работы группы по самоинспекции.

#### **4.20. Документация системы самоинспекции**

4.20.1. В процессе проведения самоинспекции работа аудитора связана с данными разработанными и утвержденными документами:

- план-график самоинспекции;
- программа самоинспекции;
- СОП о проведении самоинспекции;
- протокол самоинспекции (список контрольных вопросов);
- отчеты по самоинспекции;
- планы CAPA;
- положение (инструкция) о группе самоинспекции.

4.20.2. Производитель ЛС составляет и использует собственные методические пособия с учетом направлений деятельности и особенностей производства.

Протокол самоинспекции составляется для каждого проверяемого подразделения и представляет собой сформулированные в вопросительной форме требования Правил GMP (приложение 3-13), охватывающие, по меньшей мере, следующие пункты:

- персонал;

- помещения, включая помещения для персонала;
- содержание зданий и обслуживание оборудования;
- хранение исходного сырья и готовой продукции;
- оборудование;
- технологический процесс и контроль в процессе производства;
- контроль качества;
- документация;
- санитария и гигиена;
- программы валидации и ревалидации;
- калибровка приборов или систем измерения;
- процедуры отзыва;
- организация рассмотрения жалоб;
- контроль этикеток;
- результаты предыдущих самоинспекций и любые предпринятые корректирующие действия.

Вопросы могут требовать ответа «да/нет» (закрытые вопросы) или диалога с персоналом для получения развернутого ответа (открытые вопросы). Количество и форма вопросов должны обновляться.

4.20.3. Протокол самоинспекции содержит вопросы для проведения самоинспекции. Вопросы, на проверку которых рекомендуется обращать особое внимание в ходе аудитов в разрезе 6 систем:

*Система «Качество»*

- Управление изменениями условий производства.
- Расследования инцидентов.
- Карантин и выпуск серий.
- Годовой отчет по качеству.
- Программа валидации.
- Контроль качества продукции.
- Переделка, переработка, оценка возвратов.

*Система «Здания, помещения и оборудование»*

• Здания и оборудование, обслуживание, защита от проникновения животных.

- Управление изменениями.
- Предотвращение перекрестного загрязнения.
- Квалификация, калибровка оборудования.
- Очистка, валидация очистки.
- Вспомогательные (инженерные) системы.

*Система «Материалы»*

- Входной контроль, переконтроль, расследования отклонений.
- Хранение, идентификация, карантин.
- Контроль отгрузки и документация.
- Валидация системы компьютеризованного учета.

*Система «Производство лекарственных форм»*

- Утверждение, соблюдение и документирование процессов.
- Загрузка компонентов, идентификация емкостей.
- Изготовление ЛФ, обоснование спецификаций.
- Внутрипроизводственный контроль.
- Валидация технологических процессов.
- Управление изменениями.

*Система «Упаковка и маркировка»*

- Осмотр, хранение, выдача и использование этикеток.
- Контроль операций упаковки и маркировки, очистки линий.

*Система «Лабораторный контроль»*

- Схемы отбора проб.
- Пригодность аналитической аппаратуры.
- Валидация систем менеджмента лабораторных данных (англ. Laboratory Information Management System, LIMS).
- Разработка, валидация и верификация аналитических методик.
- Контроль стандартных образцов.
- Расследования результатов OOS.
- Программа испытания стабильности, включая проверку способности методов выявлять признаки нестабильности (англ. stability indicating methods).

## 4.21. Проведение самоинспекции

4.21.1. Внедрение программы самоинспекции осуществляется посредством:

- доведения до соответствующих участвующих сторон тех частей программы самоинспекции, которые непосредственно к ним относятся, и периодического информирования данных сторон о прогрессе в реализации положений программы;
- определения целей, области и критериев для каждой проводимой самоинспекции;
- обеспечения формирования групп по аудиту, обладающих необходимой компетентностью;
- предоставления необходимых ресурсов группам по аудиту;
- обеспечения проведения аудитов в соответствии с программой самоинспекции и в установленные сроки;
- обеспечения ведения записей по мероприятиям самоинспекции и надлежащего управления и сохранности этих записей;
- координации и календарного планирования аудитов и другой деятельности, связанной с программой самоинспекции.

4.21.2. Основанием для проведения самоинспекции является утвержденный руководством план-график.



4.21.6. Главная цель вводного совещания состоит в том, чтобы представить группу и установить основные правила. Руководитель группы председательствует на собрании и должен управлять им:

1. Представляет группу.
2. Подтверждает причину проведения самоинспекции и ее объем.
3. Подтверждает критерии (стандарт или другие), используемые в качестве основы для самоинспекции.
4. Детализирует: кто, что и когда будет выполнять. План самоинспекции будет предоставлен заранее, но краткий анализ необходим, чтобы проверить, не потребуются ли изменения в последнюю минуту.
5. Объясняет, что аудит будет выборочным.
6. Гарантирует аудируемым конфиденциальность всей информации, полученной в ходе самоинспекции.
7. Объясняет, как будут сообщаться результаты самоинспекции.
8. Дает пояснения о несоответствиях, способах отчетности по ним и классификации (существенные, несущественные и т. д.).
9. Согласует статус документации системы качества, которая должна использоваться в процессе самоинспекции.
10. Выясняет осведомленность проверяемого персонала о проведении самоинспекции.
11. Обсуждает любые требования безопасности, которые нужно соблюдать, и любые меры безопасности, необходимые аудиторам.
12. Объясняет необходимость заключительного собрания, указывает его детали, дату и цель.
13. Отвечает на вопросы, касающиеся самоинспекции.

4.21.7. Технология проведения самоинспекции ФСК включает следующие этапы:

- а) проверку наличия документов ФСК, в том числе:
  - наличия утвержденных руководителем и согласованных с ООК документов, обязательных для применения в проверяемом подразделении;
  - проверка наличия актуализированного, утвержденного руководством и согласованного со службой качества перечня документов системы, обязательных для применения в проверяемом подразделении;
  - условий хранения документов;
  - выполнения функций поддержания документов системы в рабочем состоянии уполномоченным лицом;
- б) проверку соответствия документов ФСК установленным требованиям, в том числе:
  - правильности оформления документов;
  - возможности идентификации документов системы;
  - актуализации документов системы;
  - адекватности содержания документов системы требованиям GMP;
  - полноты изложения процедур в документах СТО «Документация»;

- адресности документов системы;
- в) проверку выполнения требований документов ФСК, в том числе:
  - выполнения стандартных операционных процедур в соответствии с требованиями документов, фиксацию несоответствий;
  - факта обучения персонала при внедрении новых документов ФСК;
  - проведения беседы с сотрудниками проверяемого подразделения;
  - ознакомления с состоянием помещений, оборудования,
  - выполнения мероприятий по работе с претензиями, отзывами продукции.
- г) выявление несоответствий, в том числе:
  - обнаружение, идентификация и регистрация несоответствий;
  - классификация несоответствий по их значимости;
  - протоколирование несоответствий;
- д) составление отчета об аудите, в том числе:
  - сбор и обработка необходимых материалов;
  - подготовка, обсуждение и принятие заключения по аудиту;
  - составление и утверждение отчета;
- е) разработка плана САРА;
- ж) контрольная проверка.

4.21.10. Завершающим этапом самоинспекции является подготовка и утверждение отчета, в котором даются общие выводы и заключения по самоинспекции. К отчету в качестве приложений прилагаются: программа, протокол, план САРА.

4.21.11. Совещания по взаимодействию группы необходимо проводить для гарантии того, что объем самоинспекции охвачен полностью. На этих встречах также сопоставляют результаты и обсуждают несоответствия.

4.21.12. Заключительное совещание проводится в конце самоинспекции. До заключительного совещания аудиторы должны удостовериться, что они подготовлены, чтобы сообщить о результатах руководству подразделения.

4.21.13. Заключительное совещание проводится под председательством руководителя группы для сообщения о результатах самоинспекции руководству проверяемого участка, а также определения любых последующих действий. Аудиторы должны сообщать о результатах самоинспекции полностью, а не ограничивать отчет несоответствиями. Все положительные наблюдения должны быть также сообщены.

В повестку собрания должно быть включено следующее:

1. Благодарность аудируемому за оказанную помощь.
2. Повторное представление группы аудиторов.
3. Краткое заключение по объему самоинспекции.
4. Разъяснение причины и цели самоинспекции и метода, который был использован.
5. Сообщение о том, что аудит был выборочным, и поэтому не все несоответствия были выявлены.

6. Повторное подтверждение конфиденциальности.

7. Просьба о том, что все вопросы и обсуждения следует перенести на конец собрания.

8. Сообщение каждого члена группы по его области самоинспекции. Только факты.

9. Приглашение проверяемых принять участие в обсуждении любых специфичных моментов.

10. Согласование сроков завершения корректирующих действий.

11. Объяснение, где это применимо, последующих действий.

12. Предоставление всех индивидуальных отчетов о несоответствиях и итогового отчета. Если это рукописный вариант (что бывает необходимо), то затем должна быть изготовлена его напечатанная копия.

4.21.14. Вводное и заключительное совещание по усмотрению высшего руководства могут не входить в обязательные этапы самоинспекции.

## 4.22. Подготовка отчета

4.22.1. Руководитель группы по самоинспекции несет ответственность за подготовку и содержание отчета по самоинспекции.

4.22.2. В соответствии с ГОСТ 19011-2012 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента» отчет по аудиту должен содержать полные, точные, четко сформулированные и понятные записи по аудиту и, в соответствии с процедурами самоинспекции, должен включать в себя или содержать ссылку на следующее:

- a) цели самоинспекции;
- b) область самоинспекции, в частности, идентификация проверенных организационных и функциональных подразделений или процессов и охватываемый период времени;
- c) идентификация объекта самоинспекции;
- d) идентификация членов группы по аудиту и представителей объекта, принимавших участие в проведении самоинспекции;
- e) даты и места проведения самоинспекции на месте;
- f) критерии самоинспекции;
- g) выводы самоинспекции;
- h) заключения по результатам самоинспекции;
- i) заявление о степени соответствия критериям самоинспекции.

При необходимости в отчет по аудиту могут также быть включены:

– итоговое изложение процесса самоинспекции, включая неопределенности и/или любые встретившиеся препятствия при его проведении, которые могут уменьшить достоверность заключений по результатам самоинспекции;

– подтверждение достижения целей самоинспекции (в пределах области самоинспекции);

- области, не охваченные аудитом, но находящиеся в области самоинспекции;
- итоговая сводка, содержащая заключения по результатам самоинспекции и подтверждающие их выводы (наблюдения) самоинспекции;
- неразрешенные противоречия между группой по аудиту и проверяемой организацией;
- возможности для улучшения, если это предусмотрено целями самоинспекции;
- выявленные сильные стороны и лучшие практики;
- согласованный план действий по результатам самоинспекции, если такой план имеется;
- любые последствия для программы самоинспекции или последующих аудитов;
- перечень рассылки отчета по аудиту.

4.23.3. Необходимо дифференцировать устранение несоответствий, выявленных в процессе самоинспекции.

Несоответствия классифицируются следующим образом (Приказ Минпромторга России от 04.02.2016 № 261):

- Критические (нарушение (несоответствие) требований Правил GMP или требований регистрационного досье на ЛС для медицинского применения, которые привели или могут привести к производству некачественного ЛС для медицинского применения, которое причинило или может причинить вред здоровью или жизни человека).

- Существенные (нарушение (несоответствие) требований Правил GMP, которое привело или может привести к производству некачественного ЛС для медицинского применения, которое не может причинить вреда здоровью или жизни человека, или нарушение (несоответствие) требований регистрационного досье на ЛС для медицинского применения, или совокупность нескольких несущественных нарушений (несоответствий), ни одно из которых не может быть классифицировано как существенное, но которые в совокупности являются существенным нарушением (несоответствием) и должны толковаться и упоминаться как существенное нарушение (несоответствие).

- Несущественные (нарушения (несоответствия) требований Правил GMP, которые не отнесены ни к критическим, ни существенным нарушениям).

4.22.3. Отчетность включает в себя не только подготовку окончательного отчета о проведении самоинспекции. Отчетность подразумевает весь процесс сообщения результатов самоинспекции. Аудиторы постоянно сообщают о своих наблюдениях как в письменной форме, так и устно. Они не только предоставляют проверяемой стороне отчеты о выявленных несоответствиях, но и непосредственно сообщают о своих наблюдениях.

#### **4.23. Разработка плана корректирующих и предупреждающих действий и контроль его выполнения**

4.23.1. Важнейшим разделом отчета о самоинспекции является план САРА. План САРА и ее процессы должны быть разработаны для систематического анализа и реагирования на вопросы, связанные с качеством, соразмерно с риском. План должен предусматривать подтверждение или валидацию корректирующих и предупреждающих действий для обеспечения их эффективности и то, что эти действия не оказывают негативного эффекта на готовый продукт. Также система должна обеспечивать по мере необходимости надлежащее распространение информации, связанной с САРА, внутри организации, чтобы гарантировать эффективное функционирование системы ФСК и для анализа со стороны руководства.

4.23.2. В случаях выявления критических и существенных несоответствий необходимо убедиться в том, что они не затронули уже выпущенные в гражданский оборот серии готовой продукции. В противном случае необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности отзыва выпущенных серий с рынка.

4.23.4. Мероприятия по устранению несоответствий должны быть проведены в полном объеме и в сроки, соответствующие классификации степени данного несоответствия.

4.23.5. Все первопричины несоответствий должны быть выявлены для составления плана практических мероприятий по предотвращению появления дефектов в будущем. В случае производственного брака это можно сделать в соответствии со стандартной процедурой OOS (Расследования результатов за пределами спецификаций (OOS)).

4.23.6. Лицо, ответственное за программу самоинспекции, осуществляет контроль за ходом выполнения намеченных действий.

4.23.7. Председатель группы по самоинспекции по окончании контрольной проверки заполняет отчет о контрольной проверке, в котором делает выводы по результатам самоинспекции подразделения. Все документы по самоинспекции передаются директору по качеству для анализа со стороны руководства организации.

В случае, когда выводы группы по самоинспекции показывают, что план мероприятий не выполнен, контрольная проверка считается не законченной, о чем делается запись в отчете о контрольной проверке. На основании отрицательного заключения в отчете директор по качеству пишет служебную записку руководителю организации для принятия мер в связи с отрицательными результатами самоинспекции подразделения.

#### **4.24. Мониторинг и анализ программы самоинспекции**

4.24.1. Лицу, управляющему программой самоинспекции, следует контролировать ее реализацию, с учетом необходимости оценивать:

а) соответствие программам аудитов, календарным планам и целям самоинспекции;

- b) деятельность членов группы по аудиту;
- c) способность групп по аудиту реализовать план самоинспекции;
- d) обратную связь от высшего руководства, проверяемых организаций, аудиторов и других заинтересованных сторон.

4.24.2. Некоторые факторы могут выявить потребность внесения изменений в программу самоинспекции по ходу ее реализации, такие как:

- исходные данные, выявленные при аудите;
- демонстрируемый уровень результативности системы менеджмента;
- изменения в системе менеджмента заказчика или проверяемой организации;
- изменения в законодательных и других требованиях, которые организация стремится выполнить;
- замена поставщика исходного сырья и упаковочного материала.

4.24.3. После истечения согласованного срока руководителю группы самоинспекции следует сделать контрольную проверку или проанализировать представленные документированные доказательства для того, чтобы проверить, выполнены ли корректирующие действия; убедиться, что они оказались эффективными и останутся таким же в будущем; что они были надлежащим образом документированы и доведены до всех заинтересованных сторон. Затем отчет должен быть соответственно подписан.

4.24.4. По достижению срока завершения корректирующих действий аудитор или его представитель должен убедиться, что они выполнены, а если этого не произошло, он должен выяснить первопричину невыполнения и принимать меры к тому, чтобы вопрос был ускорен.

#### **4.25. Оценка компетенции аудиторов и их деятельности**

4.25.1. Рекомендуется проводить регулярную оценку компетентности внутренних аудиторов, состоящую из 4 этапов:

1. Определение компетентности персонала, требуемой для реализации программы аудита (личные качества, знания и навыки, достижение требуемого уровня компетентности аудиторов).

2. Определение критериев оценки (качественные или количественные критерии).

3. Выбор соответствующего метода оценки (анализ записей, обратная связь, собеседование, наблюдение, тестирование, анализ деятельности после аудита).

4. Проведение оценки (сравнение собранной информации с критериями оценки).

Внедрение таких программ позволит повысить количество компетентных аудиторов на фармацевтическом предприятии и, следовательно, улучшить качество проведения самоинспекций.

Ежегодно составляется реестр внутренних аудиторов и специалистов, привлекаемых к проведению самоинспекции. Реестр утверждается директором по качеству и актуализируется по мере необходимости.

#### **4.26. Хранение документов**

4.26.1. Все документы по самоинспекции подразделений следует хранить в ООК, копии – в проверяемом подразделении. Записи должны быть защищены. Отчеты по самоинспекциям должны храниться в течение пяти лет.

### **5. Аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов**

#### **5.1. Общие положения**

5.1.1. ФСК, предназначенная для производства ЛС, должна гарантировать, что приняты меры, обеспечивающие производство, поставку и использование надлежащих исходного сырья и упаковочных материалов, а также приняты меры по выбору и контролю поставщиков и для проверки того, что каждая поставка осуществлена через утвержденную цепь поставок.

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

5.1.3. Руководители производства и подразделения контроля качества имеют общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству, которые включают в себя, в частности, утверждение и мониторинг поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

5.1.4. Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы должны содержать (или должны приводиться соответствующие ссылки, где применимо) описание исходного сырья или упаковочных материалов, включающее наименование утвержденных поставщиков и производителя исходного сырья или упаковочных материалов.

5.1.5. Необходимо иметь письменно изложенные принципы, процедуры, планы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении: оценки, проведенной в том числе в месте осуществления деятельности поставщика.

5.1.6. 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.

5.1.7. Производители промежуточной продукции и (или) фармацевтической субстанции должны иметь систему оценки поставщиков исходного сырья, критического для качества.

5.1.8. Поставка исходного сырья должна осуществляться поставщиками, утвержденными подразделением (подразделениями) качества, в соответствии с согласованными спецификациями.

5.1.9. Для подтверждения подлинности каждой серии исходного сырья и материалов необходимо провести хотя бы одно испытание. Если производитель имеет систему оценки поставщиков, то вместо проведения других испытаний можно использовать документ поставщика, подтверждающий качество.

5.1.10. Процедура утверждения поставщика должна включать оценку способности производителя постоянно поставлять сырье и материалы, соответствующие спецификациям (например, данные о качестве предыдущих поставок). Производитель ЛС, прежде чем сократить объем испытаний при входном контроле, должен провести полный анализ как минимум трех серий. В любом случае полный анализ необходимо проводить через определенные промежутки времени и сравнивать его результаты с данными документа поставщика, подтверждающего качество. Достоверность данных документов, подтверждающих качество, подлежит регулярной проверке.

## **5.2. Цели аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов**

5.2.1. Оценка качества поставщиков может осуществляться с различными целями. Одной из основных целей оценки поставщика является решение о сокращении количества контролируемых параметров при входном контроле и, как следствие, экономия ресурсов организации.

5.2.2. Входной контроль качества – деятельность, направленная на выявление и устранение несоответствий, которая приводит к увеличению себестоимости конкретных единиц продукции, изготовленных при помощи ресурсов, подлежащих контролю.

5.2.3. Наиболее распространенные цели:

1. Предварительный выбор поставщика исходного сырья и упаковочных материалов.

2. Определение динамики качества поставщика. Исследование проводится через определенные промежутки времени. Важно, чтобы результаты, получаемые с каждым циклом исследования, были сопоставимы, т. е. получены с использованием одного и того же инструментария.



3. Выработка рекомендаций поставщикам по улучшению качества. Обязательное исследование, включающее непосредственно аудит качества у поставщика специалистами предприятия или привлеченными ею сторонними экспертами. При таком исследовании определенным аспектам качества может быть уделено особо пристальное внимание.

4. Определение соответствия поставщика тем или иным стандартам. Предприятие может выдвинуть по отношению к своим поставщикам требование по соответствию тем или иным стандартам (например, международному стандарту систем менеджмента качества ISO 9001). В этом случае исследование качества поставщика может иметь целью определение действительного соответствия поставщика требованиям стандарта. Такое исследование тоже, как правило, проводится в форме самоинспекции с привлечением специалистов предприятия и сторонних экспертов.

### **5.3. Порядок предварительного выбора поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов**

5.3.1. Выбор поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов начинается с анализа рынка поставщиков с целью создания предварительного реестра поставщиков с указанием наименования организации, адреса, категории продукции и стоимости. Ответственный персонал ООК должен обладать необходимыми знаниями состава и особенностей производства ЛС. Следует обратить внимание на физические свойства вспомогательных веществ, свойства упаковочных материалов, возможные проблемы со стабильностью готовой продукции.

5.3.2. Руководители производства и отдела контроля качества (ОКК), а также руководитель отдела обеспечения качества (ООК), как правило, имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к обеспечению качества продукции, включая, в частности, утверждение и мониторинг поставщиков исходных и упаковочных материалов. Для реализации цели необходимо обеспечить эффективное взаимодействие между ОКК, ООК, отделом производства ЛС и отделом закупок производителя ЛС.

5.3.3. Для проведения оценки у потенциального поставщика запрашивается требуемая информация и проводится оценка полученных документов на наличие, полноту, достоверность и соответствие законодательству.

5.3.4. Вовлеченному персоналу необходимо иметь актуальные знания о поставщиках, цепях поставок и связанных с ними рисках.

5.3.5. Потенциальный поставщик считается одобренным, если отвечает всем запрашиваемым критериям (табл. 32). Поставщики, которые не удовлетворяют выбранным критериям, считаются отклоненными.

Табл. 32. Перечень основных критериев отбора поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов с указанием, для каких поставщиков требуется наличие

№ п/п	Основные критерии оценки	Для поставщика АФС	Для поставщика вспомогательных веществ	Для поставщика упаковочных материалов
1.	Лицензия на производство	+		
2.	Сертификат о соответствии требованиям Правил GMP	+		
3.	Спецификация и типичный сертификат анализа	+		
4.	Мастер-файл и история изменений	+		
5.	Аналитические методики	+		
6.	Описание технологического процесса с указанием критических точек производства	+		
7.	Отчет по стабильности на протяжении всего срока годности и условий хранения	+		
8.	Описание упаковки и маркировки	+		
9.	Прослеживаемая цепь поставки (надежность поставки)	+	+	+
10.	Обзор качества	+		
11.	Сертификаты (например, ISO, HACCP)	+	+	+
12.	Организационные схемы производства	+	+	+
13.	Отчеты валидации очистки	+		
14.	История проведения внешних и внутренних аудитов (самоинспекций)	+	+	+
15.	Информация по претензиям, отзыву и изъятию	+	+	+
16.	Мощность и продолжительность производства	+	+	+
17.	Стабильность организации	+	+	+
18.	Стоимость	+	+	+
19.	Репутация и роль в своей отрасли	+	+	+
20.	Гарантии качества	+	+	+

5.3.6. У одобренных поставщиков запрашивается образец продукта для проведения контроля качества. Образцы АФС должны соответствовать требованиям, указанным в спецификациях.

5.3.7. Аудит производственной площадки проводится у одобренного потенциального поставщика.

#### **5.4. Порядок проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов**

5.4.1. Аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов производится в соответствии с разработанным стандартом организации с целью определения способности каждой такой организации производить продукцию, отвечающую требованиям к ней со стороны принимающей организации (организации-производителя), разрабатывается план мероприятий, направленных на повышение качества данной продукции.

5.4.2. Аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов проводится по соглашению с поставщиком и на основе договорных отношений. Процедура оценки и ее результаты носят конфиденциальный характер и не могут использоваться сторонами во взаимоотношениях с третьими лицами.

5.4.3. Производителю ЛС необходимо разработать СОП «Организация и проведение аудита поставщиков», в которой должны быть прописаны:

- типы аудитов (плановый для поддержания статуса поставщика – внеплановый при выявлении продукции ненадлежащего качества);
- периодичность проведения плановых аудитов (например, для АФС 1 раз в 2 года);
- распределение ответственности;
- порядок формирования группы аудиторов, требования к квалификации аудиторов;
- подготовка к проведению аудита;
- порядок проведения аудита;
- подготовка отчета, оценка проведенного аудита;
- контроль за выполнением плана САРА;
- мониторинг поставщика;
- анализ эффективности плана САРА.

#### **5.5. Алгоритм проведения аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов**

5.5.1. Методический подход к проведению аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов состоит из следующих этапов:

1. Уведомление поставщика и согласование срока проведения аудита.
2. Формирование группы по аудиту и назначение ответственного за аудит.

Группа по аудиту формируется из сотрудников ООК с учетом их компетентности, необходимой для достижения целей аудита. Данные должны быть внесены в реестр внутренних аудиторов фармацевтического предприятия. При необходимости дополнительно привлекаются технические эксперты.

3. Составление «Плана аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов».

4. Разработка списка контрольных вопросов (вопросников). Для квалификации поставщиков полезна разработка протокола, содержащего список контрольных вопросов (вопросник), в который при необходимости могут быть внесены дополнения. Вопросник необходимо адаптировать под каждую категорию поставщиков, исходя из уровня предъявляемых требований:

- Правила GMP – регулируют производство АФС.
- ИСО 13485, ИСО 15378 – для производителей материалов первичной упаковки.
- ИСО 9001 – для производителей вторичной упаковки и т. д.
- ИСО 22000 (НАССР) – для производителей вспомогательных веществ.

5. Составление «Программы аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов».

6. Направление поставщику исходного сырья и упаковочных материалов «Программы аудита» и списка контрольных вопросов.

7. Оформление и утверждение приказа о командировании специалистов для участия в аудите поставщика исходного сырья и упаковочных материалов.

8. Проведение аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов.

9. Оформление «Отчета по результатам аудита» с анализом выявленных несоответствий. Отчет по результатам аудита должен содержать заключение по результатам аудита. Подготовкой отчета занимается группа по аудиту. Отчет должен быть утвержден директором по качеству, далее копия отчета с указанием выявленных несоответствий должна быть направлена поставщику.

10. Разработка плана CAPA. В случае если выявлены несоответствия, сотрудникам предприятия-поставщика необходимо подготовить план CAPA с указанием плана мероприятий, сроков их выполнения и ответственных лиц.

11. Контроль выполнения корректирующих действий. В случае необходимости проверки выполнения плана CAPA может быть инициирован путем согласования с предприятием повторный аудит для контроля выполнения корректирующих и предупреждающих действий. При повторном выявлении тех же несоответствий, после истечения срока выполнения корректирующих и предупреждающих действий, решается вопрос о понижении статуса поставщика или об исключении поставщика из реестра утвержденных поставщиков.

5.5.2. В зависимости от специфики поставщика исходного сырья и упаковочных материалов аудиторы должны оценить:

- ФСК или разработанную систему менеджмента качества;
- организацию производства и контроль качества продукции в соответствии с утвержденной документацией;
- распределение ответственности и обязанностей персонала предприятия, обучение персонала, квалификацию, соблюдение личной гигиены и т. д.;
- помещения и оборудование: наличие необходимых помещений и площадей (производственные зоны, складские зоны, зоны контроля качества, вспомогательные зоны), конструкция, состояние, техническое обслуживание и эксплуатацию оборудования и т. д.
- инженерные системы;
- документацию;
- производство (технологический процесс производства продукции), производство промежуточной и нерасфасованной продукции, операции по упаковке и т. д.;
- компьютеризированные системы, используемые в производстве, контроле качества, хранении сырья, ЛС и других областях;
- валидацию и квалификацию помещений, оборудования, систем, методик, процессов;
- организацию приемки сырья, материалов;
- контроль качества: отбор проб, входной контроль сырья и материалов, контроль промежуточной и готовой продукции, мониторинг производственной среды, изучение стабильности;
- деятельность, передаваемую на аутсорсинг;
- действующую в организации процедуру проведения внутренних аудитов;
- действующую в компании процедуру по рассмотрению рекламаций, претензий и отзыва несоответствующей продукции;
- хранение контрольных и архивных образцов;
- процедуру по выпуску продукции уполномоченным лицом;
- работу с отклонениями и изменениями.

5.5.3. К Стандарту разработаны формы документов, которые заполняются в соответствии с требованиями (Приложение 2).

5.5.4. В дальнейшем необходимо проводить анализ результативности выполнения корректирующих действий по результатам мониторинга поставщика и его оценки.

5.5.5. После успешного прохождения аудита поставщика производитель ЛС заключает с ним договор на поставку продукции.

5.5.6. После заключения договора на поставку информация о поставщике вносится в единый реестр утвержденных поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

5.5.7. Результаты оценки поставщика необходимо включать в ежегодные обзоры качества продуктов.

5.5.8. Необходимо проводить регулярную повторную квалификацию поставщиков с учетом подхода, основанного на оценке рисков.

### **5.6. Классификация поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов**

5.6.1. Существует множество систем классификации поставщиков. Необходимо создать свою приемлемую систему классификации.

5.6.2 Поставщиками, критическими для качества являются поставщики:

- АФС;
- критических вспомогательных веществ/упаковочного материала;
- критических расходных материалов;
- крупных партий и др.

### **5.7. Распределение обязанностей при подготовке и проведении аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов**

5.7.1. Директор по производству осуществляет оценку поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

5.7.2. Отдел по закупкам осуществляет поиск потенциальных поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов, согласование цен, заключение договоров на поставку.

5.7.3. ООК осуществляет разработку документов для проведения аудитов поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов на соответствие установленным требованиям.

5.7.4. ООК проводит анализ регламентирующей и регистрирующей документации по аудиту поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

5.7.5. ООК организует аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

5.7.6. ООК проводит аудит поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

5.7.7. ООК осуществляет мониторинг и утверждение поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

5.7.8. Руководитель ОКК утверждает и принимает участие в мониторинге поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

5.7.9. Руководитель ОКК производит оценку поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов для внесения в перечень или исключения из перечня утвержденных поставщиков.

## Лист регистрации изменений

Табл. 33. Лист регистрации изменений

<b>Дата введения документа</b>	<b>Номер версии</b>	<b>Дата внесения изменений</b>	<b>Содержание изменений</b>

## СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ

### Самоинспекция и аудит

---

Руководитель организации-разработчика

\_\_\_\_\_

краткое наименование организации

\_\_\_\_\_

должность

\_\_\_\_\_

подпись

\_\_\_\_\_

инициалы, фамилия

Руководитель разработки

\_\_\_\_\_

должность

\_\_\_\_\_

подпись

\_\_\_\_\_

инициалы, фамилия

Исполнитель

\_\_\_\_\_

должность

\_\_\_\_\_

подпись

\_\_\_\_\_

инициалы, фамилия

СОИСПОЛНИТЕЛИ (при необходимости)

\_\_\_\_\_

должность

\_\_\_\_\_

подпись

\_\_\_\_\_

инициалы, фамилия

\_\_\_\_\_

должность

\_\_\_\_\_

подпись

\_\_\_\_\_

инициалы, фамилия



## Распределение данного документа

Табл. 34. Распределение данного документа

Экземпляр	Подразделение
Оригинал	
Копия 1	
Копия 2	
Копия 3	

## **П Р И Л О Ж Е Н И Я к С Т О**

# ПРИЛОЖЕНИЕ 1

## Типовые формы документов при проведении самоинспекции

УТВЕРЖДАЮ  
 Директор по качеству  
 \_\_\_\_\_ Ф. И. О.  
 “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### График проведения самоинспекции

Проверяемое подразделение	Председатель группы самоинспекции Должность, Ф. И. О.	Члены группы по самоинспекции Должность, Ф. И. О.	Дата проведения самоинспекции

УТВЕРЖДАЮ  
 Директор по качеству  
 \_\_\_\_\_ Ф. И. О.  
 “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### Программа самоинспекции

Проверяемое подразделение		
Цель самоинспекции		
Основание для проведения самоинспекции		
Дата проведения и время начала		
Состав группы по самоинспекции		Ф. И. О., должность
ОБЛАСТЬ САМОИНСПЕКЦИИ		
Проверяемые объекты	Соответствующие пункты Правил GMP	Ответственный внутренний аудитор (Ф. И. О., должность)

УТВЕРЖДАЮ  
 Директор по качеству  
 \_\_\_\_\_ Ф. И. О.  
 “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Протокол самоинспекции подразделения №**  
 (Производство, цех, участок, склад, ООК, ОКК и др.)

Дата проведения самоинспекции “ \_\_\_ ”

№	Объект самоинспекции	Контрольный вопрос	Соответствующие пункты Правил GMP	Да	Нет	Комментарии

УТВЕРЖДАЮ  
 Директор по качеству  
 \_\_\_\_\_ Ф. И. О.  
 “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Отчёт по самоинспекции подразделения №**

Проверяемое подразделение	
Основание для самоинспекции	
Состав группы по самоинспекции	Ф. И. О., должность
Сроки проведения самоинспекции	
Ссылка на нормативные документы	
Информация о предыдущей самоинспекции	
В результате проведения самоинспекции выявлено (количество несоответствий): Из них не требующих (требующих корректирующих действий)	
Заключение по самоинспекции: Корректирующие действия: план №	
Составил: Председатель группы по самоинспекции:   подпись, Ф. И. О., дата	
Согласовано: Руководитель проверяемого подразделения:   подпись, Ф. И. О., дата	

УТВЕРЖДАЮ  
 Директор по качеству  
 \_\_\_\_\_ Ф. И. О.  
 “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### План корректирующих и предупреждающих действий (САРА)

Дата введения:								
№ п/п	Несоответствие (краткая формулировка; классификация: критическое, существенное, несущественное)	Причина	Корректирующие действия	Предупреждающие действия	Срок исполнения	Ответственный исполнитель	Отметка о выполнении	Примечание
Составил:						Согласовано:		
Руководитель проверяемого подразделения подпись, Ф. И. О., дата						Руководитель группы самоинспекции подпись, Ф. И. О., дата		

УТВЕРЖДАЮ  
 Директор по качеству  
 \_\_\_\_\_ Ф. И. О.  
 “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### Реестр внутренних аудиторов фармацевтического предприятия

Ф. И. О. (полностью)	Занимаемая должность, подразделение	Сведения об образовании	Общий стаж в фармацевтической отрасли	Наличие сертификатов/удостоверений подтверждающих квалификацию аудиторов

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Типовые формы документов по проведению аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов

#### Реестр потенциальных поставщиков

№ п/п	Наименование организации-поставщика	Страна, адрес	Категория продукции	Стоимость продукции

#### План проведения аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов

Наименование организации-поставщика	Страна, адрес	Категория продукции	Обоснование проведения аудита, планируемые виды работ	Дата проведения аудита	Исполнитель
					Ф. И. О., должность

#### Программа аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов

Наименование организации-поставщика			
Адрес			
Категория продукции			
Сроки проведения аудита			
Состав группы по аудиту	Ф. И. О., должность		
Цель аудита			
Критерии аудита			
<b>ПЛАН АУДИТА</b>			
Дата	Время	Проверяемые подразделения организации	Аудиторы (Ф. И. О., должность)

## Отчет по результатам аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов

Наименование организации-поставщика юр. адрес, тел. e-mail	Отчет по результатам аудита № ____ Наименование организаци- и-поставщика
Дата аудита	
Аудиторы	
Цель аудита	
Критерии аудита	
Вид аудита	
Краткий отчет о проведенной аудиторской проверке	
Замечания с отнесением по категориям: критические, существенные, несущественные	
Выводы и заключение	
Ответственный за аудит	(Ф. И. О.) подпись
Члены группы по аудиту	(Ф. И. О.) подпись
<b>СОГЛАСОВАНО:</b>	
Уполномоченный представитель организации-поставщика	(Ф. И. О.) подпись
_____	
должность	

### ПРИЛОЖЕНИЕ 3

## Список контрольных вопросов к главе 1 Правил GMP «Фармацевтическая система качества»

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА (ГЛАВА 1)</b>					
1.	<p>5. Производитель должен производить ЛС так, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье или протоколу клинического исследования и исключить риск, связанный с неудовлетворительными безопасностью, качеством, эффективностью. Ответственность за выполнение этих требований несет руководство производителя. Их выполнение требует надлежащего исполнения своих обязанностей персоналом различных подразделений производителя на всех уровнях, а также поставщиками и организациями оптовой торговли лекарственными средствами. Для достижения этих целей производитель должен разработать и обеспечить правильное функционирование ФСК, которая включает выполнение требований настоящих Правил и осуществление управления рисками для качества. Производитель должен документально оформить ФСК и контролировать ее эффективность. Для функционирования всех элементов ФСК производитель должен обеспечить наличие квалифицированного персонала, надлежащих помещений, оборудования и технических средств. Основные принципы управления качеством организации производства и контроля</p>	<p>Разработана ли ФСК?</p> <p>Оформлена ли документально ФСК?</p> <p>Какие документы включает ФСК?</p> <p>Оценивается ли эффективность?</p>			



Продолжение таблицы

	качества и управления рисками для качества являются взаимосвязанными			
2.	6. (1.1) Управление качеством как всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые по отдельности или в целом влияют на качество продукции, представляет собой совокупность организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества ЛС их предназначению	Является ли разработанная на фармацевтическом предприятии ФСК совокупностью организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества ЛС?		
3.	9. (1.4) ФСК, предназначенная для производства ЛС, должна гарантировать, что: а) (i) выпуск ЛС с соответствующими показателями качества достигается посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного совершенствования системы; б) (ii) знания о ЛС и процессе его производства применяются на протяжении всех стадий жизненного цикла; в) (iii) ЛС разработаны и исследованы с учетом требований настоящих Правил; г) (iv) операции по производству и контролю определены и соответствуют требованиям настоящих Правил; д) (v) ответственность и обязанности персонала четко определены; е) (vi) приняты меры, обеспечивающие производство, поставку и использование надлежащих исходного сырья и упаковочных материалов, а также приняты меры по выбору и контролю поставщиков и для проверки того, что каждая поставка осуществлена через утвержденную цепь поставок; ж) (vii) внедрены процессы, обеспечивающие управление деятельностью, передаваемой для выполнения другой организации (управление аутсорсингом);	Гарантирует ли разработанная ФСК следующее: а) (i) выпуск ЛС с соответствующими показателями качества достигается посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного совершенствования системы; б) (ii) знания о ЛС и процессе его производства применяются на протяжении всех стадий жизненного цикла; в) (iii) ЛС разработаны и исследованы с учетом требований настоящих Правил; г) (iv) операции по производству и контролю определены и соответствуют требованиям настоящих Правил; д) (v) ответственность и обязанности персонала четко определены; е) (vi) приняты меры, обеспечивающие производство, поставку и использование надлежащих исходного сырья и упаковочных матери-		

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>з) (viii) установлено и поддерживается постоянное контролируемое состояние путем разработки и использования эффективного мониторинга и контрольных систем в отношении эффективности процесса и качества ЛС;</p> <p>и) (ix) результаты мониторинга ЛС и процессов принимаются во внимание при выпуске серии, при расследовании отклонений и для принятия предупреждающих мер во избежание потенциальных отклонений;</p> <p>к) (x) проводится необходимый контроль промежуточной продукции, контроль в процессе производства и осуществляется валидация;</p> <p>л) (xi) осуществляется постоянное улучшение посредством внедрения усовершенствований, основанных на актуальных знаниях процесса и продукции;</p> <p>м) (xii) принимаются меры для перспективной оценки запланированных изменений и их утверждения до внедрения с учетом уведомления и согласования с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, если это требуется;</p> <p>н) (xiii) проводится оценка проведенных изменений после их внедрения для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось негативно на качестве продукции;</p> <p>о) (xiv) во время расследования отклонений, в том числе предположений о наличии дефекта продукции и других проблем применяется соответствующий уровень анализа основных причин данных несоответствий. Причины могут</p>	<p>алов, а также приняты меры по выбору и контролю поставщиков и для проверки того, что каждая поставка осуществлена через утвержденную цепь поставок;</p> <p>ж) (vii) внедрены процессы, обеспечивающие управление деятельностью, передаваемой для выполнения другой организации (управление аутсорсингом);</p> <p>з) (viii) установлено и поддерживается постоянное контролируемое состояние путем разработки и использования эффективного мониторинга и контрольных систем в отношении эффективности процесса и качества ЛС;</p> <p>и) (ix) результаты мониторинга ЛС и процессов принимаются во внимание при выпуске серии, при расследовании отклонений и для принятия предупреждающих мер во избежание потенциальных отклонений;</p> <p>к) (x) проводится необходимый контроль промежуточной продукции, контроль в процессе производства и осуществляется валидация;</p> <p>л) (xi) осуществляется постоянное улучшение посред-</p>			

Продолжение таблицы

<p>ванием принципов управления рисками для качества. В случае если истинная причина несоответствия не может быть определена должна быть установлена наиболее вероятная причина. В случае если в качестве причины подозревается или установлена человеческая ошибка, наличие такой причины должно быть доказано, чтобы гарантировать отсутствие существующих процессных, процедурных или системных ошибок или проблем. По результатам расследования определяются и предпринимаются соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие действия. Эффективность таких действий должна проверяться и оцениваться производителем в соответствии с принципами управления рисками для качества;</p> <p>п) (xv) ввод ЛС в гражданский оборот до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное лицо удостоверяет, что каждая серия лекарственного средства была произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и настоящих Правил;</p> <p>р) (xvi) предпринятые меры обеспечивают качество ЛС в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении;</p> <p>с) (xvii) имеется процедура проведения самоинспекции и (или) аудита качества, в соответствии с которой регулярно оцениваются эффективность и пригодность фармацевтической системы качества.</p>	<p>ством внедрения усовершенствований, основанных на актуальных знаниях процесса и продукции;</p> <p>м) (xii) принимаются меры для перспективной оценки запланированных изменений и их утверждения до внедрения с учетом уведомления и согласования с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, если это требуется;</p> <p>н) (xiii) проводится оценка проведенных изменений после их внедрения для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось негативно на качестве продукции;</p> <p>о) (xiv) во время расследования отклонений, в том числе предположений о наличии дефекта продукции и других проблем, применяется соответствующий уровень анализа основных причин данных несоответствий. Причины могут быть определены с использованием принципов управления рисками для качества. В случае если истинная причина несоответствия не может быть определена, должна быть установлена наиболее вероятная причина. В случае если в качестве причины подозревается или</p>
---	--

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		<p>установлена человеческая ошибка, наличие такой причины должно быть доказано, чтобы гарантировать отсутствие существующих процессных, процедурных или системных ошибок или проблем. По результатам расследования определяются и предпринимаются соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие действия. Эффективность таких действий должна проверяться и оцениваться производителем в соответствии с принципами управления рисками для качества;</p> <p>п) (xv) ввод ЛС в гражданский оборот до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное лицо удостоверяет, что каждая серия лекарственного средства была произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и настоящих Правил;</p> <p>р) (xvi) предпринятые меры обеспечивают качество ЛС в течение всего срока годности при их хранении и последую-</p>			

Продолжение таблицы

		щем обращении; с) (xvii) имеется процедура проведения самоинспекции и (или) аудита качества, в соответствии с которой регулярно оцениваются эффективность и пригодность ФСК			
4.	10. (1.5) Руководство несет ответственность за наличие эффективной ФСК, необходимых ресурсов, а также за то, что обязанности, ответственность и полномочия определены, доведены до сведения каждого работника и выполняются во всех подразделениях производителя. Руководство активно участвует в ФСК, что гарантирует поддержку и заинтересованность персонала на всех уровнях и во всех подразделениях производителя в функционировании ФСК.	Выполняется ли разработанная ФСК во всех подразделениях предприятия?			
5.	11. (1.6) Необходимо проводить периодические обзоры функционирования ФСК с вовлечением в этот процесс руководства для постоянного улучшения продукции, процессов и самой системы.	Проводятся ли обзоры функционирования ФСК, актуализируется информация?			
6.	12. (1.7) ФСК должна быть документально оформлена. Производитель должен утвердить руководство по качеству или аналогичный документ, содержащий описание системы управления качеством, включая ответственность руководства.	Разработано ли руководство по качеству?  Утверждено?			
<b>Организация производства и контроля качества ЛС</b>					
7.	14. Основные требования настоящих Правил: а) (i) все производственные процессы должны быть регламентированы, должны систематически пересматриваться с учетом накопленного опыта, а также должна подтверждаться	Выполняются ли следующие требования: а) (i) все производственные процессы должны быть регламентированы, должны систематически			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>их способность обеспечивать постоянное производство ЛС требуемого качества в соответствии со спецификациями;</p> <p>б) (ii) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию;</p> <p>в) (iii) должны быть обеспечены необходимые условия для выполнения требований настоящих Правил, включая наличие:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– надлежащим образом обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию;</li> <li>– соответствующих помещений и площадей;</li> <li>– соответствующих оборудования и обслуживания;</li> <li>– соответствующих исходного сырья и упаковочных материалов;</li> <li>– утвержденных процедур и инструкций в соответствии с ФСК;</li> <li>– соответствующих условий хранения и транспортировки;</li> </ul> <p>г) (iv) инструкции и процедуры должны быть конкретными, изложены в письменной форме ясно и однозначно;</p> <p>д) (v) персонал должен быть обучен надлежащему выполнению процедур;</p> <p>е) (vi) в процессе производства должны составляться записи (рукописным способом и (или) с применением технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение этапов, требуемых установленными методиками и инструкциями, а также то, что количество и качество продукции соответствуют установленным нормам;</p>	<p>пересматриваться с учетом накопленного опыта, а также должна подтверждаться их способность обеспечивать постоянное производство ЛС требуемого качества в соответствии со спецификациями;</p> <p>б) (ii) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию;</p> <p>в) (iii) должны быть обеспечены необходимые условия для выполнения требований настоящих Правил, включая наличие:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>надлежащим образом обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию;</li> <li>соответствующих помещений и площадей;</li> <li>соответствующих оборудования и обслуживания;</li> <li>соответствующих исходного сырья и упаковочных материалов;</li> </ul> <p>утвержденных процедур и инструкций в соответствии с ФСК;</p> <p>соответствующих условий хранения и транспортировки;</p> <p>г) (iv) инструкции и процедуры должны</p>			

Продолжение таблицы

<p>ж) (vii) отклонения должны быть оформлены документально и расследованы с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий;</p> <p>з) (viii) досье на серию, включая документацию по реализации, должно позволять отслеживать полную историю производства серии, составляться в понятной форме и храниться в доступной форме;</p> <p>и) (ix) при реализации ЛС необходимо свести к минимуму все риски для их качества и учитывать правила оптовой торговли ЛС для медицинского применения*(8);</p> <p>к) (x) должна быть организована система отзыва любой серии ЛС из обращения;</p> <p>л) (xi) должны рассматриваться претензии в отношении качества реализованных ЛС, расследоваться причины дефектов и приниматься соответствующие меры как в отношении ЛС ненадлежащего качества, так и для предотвращения подобных случаев.</p>	<p>быть конкретными, изложены в письменной форме ясно и однозначно;</p> <p>д) (v) персонал должен быть обучен надлежащему выполнению процедур;</p> <p>е) (vi) в процессе производства должны составляться записи (рукописным способом и (или) с применением технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение этапов, требуемых установленными методиками и инструкциями, а также то, что количество и качество продукции соответствуют установленным нормам;</p> <p>ж) (vii) отклонения должны быть оформлены документально и расследованы с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий;</p> <p>з) (viii) досье на серию, включая документацию по реализации, должно позволять отслеживать полную историю производства серии, составляться в понятной форме и храниться в доступной форме;</p> <p>и) (ix) при реализации ЛС необходимо свести к минимуму все риски для их качества и учитывать правила оптовой торговли ЛС для ме-</p>		
---	---	--	--

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		<p>дицинского применения*(8);</p> <p>к) (x) должна быть организована система отзыва любой серии ЛС из обращения;</p> <p>л) (xi) должны рассматриваться претензии в отношении качества реализованных ЛС, расследоваться причины дефектов и приниматься соответствующие меры как в отношении ЛС ненадлежащего качества, так и для предотвращения подобных случаев.</p>			
<b>Контроль качества</b>					
8.	<p>16. Основные требования к контролю качества:</p> <p>а) (i) наличие соответствующих помещений и оборудования, обученного персонала и утвержденных методик для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также при необходимости для мониторинга условий производственной среды в целях выполнения настоящих Правил;</p> <p>б) (ii) проведение отбора проб исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции аттестованным персоналом в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества;</p> <p>в) (iii) методики испытаний должны быть валидированы;</p>	<p>Выполняются ли следующие требования:</p> <p>а) (i) наличие соответствующих помещений и оборудования, обученного персонала и утвержденных методик для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также при необходимости для мониторинга условий производственной среды в целях выполнения настоящих Правил;</p> <p>б) (ii) проведение отбора проб исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции аттестованным персоналом в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества;</p>			



Продолжение таблицы

<p>г) (iv) составление записей (рукописным способом и (или) с помощью технических средств), документально подтверждающих, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Все отклонения оформляются документально и расследуются;</p> <p>д) (v) готовая продукция должна содержать фармацевтические субстанции, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, а также иметь требуемую чистоту, надлежащую упаковку и правильную маркировку;</p> <p>е) (vi) записи, оформленные по результатам контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции должна включать обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных процедур;</p> <p>ж) (vii) ни одна серия продукции не может быть введена в гражданский оборот до того, как уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие установленным требованиям согласно Приложению 16 к настоящим Правилам;</p> <p>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 18 к настоящим Правилам. Образцы готовой продукции должны храниться в окончательной упаковке, за исключением образцов больших объема, массы или габаритов.</p>	<p>вочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции аттестованным персоналом в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества;</p> <p>в) (iii) методики испытаний должны быть валидированы;</p> <p>г) (iv) составление записей (рукописным способом и (или) с помощью технических средств), документально подтверждающих, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Все отклонения оформляются документально и расследуются;</p> <p>д) (v) готовая продукция должна содержать фармацевтические субстанции, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, а также иметь требуемую чистоту, надлежащую упаковку и правильную маркировку;</p> <p>е) (vi) записи, оформленные по результатам контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции должна</p>	
--	--	--

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		<p>включать обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных процедур;</p> <p>ж) (vii) ни одна серия продукции не может быть введена в гражданский оборот до того, как уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие установленным требованиям согласно Приложению 16 к настоящим Правилам;</p> <p>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 18 к настоящим Правилам. Образцы готовой продукции должны храниться в окончательной упаковке за исключением образцов больших объема, массы или габаритов</p>			
<b>Обзор качества продукции</b>					
9.	<p>18. Обзоры качества должны включать, по крайней мере, следующее:</p> <p>а) (i) обзор исходного сырья и упаковочных материалов, используемых при производстве,</p>	<p>Выполняются ли следующие требования к обзору по качеству:</p> <p>а) (i) обзор исходного сырья и упаковочных материалов,</p>			

Продолжение таблицы

<p>особенно тех, которые получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставок фармацевтических субстанций;</p> <p>б) (ii) обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции;</p> <p>в) (iii) обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;</p> <p>г) (iv) обзор всех существенных отклонений или несоответствий, обзор связанных с ними расследований, эффективности и результативности предпринятых корректирующих и предупреждающих действий;</p> <p>д) (v) обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;</p> <p>е) (vi) обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, а также обзор изменений в досье на лекарственные препараты, предназначенные только для экспорта;</p> <p>ж) (vii) обзор результатов программы мониторинга стабильности и неблагоприятных тенденций;</p> <p>з) (viii) обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований;</p> <p>и) (ix) обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования;</p> <p>к) (x) обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесении изменений в регистрационное досье;</p> <p>л) (xi) состояние квалификации соответствующих оборудования и технических средств, например, системы нагрева,</p>	<p>вочных материалов, используемых при производстве, особенно тех, которые получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставок фармацевтических субстанций;</p> <p>б) (ii) обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции;</p> <p>в) (iii) обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;</p> <p>г) (iv) обзор всех существенных отклонений или несоответствий, обзор связанных с ними расследований, эффективности и результативности предпринятых корректирующих и предупреждающих действий;</p> <p>д) (v) обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;</p> <p>е) (vi) обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, а также обзор изменений в досье на лекарственные препараты, предназначенные только для экспорта;</p> <p>ж) (vii) обзор результатов программы мониторинга стабильности и неблагоприятных тенденций;</p>
---	--

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами;</p> <p>м) (xii) обзор любых договоров, указанных в пунктах 237–255 настоящих Правил, с целью подтверждения их соответствия действующим требованиям.</p>	<p>з) (viii) обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время исследований;</p> <p>и) (ix) обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования;</p> <p>к) (x) обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесении изменений в регистрационное досье;</p> <p>л) (xi) состояние квалификации соответствующих оборудования и технических средств, например, системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами;</p> <p>м) (xii) обзор любых договоров, указанных в пунктах 237–255 настоящих Правил, с целью подтверждения их соответствия действующим требованиям</p>			
10.	19. (1.11) В рамках ФСК производитель и юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (если они являются разными организациями), должны	Если производитель и держатель РУ – разные организации, оцениваются ли результаты обзора по качеству?			

Окончание таблицы

	оценивать результаты обзора качества продукции и делать вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих действий или проведения повторной валидации. Должны быть разработаны процедуры управления и анализа таких действий; эффективность этих процедур должна быть проверена при проведении самоинспекций.	Разработаны ли корректирующие и предупреждающие действия?			
11.	21. Если юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, не является производителем, между указанным лицом и производителем должно быть заключено соглашение, определяющее соответствующие обязанности сторон в отношении составления обзора качества.	Заключено ли соглашение между держателем РУ и производителем, определяющее обязанности в отношении составления обзора по качеству?			
<b>Управление рисками для качества</b>					
12.	23. (1.13) Принципы управления рисками для качества: а) (i) оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, опыте работы в отношении процесса и, в конечном счете, направлена на защиту пациента; б) (ii) уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соответствует уровню риска.	Соблюдаются ли следующие требования при анализе рисков: а) (i) оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, опыте работы в отношении процесса и, в конечном счете, направлена на защиту пациента; б) (ii) уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соответствует уровню риска.			

Общие выводы по результатам проверки главы 1 "Фармацевтическая система качества ":

---



---



---



---



---

**Приложение 4. Список контрольных вопросов  
к главе 2 Правил GMP «Персонал»**

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>ПЕРСОНАЛ (ГЛАВА 2)</b>					
<b>Общие требования</b>					
	<p>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>Несет ли производитель ответственность за квалификацию и опыт персонала, необходимые для выполнения работ?</p> <p>Оформлено ли это требование документально?</p> <p>Требования к квалификации, должностные обязанности, полномочия персонала определены в должностных инструкциях?</p> <p>Стоит ли роспись каждого сотрудника в должностной инструкции, что он с ней ознакомлен и согласен?</p> <p>Должностные инструкции хранятся в доступном месте для сотрудников?</p> <p>Распределены ли обязанности сотрудников так, чтобы исключить возникновение рисков для качества продукции, путем определения не слишком обширных должностных обязанностей сотрудника?</p>			

	<p>26. (2.2) Производитель должен иметь четкую организационную структуру. Должностные обязанности работников, занимающих ответственные должности, должны быть изложены в должностных инструкциях. Указанные работники должны обладать полномочиями, необходимыми для выполнения возложенных на них функций. Их должностные обязанности могут быть переданы другим назначенным замещающим работникам, обладающим достаточным уровнем квалификации.</p> <p>При определении должностных обязанностей персонала производитель не должен допускать случаев необоснованного дублирования обязанностей и функций работников, а также случаев, когда какие-либо обязанности, связанные с выполнением требований настоящих Правил, оказываются не закрепленными ни за одним из работников.</p>	<p>Имеет ли производитель четкую организационную структуру?</p> <p>Определены ли права и обязанности всех подразделений организационной структуры?</p> <p>Все обязанности, связанные с выполнением настоящих правил, четко распределены между сотрудниками подразделений?</p> <p>При распределении обязанностей между сотрудниками исключено дублирование обязанностей и функций?</p> <p>Определены ли права и обязанности для ответственных сотрудников:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– уполномоченного лица?</li> <li>– руководителя; производства?</li> <li>– руководитель подразделения контроля качества?</li> </ul> <p>Имеет ли ответственный персонал соответствующую квалификацию?</p> <p>Должностные обязанности ответственных сотрудников изложены в должностных инструкциях?</p> <p>Каждый ответственный сотрудник имеет замещающего сотрудника с достаточным уровнем квалификации?</p>		
--	---	--	--	--

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		Оформлено ли это документально? (приказ)			
<b>Ответственный персонал</b>					
	<p>27. (2.3) Обязанности уполномоченного лица:</p> <p>а) (а) уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия ЛС, произведенная в Российской Федерации, произведена и испытана в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и требованиями регистрационного досье;</p> <p>(Приложение 16) 5. (2.1) Каждая серия готовой продукции должна получить от уполномоченного лица подтверждение ее соответствия установленным требованиям до ее выпуска на внутренний рынок или на экспорт.</p>	<p>Выполняются ли обязанности уполномоченного лица в организации:</p> <p>– уполномоченное лицо подтверждает, что каждая серия ЛС произведена и испытана в соответствии с Правилами и требованиями регистрационного досье?</p>			
	<p>б) (б) в отношении ЛС, выпущенных за пределами Российской Федерации, уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая импортируемая серия продукции прошла проверку в порядке, установленном в Российской Федерации;</p> <p>(Приложение 16) 6. (2.2) Целями регулирования процедуры выпуска серии продукции являются:</p> <p>– гарантия того, что серия была произведена и проверена в соответствии с лицензией на производство ЛС, требованиями регистрационного досье, требованиями настоящих Правил, а также иными требованиями, установленными нормативными правовыми актами</p>	<p>Уполномоченное лицо подтверждает, что в отношении ЛС, выпущенных за пределами Российской Федерации, каждая импортируемая серия продукции прошла проверку в порядке, установленном в Российской Федерации?</p>			



Продолжение таблицы

<p>Российской Федерации, перед ее выпуском;</p> <p>(Приложение 16) 26. (6.1) Перед осуществлением процедуры подтверждения соответствия серии готовой продукции до момента ее выпуска уполномоченное лицо должно убедиться, в частности, в выполнении следующих требований:</p> <p>б) (b) серия готовой продукции произведена в соответствии с требованиями настоящих Правил, а для серии продукции, импортируемой из других стран, – в соответствии с правилами надлежащего производства ЛС, по крайней мере, требования которых не ниже, чем требования настоящих Правил.</p>			
<p>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.</p> <p>(Приложение 16) 6. (2.2) Целями регулирования процедуры выпуска серии продукции являются:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- гарантия того, что серия была произведена и проверена в соответствии с лицензией на производство ЛС, требованиями регистрационного досье, требованиями настоящих Правил, а также иными требованиями, установленными нормативными правовыми актами Российской Федерации, перед ее выпуском;</li> </ul> <p>(Приложение 16) 26. (6.1) Перед осуществлением проце-</p>	<p>Уполномоченное лицо подтверждает документально, что процесс производства осуществлен в соответствии с настоящими Правилами?</p> <p>Уполномоченное лицо удостоверяет перед выдачей каждого разрешения на выпуск, что каждая серия продукции произведена и (или) испытана в соответствии с требованиями регистрационного досье?</p> <p>Перед осуществ-</p>	<p>осущест-</p>	<p>процеду-</p>

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>дуры подтверждения соответствия серии готовой продукции до момента ее выпуска уполномоченное лицо должно убедиться, в частности, в выполнении следующих требований:</p> <p>а) (а) серия готовой продукции и процесс ее производства соответствуют положениям нормативных документов;</p>	<p>ры подтверждения соответствия серии готовой продукции до момента ее выпуска уполномоченное лицо убеждено, в частности, в выполнении следующих требований:</p> <p>а) (а) серия готовой продукции и процесс ее производства соответствуют положениям нормативных документов?</p>			
	<p>в) (с) основные процессы производства и методы контроля валидированы, учтены фактические условия производства и досье на серию продукции;</p>	<p>Основные процессы производства и методы контроля валидированы, учтены фактические условия производства и досье на серию продукции?</p>			
	<p>г) (d) любые отклонения или запланированные изменения в технологическом процессе или контроле качества были утверждены лицами, имеющими необходимые полномочия, соответствующий уполномоченный федеральный орган исполнительной власти осведомлен о любых изменениях, требующих внесения изменений в регистрационное досье или лицензию на производство ЛС, и получено разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на внесение таких изменений;</p>	<p>г) (d) любые отклонения или запланированные изменения в технологическом процессе или контроле качества были утверждены лицами, имеющими необходимые полномочия, соответствующий уполномоченный федеральный орган исполнительной власти осведомлен о любых изменениях, требующих внесения изменений в регистрационное досье или лицензию на производство ЛС, и получено разрешение уполномоченного федерального ор-</p>			

Продолжение таблицы

		гана исполнительной власти на внесение таких изменений?			
	д) (е) проведены все необходимые проверки и испытания (в том числе дополнительный отбор проб, инспектирование, проверки и испытания, вызванные отклонениями в технологическом процессе или ввиду плановых изменений);	д) (е) проведены все необходимые проверки и испытания (в том числе дополнительный отбор проб, инспектирование, проверки и испытания, вызванные отклонениями в технологическом процессе или ввиду плановых изменений)?			
	е) (ф) документация по производственному процессу и контролю качества составлена и утверждена персоналом, имеющим необходимые полномочия;	е) (ф) документация по производственному процессу и контролю качества составлена и утверждена персоналом, имеющим необходимые полномочия?			
	ж) (г) все аудиты проведены в соответствии с требованиями системы обеспечения качества;	ж) (г) все аудиты проведены в соответствии с требованиями системы обеспечения качества?			
	з) (h) приняты во внимание все факторы, которые, по мнению уполномоченного лица, являются существенными для качества данной серии продукции.	з) (h) приняты во внимание все факторы, которые, по мнению уполномоченного лица, являются существенными для качества данной серии продукции?			
	(Приложение 16) 27. Уполномоченное лицо может иметь дополнительные обязанности в соответствии с законодательством Российской Федерации или должностными инструкциями, утвержденными производителем.				
	(Приложение 16) 28. (6.2) Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие промежуточной стадии производства в соответствии с				

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>пунктами 12–13 настоящего Приложения, выполняет обязанности, аналогичные обязанностям, указанным выше, по отношению к этой стадии.</p>				
	<p>29. 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).</p> <p>(Приложение 16) 29. (6.3) Уполномоченное лицо должно поддерживать свою квалификацию на современном уровне в свете достижений научно-технического прогресса и учитывать изменения в системе управления качеством, имеющие отношение к продукции, соответствие которой установленным требованиям подтверждает уполномоченное лицо.</p> <p>(Приложение 16) 30. (6.4) При привлечении уполномоченного лица к подтверждению соответствия серии продукции, которую он знает недостаточно (например, при освоении нового вида продукции или при переходе на другое предприятие), уполномоченное лицо должно получить соответствующие знания и опыт, необходимые для выполнения этих обязанностей.</p> <p>(Приложение 16) 31. В соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации на</p>	<p>К в а л и ф и к а ц и я уполномоченного лица соответствует требованиям, установленным законодательством Российской Федерации?</p> <p>Уполномоченное лицо состоит в штате производителя?</p> <p>Обязанности уполномоченного лица передаются только другому уполномоченному лицу?</p>			

Продолжение таблицы

	<p>уполномоченное лицо может быть возложена обязанность уведомлять уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о таком изменении, что может потребовать повторной аттестации.</p>				
	<p>(Приложение 16) 8. (3.2) На практике одно уполномоченное лицо может не знать особенностей каждого этапа производства. Уполномоченное лицо, которое подтверждает соответствие серии готовой продукции, по отдельным вопросам может опираться на заключения других уполномоченных лиц. В таких случаях уполномоченное лицо должно быть заранее уверено в надежности этих заключений, исходя из личного опыта или на основании подтверждения, полученного от других уполномоченных лиц внутри установленной системы качества.</p>	<p>УЛ, которое подтверждает соответствие серии готовой продукции, уверено в надежности заключений других уполномоченных лиц внутри установленной системы качества?</p>			
	<p>(Приложение 16) 9. (3.3) При выполнении отдельных стадий производства в другой стране аналогичные требования к соответствию производства и проведению контроля качества предъявляются и к участнику производства в этой стране. В этом случае производство ЛС также должно осуществляться в соответствии с требованиями регистрационного досье. Производитель должен иметь лицензию на осуществление своей деятельности в соответствии с законом своей страны и выполнять требования настоящих Правил или правил надлежащего производства ЛС, требования которых не ниже, чем требования настоящих Правил.</p>	<p>Имеется ли производство отдельных стадий ЛС в другой стране?</p> <p>Если да, производство ЛС осуществляется ли в соответствии с требованиями регистрационного досье?</p> <p>Производитель имеет ли лицензию на осуществление своей деятельности в соответствии с законом своей страны и выполняет ли требования настоящих Правил или правил надлежащего производства ЛС, требования которых не ниже, чем требования настоящих Правил?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>IV. Общие требования (4)</b>					
	<p>(Приложение 16) 12. (4.3) Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям перед выдачей разрешения на выпуск, может основывать свое решение на личном знании всех используемых в производстве помещений и процессов, опыта участвовавшего в производстве персонала и применяемой системы качества, в рамках которой осуществляется производство. Указанное уполномоченное лицо может также опираться на заключение со стороны одного или более уполномоченных лиц о соответствии промежуточных стадий производства установленным требованиям.</p>	<p>Заключение, выдаваемое другими уполномоченными лицами, о соответствии промежуточных стадий производства установленным требованиям оформлено документально и четко определяет предмет подтверждения соответствия?</p> <p>Порядок подтверждения оформлен ли документально?</p>			
	<p>(Приложение 16) 13. Такое заключение, выдаваемое другими уполномоченными лицами, должно быть оформлено документально и должно четко определять предмет подтверждения соответствия. Порядок подтверждения должен быть оформлен документально.</p> <p>(Приложение 16) 14. (4.4) Порядок подтверждения, указанный в пункте 13 настоящего Приложения, должен соблюдаться во всех случаях, когда уполномоченное лицо опирается на заключение другого уполномоченного лица. Такой документ должен соответствовать положениям, предусмотренным пунктами 237–255 настоящих Правил.</p>	<p>Порядок подтверждения оформлен ли документально?</p> <p>Например, в виде стандартной операционной процедуры производителя или договора между различными производителями (даже если они входят в одну и ту же группу компаний)?</p>			

Продолжение таблицы

	<p>Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, должно гарантировать выполнение мероприятий, определенных в указанном документе. Форма документа, в котором изложен порядок подтверждения, должна соответствовать взаимоотношениям сторон. Например, такой документ может представлять собой стандартную операционную процедуру производителя или договор между различными производителями, даже если они входят в одну и ту же группу компаний.</p>			
	<p>(Приложение 16) 15. (4.5) Указанный договор между производителями включает в себя обязательство со стороны поставщика нерасфасованного или промежуточного продукта ставить в известность получателя(ей) продукции обо всех отклонениях, результатах, выходящих за рамки спецификаций, несоответствиях требованиям настоящих Правил, расследованиях, претензиях или других событиях, которые должно принимать во внимание уполномоченное лицо, ответственное за подтверждение соответствия серии готовой продукции всем установленным требованиям.</p>	<p>Указанный договор между производителями включает в себя обязательство со стороны поставщика нерасфасованного или промежуточного продукта ставить в известность получателя(ей) продукции обо всех отклонениях, результатах, выходящих за рамки спецификаций, несоответствиях требованиям настоящих Правил, расследованиях, претензиях или других событиях, которые должно принимать во внимание уполномоченное лицо, ответственное за подтверждение соответствия серии готовой продукции всем установленным требованиям?</p>		
	<p>(Приложение 16) 16. (4.6) Если для документального оформления подтверждения соответствия и выдачи разрешения на выпуск серии продукции используют компьютеризи-</p>	<p>Если для документального оформления подтверждения соответствия и выдачи разрешения на выпуск серии</p>		

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>рованную систему, необходимо обратить особое внимание на выполнение требований, предусмотренных Приложением 11 (компьютеризированные системы) к настоящим Правилам.</p>	<p>продукции используют компьютеризированную систему, выполняются ли требования Правил, указанные в Приложении 11 (компьютеризированные системы)?</p>			
	<p>(Приложение 16) 18. (4.8) Вне зависимости от конкретных мероприятий по подтверждению соответствия и выпуску серий должна существовать процедура быстрого выявления и отзыва всей продукции, которая может представлять опасность для потребителей.</p>	<p>Существует ли процедура быстрого выявления и отзыва всей продукции, которая может представлять опасность для потребителей?</p>			
<p><b>V. Проведение испытаний и выпуск серии продукции, произведенной в Российской Федерации (5)</b></p>					
	<p>(Приложение 16) 19. (5.1) В случае, если производство расположено на одной лицензированной производственной площадке: Если все стадии производства и контроля осуществляются на одной производственной площадке, выполнение отдельных проверок и контрольных операций может быть передано другим лицам. Уполномоченное лицо этой производственной площадки, подтверждающее соответствие серии готовой продукции, обычно несет персональную ответственность за достоверность результатов проверки в рамках установленной системы качества. Однако уполномоченное лицо может принимать во внимание также заключения о соответствии установленным требованиям промежуточных стадий, выдан-</p>	<p>Уполномоченное лицо производства, расположенной на одной лицензированной производственной площадке, несет персональную ответственность за достоверность результатов проверки в рамках установленной системы качества?</p>			



Продолжение таблицы

	<p>ные другими уполномоченными лицами на этой площадке, которые несут ответственность за эти стадии.</p>				
	<p>(Приложение 16) 20. (5.2) В случае, если различные стадии производства выполняются на разных производственных площадках одного производителя: Если различные стадии производства серии продукции осуществляются на разных производственных площадках в пределах одной организации (независимо от того, распространяется ли на них одна и та же лицензия на производство ЛС или нет), то уполномоченное лицо должно отвечать за каждую стадию производства. Подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям должно выполняться уполномоченным лицом производителя, которое либо несет персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения о предшествующих стадиях, сделанные уполномоченными лицами, ответственными за эти стадии.</p>	<p>Если различные стадии производства серии продукции осуществляются на разных производственных площадках в пределах одной организации (независимо от того, распространяется ли на них одна и та же лицензия на производство ЛС или нет), то уполномоченное лицо отвечает за каждую стадию производства?  При подтверждении соответствия серии готовой продукции установленным требованиям уполномоченное лицо производителя несет персональную ответственность за все стадии производства либо принимает во внимание заключения о предшествующих стадиях, сделанные уполномоченными лицами, ответственными за эти стадии?</p>			
	<p>(Приложение 16) 21. (5.3) В случае, если некоторые промежуточные стадии производства осуществляются по договору другой организацией: Одна или более промежуточных стадий производства и контроля качества могут выполняться в другой организации по договору в соответствии с положениями, предусмотренными</p>	<p>Одна или более промежуточных стадий производства и контроля качества могут выполняться в другой организации по договору в соответствии с положениями, предусмотренными пунктами 237–255 настоящих Правил.</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>пунктами 237–255 настоящих Правил. Уполномоченное лицо заказчика может принимать во внимание заключение уполномоченного лица исполнителя о соответствующей стадии, но оно несет ответственность за обеспечение того, что эта работа выполняется в соответствии с условиями договора. Подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям должно быть выполнено уполномоченным лицом производителя, ответственного за выпуск серии продукции.</p>	<p>Уполномоченное лицо заказчика несет ответственность за обеспечение того, что эта работа выполняется в соответствии с условиями договора?</p> <p>Подтверждение соответствия серии готовой продукции установленным требованиям выполнено уполномоченным лицом производителя, ответственного за выпуск серии продукции?</p>			
	<p>(Приложение 16) 22. (5.4) В случае, если из серии нерасфасованной продукции на разных производственных площадках производятся несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на рынок на основании одного регистрационного удостоверения:</p>				
	<p>а) (5.4.1) Уполномоченное лицо производителя, имеющего лицензию на производство ЛС, выпускающее серию нерасфасованной продукции, может подтверждать соответствие всех серий готовой продукции перед их выпуском. В этом случае уполномоченное лицо либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключения в отношении стадии фасовки и (или) упаковки, выданные уполномоченными лицами площадок, осуществляющих эти стадии;</p>	<p>Уполномоченное лицо производителя, имеющего лицензию на производство ЛС, выпускающее серию нерасфасованной продукции, подтверждает соответствие всех серий готовой продукции перед их выпуском?</p>			

Продолжение таблицы

	<p>б) (5.4.2) Допускается также подтверждение соответствия каждой серии готовой продукции до момента ее выпуска уполномоченным лицом производителя, который выполнил заключительную операцию фасовки и (или) упаковки. В этом случае уполномоченное лицо либо берет на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо принимает во внимание заключение о качестве серии, полученное от уполномоченного лица с места выпуска серии нерасфасованной продукции;</p>			
	<p>в) (5.4.3) Во всех случаях организации производства готовой продукции в разных местах на разных производственных площадках в рамках одного регистрационного удостоверения должно быть определено одно лицо (как правило, уполномоченное лицо производителя серии нерасфасованной продукции), которое несет полную ответственность за выпуск всех серий готовой продукции, полученных из одной серии нерасфасованной продукции. Это лицо должно знать о любых проблемах, связанных с качеством любой серии готовой продукции, и координировать осуществление всех необходимых мер, предпринимаемых в связи с наличием проблемы в отношении серии нерасфасованной продукции.</p>	<p>Во всех случаях организации производства готовой продукции в разных местах на разных производственных площадках в рамках одного регистрационного удостоверения определено ли одно лицо (как правило, уполномоченное лицо производителя серии нерасфасованной продукции), которое несет полную ответственность за выпуск всех серий готовой продукции, полученных из одной серии нерасфасованной продукции?</p> <p>Уполномоченное лицо производителя серии нерасфасованной продукции оповещается о проблемах, связанных с качеством любой серии готовой продукции с целью координации осуществления всех необходимых мер,</p>		

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		предпринимаемых в связи с наличием проблемы в отношении серии нерасфасованной продукции?			
	Несмотря на то, что номера серий нерасфасованной и готовой продукции необязательно должны совпадать, необходимо документально оформить связь между номерами этих серий, чтобы можно было обеспечить прослеживание при аудите.	Несмотря на то, что номера серий нерасфасованной и готовой продукции необязательно должны совпадать, оформлена ли документально связь между номерами этих серий, чтобы можно было обеспечить прослеживание при аудите?			
	(Приложение 16) 23. (5.5) В случае если из одной серии нерасфасованной продукции в разных местах на разных производственных площадках фасуются и (или) упаковываются несколько серий готовой продукции, которые выпускаются на основании разных регистрационных удостоверений (что имеет место, например, когда транснациональная компания владеет национальными регистрационными удостоверениями на лекарственный препарат в нескольких государствах или производитель воспроизведенных лекарственных препаратов приобретает нерасфасованный лекарственный препарат, фасует и (или) упаковывает его, и выпускает готовый лекарственный препарат по своему собственному регистрационному удостоверению):				
	а) (5.5.1) Уполномоченное лицо производителя готовой				

Продолжение таблицы

<p>продукции, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, может либо взять на себя персональную ответственность за все стадии производства, либо основываться на заключении, полученном от уполномоченного лица производителя нерасфасованной продукции;</p>				
<p>б) (5.5.2) Любая проблема, связанная с качеством любой серии готовой продукции, источником которой могла явиться исходная серия нерасфасованной продукции, должна быть сообщена уполномоченному лицу, ответственному за подтверждение качества этой серии нерасфасованной продукции. После этого указанное уполномоченное лицо должно предпринять все необходимые действия в отношении всех серий готовой продукции, произведенных из данной серии нерасфасованной продукции. Порядок действий в этом случае должен быть установлен в соглашении.</p>				
<p>(Приложение 16) 24. (5.6) В случае если серию готовой продукции закупает и реализует производитель, имеющий лицензию на производство ЛС в соответствии с собственным регистрационным удостоверением (что имеет место, например, когда производитель, поставляющий воспроизведенный лекарственный препарат, является лицом, на имя которого выдано регистрационное удостоверение на лекарственный препарат, производимый другим производителем), и первый производитель закупает готовую продукцию, соответствие которой еще не было подтверждено ее производителем, и выпускает</p>				

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	ее на основании собственной лицензии на производство ЛС и собственного регистрационного удостоверения:				
	Уполномоченное лицо производителя, закупающего продукцию и не имеющего документальных результатов подтверждения ее соответствия, должно само подтвердить соответствие установленным требованиям этой серии готовой продукции перед ее выпуском. При этом уполномоченное лицо закупающего производителя принимает на себя ответственность за все стадии производства или основывается на заключении о качестве серии продукции уполномоченного лица производителя-поставщика.				
	(Приложение 16) 25. (5.7) В случае, если лаборатория контроля качества лекарственных препаратов и производитель являются разными организациями:				
	– Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, может принять на себя ответственность за лабораторные испытания, проведенные подобной лабораторией, или учитывать подтверждение в отношении испытаний, выданное другим уполномоченным лицом. При отсутствии такого подтверждения уполномоченное лицо должно знать работу данной лаборатории и методики, применяемые в ней, для подтверждения соответствия качества данной готовой продукции.	– Уполномоченное лицо, подтверждающее соответствие серии готовой продукции установленным требованиям, принимает ли на себя ответственность за лабораторные испытания, проведенные подобной лабораторией, или учитывает подтверждение в отношении испытаний, выданное другим уполномоченным лицом?			

Продолжение таблицы

		При отсутствии такого подтверждения уполномоченное лицо знает ли работу данной лаборатории и методики, применяемые в ней, для подтверждения соответствия качества данной готовой продукции?			
	30. (2.5) Основные обязанности руководителя производства: а) (i) обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения необходимого качества;	Выполняются ли обязанности руководителя производства (РП) на предприятии: РП обеспечивает 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;	РП утверждает инструкции, касающиеся производственных операций? РП обеспечивает точное выполнение инструкций по производственным операциям? РП обеспечивает 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; д) (v) обеспечивать проведение соответствующей валидации;	РП контролирует работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования?			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		РП обеспечивает проведение соответствующей валидации?			
	е) (vi) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.	РП обеспечивает проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения?			
	31. (2.6) Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества: а) (i) одобрять или отклонять исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;	Выполняются ли обязанности руководителя подразделения контроля качества (РКК): РКК одобряет или отклоняет исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию?			
	б) (ii) оценивать досье на серию;	РКК оценивает досье на серию?			
	в) (iii) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;	РКК 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 (испытания по контракту);	РКК утверждает спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие процедуры по контролю качества? РКК утверждает и проводит мониторинг исполнителей по договорам, указанным в пунктах 237-255 настоящих Правил (испытания по контракту)?			



Продолжение таблицы

	<p>е) (vi) контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;</p>	<p>РКК контролирует работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования?</p>			
	<p>ж) (vii) обеспечивать проведение соответствующей валидации;</p>	<p>РКК обеспечивает проведение соответствующей валидации?</p>			
	<p>з) (viii) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.</p>	<p>РКК обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения?</p>			
	<p>32. (2.7) Руководители производства и подразделения контроля качества имеют общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству, которые включают в себя, в частности, следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– утверждение процедур и других документов, включая внесение изменений в них;</li> <li>– мониторинг и контроль производственной среды;</li> <li>– контроль производственной гигиены;</li> <li>– валидацию процессов;</li> <li>– обучение персонала;</li> <li>– утверждение и мониторинг поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов;</li> <li>– утверждение и мониторинг исполнителей по договорам, указанным в пунктах 237–255 настоящих Правил (контрактный производитель);</li> <li>– определение и мониторинг условий хранения исходного сырья и продукции;</li> <li>– хранение записей;</li> <li>– мониторинг соответствия требованиям настоящих Правил;</li> <li>– проверку, исследование и взятие проб в целях мониторинга факторов, способных влиять на качество продукции.</li> </ul>	<p>Руководители производства и подразделения контроля качества имеют общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– утверждение процедур и др. документов, включая внесение изменений в них?</li> <li>– составление программы мониторинга и контроля производственной среды?</li> <li>– составление плана контроля производственной гигиены?</li> <li>– составление программ по валидации процессов?</li> <li>– составление программы обучения персонала?</li> <li>– согласование утверждения и проведение мониторинга поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов?</li> </ul>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– утверждение и мониторинг исполнителей по договорам, указанным в пунктах 237–255 настоящих Правил (контрактный производитель)?</li> <li>– определение и мониторинг условий хранения исходного сырья и продукции;</li> <li>– хранение записей?</li> <li>– мониторинг соответствия требованиям настоящих Правил?</li> <li>– проверку, исследование и взятие проб в целях мониторинга факторов, способных влиять на качество продукции?</li> </ul>			
<b>Обучение</b>					
	<p>33. (2.8) Производитель должен обеспечить обучение персонала, должностные обязанности которого предполагают пребывание в производственных зонах или контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал, а также работников, проводящих уборку), а также другого персонала, деятельность которого может оказать влияние на качество продукции.</p>	<p>Обеспечивает ли производитель обучение персонала, должностные обязанности которого предполагают пребывание:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– в производственных зонах?</li> <li>– контрольных лабораториях?</li> </ul> <p>Весь ли персонал проходит обучение?</p> <p>Оформлено ли проведенное обучение документально?</p> <p>Включает ли в себя программа основного обучения сотрудника теоретическую часть?</p>			

Продолжение таблицы

		Включает ли в себя программа основного обучения сотрудника практическую часть?			
	<p>34. (2.9) Кроме основного обучения, включающего теорию и практику применения настоящих Правил, вновь принятые на работу работники должны пройти первичное обучение в соответствии с закрепленными за ними обязанностями. Производитель должен также проводить последующее непрерывное обучение персонала, периодически оценивая его практическую эффективность. Обучение персонала должно проводиться по учебным программам, утвержденным соответственно руководителем производства либо руководителем подразделения контроля качества. Производитель обязан хранить документацию о проведении обучения.</p>	<p>Организовано ли на предприятии первичное обучение вновь принятых на работу сотрудников в соответствии с закрепленными за ними обязанностями?</p> <p>Разработана ли система непрерывного обучения сотрудников на предприятии?</p> <p>Разработаны ли учебные программы для персонала?</p> <p>Утверждены ли учебные программы руководителем организации (РП, РКК)?</p> <p>Составляется ли программа обучения сотрудников?</p> <p>Оценивается ли результативность проведенного обучения?</p> <p>Хранятся ли записи о проведении обучения?</p>			
	<p>35. (2.10) Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах работы с высокоактивными, токсичными, инфицирующими или сенсibiliзирующими веществами, должен пройти специальное обучение.</p>	<p>Организовано ли специальное обучение для персонала, работающего в зонах, где контаминация представляет опасность:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– в чистых зонах?</li> <li>– в зонах работы с высокоактивными, токсичными, инфицирующими или сен-</li> </ul>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		<p>сублимирующими веществами?</p> <p>– с сильнодействующими и ядовитыми веществами?</p> <p>– радиоактивными веществами?</p>			
	<p>36. (2.11) Посетители или не прошедшие обучение работники не должны допускаться в производственные зоны и зоны контроля качества. При необходимости посещения данных зон указанные лица должны предварительно пройти инструктаж, в частности, по правилам личной гигиены и использованию защитной одежды. За этими лицами должно осуществляться тщательное наблюдение.</p>	<p>Проводится ли инструктаж посетителей и не прошедших обучение работников перед допуском в производственную зону?</p> <p>Проводится ли инструктаж посетителей и не прошедших обучение работников перед допуском в зону контроля качества?</p> <p>Ведется ли «Журнал посещений» (или иной документ) с указанием Ф. И. О. посетителя и инструктора?</p> <p>Ставит ли свою роспись посетитель в журнале (или ином документе) в качестве подтверждения того, что инструктаж понятен и он обязуется его выполнять?</p> <p>Ведется ли за посетителями тщательное наблюдение во время посещения производственной зоны и/или зоны контроля качества?</p>			

Продолжение таблицы

	<p>37. (2.12) При обучении должны подробно разъясняться и обсуждаться как принципы обеспечения качества, так и все меры, улучшающие их понимание и осуществление.</p>	<p>Обучение персонала проводится квалифицированными сотрудниками, которые при обучении подробно разъясняют и обсуждают как принципы обеспечения качества, так и все меры, улучшающие их понимание и осуществление?</p>			
<b>Гигиена персонала</b>					
	<p>38. (2.13) Производитель должен разработать и внедрить комплекс мероприятий по производственной гигиене с учетом особенностей конкретного производства. Указанный комплекс мероприятий должен содержать процедуры, касающиеся соблюдения требований к состоянию здоровья, санитарных правил и требований к одежде персонала. Каждый работник, должностные обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и зонах контроля качества, должен понимать и строго соблюдать эти процедуры. Руководящий персонал несет ответственность за выполнение персоналом правил личной гигиены и организацию необходимого обучения.</p>	<p>На предприятии разработан комплекс мероприятий по производственной гигиене с учетом особенностей производства?</p> <p>Комплекс мероприятий утвержден руководящим персоналом?</p> <p>Содержит ли комплекс мероприятий процедуры по соблюдению требований к состоянию здоровья, санитарных правил и требований к одежде персонала?</p> <p>Персонал, должностные обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и зонах контроля качества, ознакомлен с этими процедурами?</p> <p>Руководящий персонал несет ответственность за выполнение персоналом правил личной гигиены и организацию необходимого обучения?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>39. (2.14) Лица, принимаемые на работу, должны пройти медицинский осмотр. Производитель обязан утвердить инструкции, обеспечивающие его осведомленность о состоянии здоровья персонала, которое может повлиять на качество продукции. После первичного медицинского осмотра должны проводиться регулярные последующие медицинские осмотры персонала.</p>	<p>Лица, принимаемые на работу, проходят медицинский осмотр?</p> <p>Производитель утверждает инструкции, обеспечивающие его осведомленность о состоянии здоровья персонала, которое может повлиять на качество продукции?</p> <p>После первичного медицинского осмотра проводятся регулярные последующие медицинские осмотры персонала?</p>			
	<p>40. (2.15) Производитель должен предпринять меры, обеспечивающие недопущение лиц с инфекционными заболеваниями или открытыми повреждениями на открытых участках тела к производству ЛС.</p>	<p>Производитель предпринимает меры, обеспечивающие недопущение лиц с инфекционными заболеваниями или открытыми повреждениями на открытых участках тела к производству ЛС?</p>			
	<p>41. (2.16) Лица, входящие в производственные зоны, должны носить защитную одежду, соответствующую выполняемым в этих зонах операциям</p>	<p>Лица, входящие в производственные зоны, носят защитную одежду, соответствующую выполняемым в этих зонах операциям?</p>			
	<p>42. (2.17) В производственных зонах и зонах хранения запрещаются прием пищи, питье, жевание или курение, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных</p>	<p>Запрещены в производственных зонах и зонах хранения прием пищи, питье, жевание или курение, а также</p>			

Окончание таблицы

	<p>изделий и личных ЛП. Не допускается любая деятельность, нарушающая установленные гигиенические требования в производственных и других помещениях, которая может оказать отрицательное влияние на качество продукции.</p>	<p>хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных ЛП?</p> <p>Разработаны ли производителем меры, предупреждающие нарушения установленных гигиенических требований в производственных и других помещениях, которые могут оказать отрицательное влияние на качество продукции?</p>			
	<p>43. (2.18) Необходимо избегать непосредственного контакта рук персонала с открытой продукцией, а также с любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.</p>	<p>Разработаны ли производителем меры, предупреждающие непосредственный контакт рук персонала с открытой продукцией, а также с любой частью оборудования, контактирующей с продукцией?</p>			
	<p>44. (2.19) Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук.</p>	<p>Проходит ли персонал инструктаж по правилам мытья рук?</p> <p>Оформлено ли это документально?</p>			
	<p>45. (2.20) Специальные требования к гигиене персонала, занятого на производстве особых групп продукции (например, стерильных лекарственных препаратов), отражены в Приложении 1 и Приложении 5 к настоящим Правилам.</p>				

Общие выводы по результатам проверки главы 2 "Персонал":

---



---



---

## Приложение 5. Список контрольных вопросов к главе 3 Правил GMP «Помещения и оборудование»

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ (ГЛАВА 3)</b>					
<b>Помещения. Общие требования</b>					
	<p>47. (3.1) При условии соблюдения всех мер по защите производства окружающая среда помещений должна представлять минимальный риск контаминации материалов или продукции.</p>	<p>Окружающая среда помещений представляет риск контаминации: – материалов? – продукции?</p>			
	<p>48. (3.2) Эксплуатация, проведение технического обслуживания и ремонта помещений не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны проводиться в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем.</p>	<p>Оказывает ли отрицательное влияние на качество продукции: – эксплуатация помещений? – проведение технического обслуживания помещений? – ремонт помещений?</p> <p>Имеются ли подробные утвержденные инструкции по уборке и дезинфекции помещений?</p>			
	<p>49. (3.3) Освещение, температура, влажность и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на лекарственные средства во время их производства и хранения, а также на надлежащее функционирование оборудования.</p>	<p>Соответствуют назначению помещения: – освещение? – температура? – влажность? – вентиляция?</p> <p>Не оказывают прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на ЛС и на надлежащее функционирование оборудования во</p>			



Продолжение таблицы

		<p>время их производства и хранения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– освещение?</li> <li>– температура?</li> <li>– влажность?</li> <li>– вентиляция?</li> </ul>			
	<p>50. (3.4) При проектировании и эксплуатации помещений должна быть обеспечена защита от проникновения в них насекомых или животных.</p>	<p>Обеспечена защита помещений от проникновения в них:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– насекомых?</li> <li>– животных?</li> </ul>			
	<p>51. (3.5) В помещения не допускаются лица, не имеющие права доступа в них. Производственные зоны, складские зоны и зоны контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.</p>	<p>Доступ в помещения регламентирован?</p> <p>Сквозной проход персонала (не работающего в зоне) ограничен:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– в производственных зонах?</li> <li>– в складских зонах?</li> <li>– в зонах контроля качества?</li> </ul>			
<b>Производственная зона</b>					
	<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. В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, определенных гормонов, цитотоксинов, высокоактивных ЛС и продукции, не являющейся ЛС. В исключительных случаях производство таких ЛС допу-</p>	<p>Имеются ли специально предназначенные и обособленные помещения, оборудование и средства обслуживания (для некоторых ЛС (сенсibiliзирующие вещества, биологические лекарственные препараты))?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>скается в одних помещениях при разделении циклов производства по времени с соблюдением специальных мер предосторожности и проведением необходимой валидации.</p>				
	<p>53. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства ЛС.</p>	<p>Имеется ли в помещениях, используемых для производства ЛС производство ядов технического назначения (пестициды, гербициды)?</p>			
	<p>54. (3.7) Планировочные решения помещений должны обеспечивать выполнение требований к уровню чистоты и, при наличии возможности, должны соответствовать логической последовательности производственных операций.</p>	<p>Планировочные решения помещений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– соответствуют логической последовательности производственных операций?</li> <li>– обеспечивают выполнение требований к уровню чистоты?</li> </ul>			
	<p>55. (3.8) Планировочные решения производственных зон и внутрипроизводственных зон хранения должны обеспечивать последовательное и логичное размещение оборудования и материалов, сводящее к минимуму риск перепутывания различных ЛС или их компонентов, обеспечивающее отсутствие перекрестной контаминации и сводящее к минимуму риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле.</p>	<p>Планировочные решения производственных зон и внутрипроизводственных зон хранения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– обеспечивают последовательное и логичное размещение оборудования и материалов?</li> <li>– сводят к минимуму риск перепутывания различных ЛС или их компонентов?</li> <li>– обеспечивают отсутствие перекрестной контаминации?</li> <li>– сводят к минимуму риск пропуска</li> </ul>			

Продолжение таблицы

		или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле?			
	56. (3.9) В помещениях, в которых исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию производственной среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках, не должны выделять частиц, а также должны легко и эффективно очищаться и при необходимости дезинфицироваться.	В помещениях, в которых исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию производственной среды: – внутренние поверхности (стены, полы и потолки) гладкие, без щелей и трещин на стыках? – внутренние поверхности не выделяют частиц? – внутренние поверхности легко и эффективно очищаются, а при необходимости дезинфицируются?			
	57. (3.10) Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих их очистку. При наличии возможности доступ к ним для обслуживания должен быть извне производственных зон.	Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания спроектированы и расположены без углублений, затрудняющих их очистку?  Имеется доступ к ним для обслуживания извне производственных зон?			
	58. (3.11) Точки подключения к канализационным стокам должны быть соответствующих размеров и оборудованы устройствами для предотвращения обратного потока. При наличии возможности следует избегать открытых сливных желобов. Но если существует не-	Точки подключения к канализационным стокам соответствуют необходимым размерам и оборудованы устройствами для предотвращения обратного потока?			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>обходимость их использования, они должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.</p>	<p>Присутствуют ли открытые сливы желобов?</p> <p>При наличии открытых сливов они:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– неглубокие?</li> <li>– легко очищаются и дезинфицируются?</li> </ul>			
	<p>59. (3.12) В производственных зонах должна использоваться эффективная система вентиляции, имеющая средства для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию) в зависимости от выпускаемой продукции, выполняемых операций и окружающей среды.</p>	<p>В производственных зонах используется:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– эффективная система вентиляции?</li> <li>– средства для контроля параметров воздуха (температура, влажность)?</li> </ul>			
	<p>60. (3.13) Взвешивание исходного сырья, как правило, осуществляется в отдельном, предназначенном для этого помещении.</p>	<p>Взвешивание исходного сырья, осуществляется в отдельном, предназначенном для этого помещений?</p>			
	<p>61. (3.14) В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания, производственных операций, упаковки сухой продукции), должны быть приняты специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.</p>	<p>В случаях, когда происходит образование пыли, приняты специальные меры предосторожности?</p>			
	<p>62. (3.15) Помещения для упаковки ЛС должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания</p>	<p>Помещения для упаковки ЛС спроектированы и расположены так, чтобы избежать перепуты-</p>			

Продолжение таблицы

	или перекрестной контаминации.	вания или перекрестной контаминации?			
	63. (3.16) Производственные зоны должны быть хорошо освещены, особенно в местах, где проводится постоянный визуальный контроль.	Производственные зоны хорошо освещены?			
	64. (3.17) Контроль в процессе производства можно проводить в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса.	В процессе производства проводится контроль в производственной зоне?  Это не создает риска для технологического процесса?			
<b>Складские зоны</b>					
	<p>(3.18) Складские зоны должны иметь вместимость, достаточную для упорядоченного хранения различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.</p> <p>(3.22) Отбор проб исходного сырья и первичных упаковочных материалов, как правило, следует выполнять в отдельной зоне. Отбор проб, осуществляемый в зоне хранения, должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.</p> <p>(3.23) Для хранения забракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, упаковочных материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.</p> <p>(3.24) Высокоактивные вещества и ЛС, в отношении которых нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные ус-</p>	<p>Отделены ли друг от друга склады (зоны):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– исходного сырья?</li> <li>– упаковочных материалов?</li> <li>– промежуточной продукции?</li> <li>– нерасфасованной продукции?</li> <li>– готовой продукции?</li> <li>– продукции, находящейся в карантине?</li> <li>– продукции, разрешенной для выпуска?</li> <li>– отклоненной продукции?</li> <li>– возвращенной или отозванной продукции?</li> </ul>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>ловия хранения, должны храниться в безопасных и защищенных зонах</p> <p>(10.11) Производитель должен выделить отдельные зоны для временного хранения находящихся в карантине, отклоненных, возвращенных или отозванных материалов до принятия решения об их использовании, если не имеется другой системы для предотвращения непреднамеренного или несанкционированного использования указанных материалов.</p>				
	<p>(3.20) В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита исходного сырья, упаковочных материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы тару с поступающими исходным сырьем и упаковочными материалами можно было очищать перед складированием</p>	<p>Обеспечена ли защита сырья в зонах приемки и отгрузки от воздействия погодных условий?</p>			
	<p>(7.20) При получении и перед приемкой каждое тарное место с исходным сырьем или группа тарных мест обследуются визуально на правильность маркировки (включая соответствие названий, используемых поставщиком и заказчиком, если они отличаются) и наличие повреждений контейнера, поврежденных пломб, свидетельств постороннего вмешательства или контаминации. Исходное сырье должно содержаться в карантине до отбора проб, проверки или проведения испытаний и до получения разрешения на его использование.</p>	<p>Содержатся ли под карантинном, анализируемые сырье и действующие вещества?</p>			

Продолжение таблицы

	<p>(10.11) Производитель должен выделить отдельные зоны для временного хранения находящихся в карантине, отклоненных, возвращенных или отозванных материалов до принятия решения об их использовании, если не имеется другой системы для предотвращения непреднамеренного или несанкционированного использования указанных материалов.</p>	<p>Изолированно ли хранятся забракованные материалы?</p>			
	<p>(3.18) Складские зоны должны иметь вместимость, достаточную для упорядоченного хранения различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.</p> <p>322. (4.13) Перемещение материалов и передвижение персонала в здании и помещениях должны быть предусмотрены таким образом, чтобы предотвратить перепутывание и контаминацию.</p> <p>417. (7.41) Исходное сырье, хранящееся в фибровых барабанах, мешках или ящиках не должно размещаться на полу. Указанное сырье необходимо располагать таким образом, чтобы обеспечить возможность при необходимости провести очистку и осмотр.</p>	<p>Соответствуют ли размеры помещений количеству хранящихся в них материалов?</p> <p>Существует ли материалы, хранящиеся на полу?</p>			
	<p>(3.3) Освещение, температура, влажность и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на лекарственные средства во время их производства и хранения, а также на надлежащее функционирование оборудования.</p>	<p>Достаточно ли хорошо складские помещения*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– освещены;</li> <li>– вентилируются?</li> </ul> <p>* Снять с климатического указателя данные на момент проведения аудита</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>(3.19) При проектировании и оснащении складских зон необходимо предусматривать надлежащие условия хранения. Складские зоны должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то необходимо обеспечивать и проверять такие условия, а также осуществлять их мониторинг.</p>	<p>Осуществляется ли регулирование в складских помещениях*:                      – влажности;                      – температуры?</p> <p>* Снять с климатического указателя данные на момент проведения аудита</p>			
	<p>(10.10) Производитель должен предусмотреть помещения и технические средства, необходимые для хранения всех материалов в соответствии с установленными условиями (например, контролируемые температура и влажность, когда это необходимо). Необходимо вести записи параметров этих условий, если они являются критическими для сохранения свойств материалов.</p> <p>87. (3.40) Точность и рабочий диапазон весов и других средств измерений должны соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.</p> <p>(3.41) Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов должны проводиться с определенной периодичностью соответствующими методами. Результаты калибровки и поверки должны быть документально оформлены и подлежат хранению.</p>	<p>Если да, имеются ли приборы, измеряющие                      – влажность;                      – температуру?</p> <p>Если да, ведется ли поверка и калибровка приборов?</p>			
	<p>(10.10) Производитель должен предусмотреть помещения и технические средства, не-</p>	<p>Ведутся ли записи данных                      – в журналах?</p>			



Продолжение таблицы

<p>обходимые для хранения всех материалов в соответствии с установленными условиями (например, контролируемые температура и влажность, когда это необходимо). Необходимо вести записи параметров этих условий, если они являются критическими для сохранения свойств материалов.</p> <p>(3.41) Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов должны проводиться с определенной периодичностью соответствующими методами. Результаты калибровки и поверки должны быть документально оформлены и подлежат хранению.</p> <p>361. (5.32) Записи проведения калибровок должны сохраняться.</p>	<p>– утверждены ли журналы?</p> <p>Имеются ли записи о калибровке и поверке приборов?</p>			
<p>(3.2) Эксплуатация, проведение технического обслуживания и ремонта помещений не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны проводиться в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем.</p> <p>(4.70) Здания, используемые при производстве промежуточной продукции и ФС, необходимо надлежащим образом обслуживать, ремонтировать и содержать в чистоте.</p>	<p>Существует ли программа для осуществления общего содержания складских помещений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– программа эксплуатации;</li> <li>– программа ремонта;</li> <li>– графики?</li> </ul>			
<p>(3.2) Эксплуатация, проведение технического обслуживания и ремонта помещений не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны проводиться в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем.</p>	<p>Оказывается ли негативное влияние на продукцию при:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– техническом эксплуатации;</li> <li>– ремонте помещений?</li> </ul> <p>Каким образом?</p>			
<p>(3.1) При условии соблюдения всех мер по защите произ-</p>	<p>Осуществляются ли меры, препятству-</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>водства окружающая среда помещений должна представлять минимальный риск контаминации материалов или продукции.</p> <p>(3.4) При проектировании и эксплуатации помещений должна быть обеспечена защита от проникновения в них насекомых или животных.</p>	<p>ющие проникнове- нию в складские по- мещения животных, насекомых и птиц?</p>			
	<p>(3.4) При проектировании и эксплуатации помещений должна быть обеспечена защи- та от проникновения в них на- секомых или животных.</p>	<p>Есть ли какие-ни- будь признаки, сви- детельствующие о наличии грызунов, насекомых и птиц в помещениях?</p>			
	<p>(2.1) Производитель должен иметь достаточное количество персонала, имеющего необхо- димую квалификацию и опыт работы. Круг должностных обязанностей каждого работ- ника не должен быть слишком обширным, чтобы исключить возможность возникновения рисков для качества продукции.</p>	<p>Достаточно ли со- трудников для вы- полнения имеющего- ся объема работы?</p>			
	<p>(2.2) Производитель должен иметь четкую организацион- ную структуру. Должностные обязанности работников, зани- мающих ответственные долж- ности, должны быть изложены в должностных инструкциях. Указанные работники должны обладать полномочиями, не- обходимыми для выполнения возложенных на них функций. Их должностные обязанности могут быть переданы другим назначенным замещающим работникам, обладающим до- статочным уровнем квали- фикации. При определении должностных обязанностей персонала производитель не</p>	<p>Надлежащим ли образом осуществя- ется надзор за вы- полнением работ?</p>			

Продолжение таблицы

	<p>должен допускать случаев необоснованного дублирования обязанностей и функций работников, а также случаев, когда какие-либо обязанности, связанные с выполнением требований настоящих Правил, оказываются не закрепленными ни за одним из работников.</p>				
	<p>(2.8) Производитель должен обеспечить обучение персонала, должностные обязанности которого предполагают пребывание в производственных зонах или контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал, а также работников, проводящих уборку), а также другого персонала, деятельность которого может оказать влияние на качество продукции.</p>	<p>Проходит ли персонал склада подготовку по надлежущей производственной практике?</p> <p>Существует ли утвержденный документ, подтверждающий обучение?</p>			
	<p>(2.9) Кроме основного обучения, включающего теорию и практику применения настоящих Правил, вновь принятые на работу работники должны пройти первичное обучение в соответствии с закрепленными за ними обязанностями. Производитель должен также проводить последующее непрерывное обучение персонала, периодически оценивая его практическую эффективность. Обучение персонала должно проводиться по учебным программам, утвержденным соответственно руководителем производства либо руководителем подразделения контроля качества. Производитель обязан хранить документацию о проведении обучения.</p>	<p>Регулярно ли происходит тренинг (переподготовка) сотрудников склада?</p> <p>Как часто?</p> <p>Существует ли утвержденный документ, подтверждающий обучение?</p>			
	<p>(4.1) Производитель должен разработать все виды документов и обеспечить их соблюдение. Требования применяются в равной мере ко всем типам носителей информации. Комплексная система должна быть</p>	<p>Существуют ли письменные действующие инструкции и процедуры для работы на складе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– должностные инструкции;</li> </ul>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>понятной, надлежащим образом документально оформленной и валидированной, и в отношении нее должен быть установлен достаточный контроль. Некоторые документы (инструкции и (или) записи) могут быть смешанными по форме, то есть часть документа может существовать в электронном виде, а другая часть - на бумажном носителе. Взаимосвязи и меры по контролю в отношении оригиналов документов, учетных копий, обработки данных и записей должны быть четко изложены как для смешанных по форме, так и для однородных по форме систем документации. Учет копий осуществляется в порядке, определяемом производителем. Должны быть внедрены соответствующие контрольные мероприятия в отношении электронных документов, таких как шаблоны, формы и первичные документы. Должны проводиться соответствующие контрольные мероприятия для обеспечения целостности записей в течение срока хранения.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- положение о складском хозяйстве;</li> <li>- документы о приемке;</li> <li>- об отгрузке;</li> <li>- о хранение?</li> </ul>			
	<p>(4.22) На приемку каждой поставки каждого вида исходного сырья (в том числе нерасфасованной, промежуточной или готовой продукции), а также первичных, вторичных и печатных упаковочных материалов должны быть в наличии утвержденные производителем процедуры и подтверждающие записи.                      (4.23) Записи по приемке должны содержать:                      а) (а) наименование материала в накладной и на таре;</p>	<p>Существует ли система, регистрирующая входящие документы, включая следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- документы, произведенные складом или отделом закупок?</li> <li>- различные идентификационные номера для различных партий, получаемых от поставщиков материалов?</li> </ul>			

<p>б) (b) внутривзаводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте "а" настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);</p> <p>в) (с) дату приемки;</p> <p>г) (d) наименование поставщика и наименование производителя;</p> <p>д) (e) номер серии производителя;</p> <p>е) (f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;</p> <p>ж) (g) номер серии, присвоенный после приемки, где применимо;</p> <p>з) (h) любые существенные замечания.</p> <p>(6.30) Необходимо вести записи на исходное сырье, промежуточные продукты, упаковочные материалы, материалы для маркировки ФС, содержащие следующие данные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– наименование производителя, идентификацию и количество каждой поставки каждой серии исходного сырья, промежуточной продукции или упаковочных материалов и материалов для маркировки ФС;</li> <li>– наименование поставщика; контрольный номер (номера) поставщика (если известен) или другой идентификационный номер; номер, присвоенный при приемке, и дата приемки;</li> <li>– результаты всех проведенных испытаний или проверок и сделанные на их основании выводы;</li> <li>– записи, в которых отслеживается использование материалов;</li> <li>– документацию по оценке и проверке упаковочных материалов и материалов для маркировки АФС на соответствие установленным спецификациям;</li> <li>– окончательное решение относительно отклоненных исходного сырья, промежуточной</li> </ul>	<p>Записи по приемке должны содержать:</p> <p>а) наименование материала в накладной должно соответствовать наименованию материала на таре;</p> <p>б) внутривзаводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте «а» настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);</p> <p>в) дату приемки;</p> <p>г) наименование поставщика и наименование производителя;</p> <p>д) номер серии производителя;</p> <p>е) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;</p> <p>ж) номер серии, присвоенный после приемки, где применимо;</p> <p>з) любые существенные замечания</p>	
---	--	--

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	продукции или упаковочных материалов и материалов для маркировки ФС.				
	(7.24) Каждое тарное место или группу тарных мест с исходным сырьем (серией исходного сырья) необходимо идентифицировать с помощью характерного кода, номера серии или номера, присвоенного при приемке. Указанный номер должен использоваться при регистрации местонахождения каждой серии. Должна быть система идентификации статуса каждой серии.	Обеспечивает ли способ размещения материалов на складе их надлежащую целостность хранения и легкую опознаваемость?			
	<p>(5.13) Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или помещениям, должны быть четкими, однозначными, установленной производителем формы. Рекомендуются в дополнение к информации на этикетках для указания статуса использовать цветовую маркировку.</p> <p>(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 производителя и (или) номер серии, присвоенный при приемке;</li> <li>– где применимо, статус содержимого (например, «в карантине», «на испытании», «разрешено», «забраковано»);</li> <li>– срок годности или, где применимо, дату, после которой</li> </ul>	Существуют ли различные этикетки для материалов, содержащихся в карантине и проходящих тестирование к отпуску и забракованных, соответственно?			

Продолжение таблицы

	<p>требуется проведение повторного контроля.</p> <p>Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то указывать всю эту информацию на этикетке необязательно.</p>				
	<p>(5.13) Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или помещениям, должны быть четкими, однозначными, установленной производителем формы. Рекомендуется в дополнение к информации на этикетках для указания статуса использовать цветовую маркировку.</p>	<p>Разного ли цвета эти этикетки?</p>			
	<p>(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 производителя и (или) номер серии, присвоенный при приемке;</li> <li>– где применимо, статус содержимого (например, «в карантине», «на испытании», «разрешено», «забраковано»);</li> <li>– срок годности или, где применимо, дату, после которой требуется проведение повторного контроля.</li> </ul> <p>Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то указывать всю эту информацию на этикетке не обязательно.</p>	<p>Имеется ли на этикетках следующая информация:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– наименование продукции и при необходимости внутризаводской код;</li> <li>– номер серии производителя и (или) номер серии, присвоенный при приемке;</li> <li>– где применимо, статус содержимого (например, «в карантине», «на испытании», «разрешено», «забраковано»);</li> <li>– срок годности или, где применимо, дату, после которой требуется проведение повторного контроля.</li> </ul>			
	<p>14. Основные требования настоящих Правил:</p> <p>и) (ix) при реализации ЛС необходимо свести к минимуму все риски для их качества и учитывать правила оптовой торговли ЛС для медицинского применения*(8);</p>	<p>Осуществляется ли движение продукции на складе по определенному принципу (например, чем раньше материалы поступили на склад, тем раньше</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>322. (4.13) Перемещение материалов и передвижение персонала в здании и помещениях должны быть предусмотрены таким образом, чтобы предотвратить перепутывание и контаминацию.</p>	<p>они используются/отпускаются)?</p>			
	<p>(3.18) Складские зоны должны иметь вместимость, достаточную для упорядоченного хранения различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.</p> <p>(3.22) Отбор проб исходного сырья и первичных упаковочных материалов, как правило, следует выполнять в отдельной зоне. Отбор проб, осуществляемый в зоне хранения, должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.</p> <p>(3.23) Для хранения забракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, упаковочных материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.</p> <p>(3.24) Высокоактивные вещества и ЛС, в отношении которых нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные условия хранения, должны храниться в безопасных и защищенных зонах.</p> <p>(10.11) Производитель должен выделить отдельные зоны для временного хранения на-</p>	<p>Ограждены ли и запираются, где это необходимо, помещения?</p>			



Продолжение таблицы

	<p>ходящихся в карантине, отклоненных, возвращенных или отозванных материалов до принятия решения об их использовании, если не имеется другой системы для предотвращения непреднамеренного или несанкционированного использования указанных материалов.</p> <p>Постановление Правительства РФ № 1148 от 31.12.2009 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров»</p>				
	<p>(3.24) Высоко активные вещества и ЛС, в отношении которых нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные условия хранения, должны храниться в безопасных и защищенных зонах.</p>	<p>Существуют ли отдельные помещения для хранения: – растворителей?</p> <p>Легковоспламеняющихся материалов?</p>			
	<p>48. (3.2) Эксплуатация, проведение технического обслуживания и ремонта помещений не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны проводиться в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем.</p> <p>343. (4.71) Производитель должен разработать документы, определяющие ответственность за проведение санитарной обработки, в которых приведены графики проведения очистки, перечислены методы, оборудование и материалы, используемые при очистке зданий и помещений.</p>	<p>Проводится ли уборка помещений?</p> <p>С у щ е с т в у е т утвержденная методика уборки?</p> <p>Утверждены ли инструкции?</p> <p>С у щ е с т в у ю т утвержденные графики уборки?</p>			
	<p>84. (3.37) Инвентарь и средства для уборки и очистки не должны быть источниками контаминации.</p> <p>338. (4.42) Производитель должен разработать и ввести в действие меры, необходимые для предотвращения перекрестной контаминации со стороны</p>	<p>Существуют ли отдельные помещения для хранения хозяйственного инвентаря и дезинфицирующих средств?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>персонала, а также исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной продукции, оборудования и иных предметов, перемещающихся из одной выделенной зоны в другую.</p>				
	<p>87. (3.40) Точность и рабочий диапазон весов и других средств измерений должны соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.</p> <p>(3.41) Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов должны проводиться с определенной периодичностью соответствующими методами. Результаты калибровки и поверки должны быть документально оформлены и подлежат хранению.</p> <p>361. (5.32) Записи проведения калибровок должны сохраняться.</p>	<p>Проводится ли калибровка весов?</p> <p>Поверка весов?</p> <p>Оформлено ли это документально?</p>			
	<p>51. (3.5) В помещения не допускаются лица, не имеющие права доступа в них. Производственные зоны, складские зоны и зоны контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.</p>	<p>Установлен ли круг допущенных лиц?</p> <p>Утвержден ли документ?</p>			
	<p>89. (3.42) Стационарные трубопроводы должны иметь маркировку с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направления потока.</p> <p>90. (3.43) Трубопроводы для воды очищенной, воды для инъекций (дистиллированной, деионизированной) и при необходимости трубопроводы для</p>	<p>Маркированы ли трубопроводы?</p> <p>Проводится ли санитарная обработка?</p>			

Продолжение таблицы

	<p>другой воды должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с инструкциями, утвержденными производителем, в которых указаны пределы микробной контаминации и меры, принимаемые в случае их превышения.</p>				
<b>Склад «Печатная продукция»</b>					
	<p>72. (3.25) Должно быть обеспечено безопасное и надежное хранение печатных упаковочных материалов, так как они считаются критическими для обеспечения соответствия ЛС установленным требованиям.</p>	<p>Обеспечено ли безопасное хранение печатной продукции?</p>			
	<p>(6.13) На этикетке тары с отобранными образцами должны быть указаны ее содержимое, номер серии, дата отбора проб, а также обозначение упаковки, из которой эти пробы были отобраны.</p>	<p>Имеется ли о каждом отобранном образце следующая информация:          – содержимое;          – номер серии;          – дата отбора проб;          – обозначение упаковки;          – количество общее;          – количество пробы;          – Ф. И. О. отобравшего пробу;          – подпись?</p>			
	<p>(3.20) В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита исходного сырья, упаковочных материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы тару с поступающими исходным сырьем и упаковочными материалами можно было очищать перед складированием.</p>	<p>Обеспечена ли защита сырья в зонах приемки и отгрузки от воздействия погодных условий?</p>			
	<p>(7.20) При получении и перед приемкой каждое тарное место с исходным сырьем или группа тарных мест обследуются визуально на правильность марки-</p>	<p>Содержится ли в карантине, анализируемая печатная продукция?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>ровки (включая соответствие названий, используемых поставщиком и заказчиком, если они отличаются) и наличие повреждений контейнера, поврежденных пломб, свидетельств постороннего вмешательства или контаминации. Исходное сырье должно содержаться в карантине до отбора проб, проверки или проведения испытаний и до получения разрешения на его использование.</p>				
	<p>137. (5.2) Все действия, проводимые с исходными сырьем, упаковочными материалами и продукцией, такие как приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, выдача в производство, технологический процесс, упаковка и реализация, должны осуществляться согласно процедурам или инструкциям, утвержденным производителем, и оформляться документально.</p>	<p>Существует ли утвержденная процедура по хранению печатной продукции?</p>			
	<p>65. (3.18) Складские зоны должны иметь вместимость, достаточную для упорядоченного хранения различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.</p>	<p>Упорядоченно ли хранится печатная продукция?</p>			
	<p>70. (3.23) Для хранения забракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, упаковочных материалов или продукции должны быть</p>	<p>Изолированы ли зоны забракованной печатной продукции?</p>			

Продолжение таблицы

	<p>предусмотрены изолированные зоны.</p>				
	<p>125. (4.22) На приемку каждой поставки каждого вида исходного сырья (в том числе нерасфасованной, промежуточной или готовой продукции), а также первичных, вторичных и печатных упаковочных материалов должны быть в наличии утвержденные производителем процедуры и подтверждающие записи.</p> <p>126. (4.23) Записи по приемке должны содержать:</p> <p>а) (а) наименование материала в накладной и на таре;</p> <p>б) (b) внутризаводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте «а» настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);</p> <p>в) (с) дату приемки;</p> <p>г) (d) наименование поставщика и наименование производителя;</p> <p>д) (е) номер серии производителя;</p> <p>е) (f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;</p> <p>ж) (g) номер серии, присвоенный после приемки, где применимо;</p> <p>з) (h) любые существенные замечания.</p> <p>127. (4.24) Производитель должен утвердить процедуры по внутризаводской маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных и, если необходимо, других материалов.</p>	<p>Как осуществляется приемка?</p> <p>Существуют ли утвержденные процедуры и записи?</p> <p>Содержат ли записи о приемке:</p> <p>а) (а) наименование материала в накладной и на таре;</p> <p>б) (b) внутризаводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте «а» настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);</p> <p>в) (с) дату приемки;</p> <p>г) (d) наименование поставщика и наименование производителя;</p> <p>д) (е) номер серии производителя;</p> <p>е) (f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;</p> <p>ж) (g) номер серии, присвоенный после приемки, где применимо;</p> <p>з) (h) любые существенные замечания?</p>			
	<p>176. (5.41) Особое внимание необходимо уделять печатным материалам. Они должны храниться в безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы должны</p>	<p>Как и где хранятся разрезанные печатные материалы</p> <p>Как транспортируются?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	храниться и транспортироваться отдельно в закрытой таре, исключаяющей их перепутывание. Разрешение на использование упаковочных материалов должно выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной процедурой.	Ограничен ли круг лиц? Есть ли перечень?  Кем выдается разрешение на использование печатных материалов?			
	178. (5.43) Просроченные или непригодные к использованию печатные или первичные упаковочные материалы должны быть уничтожены с документальным оформлением.	Уничтожаются ли непригодные или бракованные печатные материалы?  Оформлено ли это документально?			
<b>Склад готовой продукции</b>					
	(3.20) В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита исходного сырья, упаковочных материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы тару с поступающими исходным сырьем и упаковочными материалами можно было очищать перед складированием.	Обеспечена ли защита сырья в зонах приемки и отгрузки от воздействия погодных условий?			
	65. (3.18) Складские зоны должны иметь вместимость, достаточную для упорядоченного хранения различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.	Упорядоченно ли хранится готовая продукция?			

Продолжение таблицы

	<p>196. (5.60) После выдачи разрешения на выпуск готовая продукция должна храниться как пригодная для реализации в условиях, установленных производителем.</p>	<p>Хранится ли продукция в условиях, установленных производителем?</p>			
	<p>137. (5.2) Все действия, проводимые с исходными сырьем, упаковочными материалами и продукцией, такие как приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, выдача в производство, технологический процесс, упаковка и реализация, должны осуществляться согласно процедурам или инструкциям, утвержденным производителем, и оформляться документально.</p>	<p>Утверждены ли процедуры и инструкции, и процедуры по хранению готовой продукции?</p>			
	<p>14. Основные требования настоящих Правил: и) (ix) при реализации ЛС необходимо свести к минимуму все риски для их качества и учитывать правила оптовой торговли ЛС для медицинского применения*(8). 322. (4.13) Перемещение материалов и передвижение персонала в здании и помещениях должны быть предусмотрены таким образом, чтобы предотвратить перепутывание и контаминацию.</p>	<p>Осуществляется ли движение продукции на складе по определенному принципу (например, чем раньше материалы поступили на склад, тем раньше они используются/отпускаются)?</p>			
	<p>16. Основные требования к контролю качества: д) (v) готовая продукция должна содержать фармацевтические субстанции, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, а также иметь требуемую чистоту, надлежащую упаковку и правильную маркировку. (5.58) До выдачи разрешения на выпуск готовая продукция должна содержаться в карантине в условиях, установленных производителем.</p>	<p>Хранится ли готовая продукция в хорошо упакованном виде и в зоне карантина?  Производятся ли записи о ней в складских карточках?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>130. (4.27) Производитель должен утвердить процедуры, устанавливающие порядок выпуска и забраковки сырья и продукции, в частности, выдачи уполномоченным(и) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции. Все записи должны быть доступны уполномоченному лицу. Должна быть внедрена система для обозначения специальных наблюдений и любых изменений в отношении критических данных.</p> <p>131. (4.28) Производитель должен вести и сохранять записи по реализации каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии в случае необходимости.</p>	<p>Установлен ли порядок выпуска продукции?</p> <p>Ведутся ли записи о каждой реализованной серии?</p> <p>Как и где хранятся эти записи?</p>			
<b>Склад промежуточного хранения</b>					
	<p>(3.20) В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита исходного сырья, упаковочных материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы тару с поступающими исходным сырьем и упаковочными материалами можно было очищать перед складированием.</p>	<p>Обеспечена ли защита сырья в зонах приемки и отгрузки от воздействия погодных условий?</p>			
	<p>137. (5.2) Все действия, проводимые с исходными сырьем, упаковочными материалами и продукцией, такие как приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, выдача в производство, технологический процесс, упаковка и реализация, должны осуществляться согласно процедурам или инструкциям, утвержденным про-</p>	<p>Существуют ли утвержденная процедуры:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– хранения;</li> <li>– приемки;</li> <li>– идентификации;</li> <li>– помещения в карантин;</li> <li>– отбора проб;</li> <li>– одобрения или отклонения?</li> </ul>			



Продолжение таблицы

	<p>изводителем, и оформляться документально.</p> <p>400. (7.10) Производитель должен утвердить документы, описывающие приемку, идентификацию, помещение в карантин, хранение, обращение, отбор проб, проведение испытаний, а также одобрение или отклонение исходного сырья.</p>				
	<p>417. (7.41) Исходное сырье, хранящееся в фибровых барабанах, мешках или ящиках, не должно размещаться на полу. Указанное сырье необходимо располагать таким образом, чтобы обеспечить возможность при необходимости провести очистку и осмотр.</p>	<p>Существуют ли материалы, хранящиеся на полу?</p>			
	<p>(3.24) Высокоактивные вещества и ЛС, в отношении которых нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные условия хранения, должны храниться в безопасных и защищенных зонах.</p>	<p>Отдельно ли хранятся ядовитые, психотропные и пр. подобные вещества?</p>			
	<p>(6.13) На этикетке тары с отобранными образцами должны быть указаны ее содержимое, номер серии, дата отбора проб, а также обозначение упаковки, из которой эти пробы были отобраны.</p>	<p>Имеется ли о каждом отобранном образце следующая информация:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– содержимое;</li> <li>– номер серии;</li> <li>– дата отбора проб;</li> <li>– обозначение упаковки;</li> <li>– количество общее;</li> <li>– количество пробы;</li> <li>– Ф. И. О. отобравшего пробу;</li> <li>– подпись?</li> </ul>			
	<p>65. (3.18) Складские зоны должны иметь вместимость, достаточную для упорядоченного хранения различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных</p>	<p>Упорядоченно ли хранится сырье и упаковочные материалы?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также продукции, находящейся в карантине, продукции, разрешенной для выпуска, отклоненной, возвращенной или отозванной.				
	70. (3.23) Для хранения забракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, упаковочных материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.	Изолированы ли зоны забракованных, отозванных или возвращенных сырья и упаковочных материалов?			
	<p>125. (4.22) На приемку каждой поставки каждого вида исходного сырья (в том числе нерасфасованной, промежуточной или готовой продукции), а также первичных, вторичных и печатных упаковочных материалов должны быть в наличии утвержденные производителем процедуры и подтверждающие записи.</p> <p>126. (4.23) Записи по приемке должны содержать:</p> <p>а) (а) наименование материала в накладной и на таре;</p> <p>б) (b) внутризаводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте «а» настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);</p> <p>в) (с) дату приемки;</p> <p>г) (d) наименование поставщика и наименование производителя;</p> <p>д) (e) номер серии производителя;</p> <p>е) (f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;</p> <p>ж) (g) номер серии, присво-</p>	<p>Как осуществляется приемка?</p> <p>Существуют ли утвержденные процедуры и записи?</p> <p>Содержат ли записи о приемке:</p> <p>а) (а) наименование материала в накладной и на таре;</p> <p>б) (b) внутризаводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте «а» настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);</p> <p>в) (с) дату приемки;</p> <p>г) (d) наименование поставщика и наименование производителя;</p> <p>д) (e) номер серии производителя;</p> <p>е) (f) общее количество полученных</p>			

Продолжение таблицы

	<p>енный после приемки, где применимо; з) (h) любые существенные замечания. 127. (4.24) Производитель должен утвердить процедуры по внутривародской маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных и, если необходимо, других материалов.</p>	<p>материалов и число единиц упаковок; ж) (g) номер серии, присвоенный после приемки, где применимо; з) (h) любые существенные замечания?</p>			
	<p>194. (5.58) До выдачи разрешения на выпуск готовая продукция должна содержаться в карантине в условиях, установленных производителем. 195. (5.59) До момента получения разрешения на выпуск должна быть проведена оценка качества готовой продукции и необходимой документации в порядке, установленном пунктами 202–236 настоящих Правил.</p>	<p>Хранится ли продукция в карантине?</p>			
	<p>68. (3.21) Если режим карантина обеспечивается хранением продукции в отдельных зонах, то эти зоны должны быть четко обозначены, а доступ в них разрешен только персоналу, имеющему соответствующие полномочия. Любая другая система, заменяющая физический карантин, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.</p>	<p>Установлен ли порядок доступа? Утвержден?</p>			
<b>Зоны контроля качества</b>					
	<p>73. (3.26) Лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и микробиологических ЛС и радиоизотопов, которые также должны быть отделены друг от друга.</p>	<p>Отделены ли лаборатории контроля качества от производственных зон? Отделена ли биологическая лаборатория от производственной зоны и других лабораторий и зон? (если такая предусмотрена) Отделена ли микробиологическая</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		<p>лаборатория от производственной зоны и других лабораторий и зон? (если такая предусмотрена)</p> <p>Отделена ли лаборатория радионуклидов от производственной зоны и других лабораторий и зон? (если такая предусмотрена)</p>			
	<p>74. (3.27) Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы они соответствовали требованиям к выполняемым в них работам. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестной контаминации, а также для хранения образцов и записей.</p>	<p>Соответствуют ли контрольные лаборатории требованиям к выполняемым в них работам?</p> <p>Достаточна ли площадь лаборатории для выполнения существующего объема работ?</p> <p>Обеспечивает ли площадь лаборатории исключение перепутывания и перекрестной контаминации?</p> <p>Достаточна ли площадь лаборатории для хранения образцов и записей?</p>			
	<p>75. (3.28) Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от вибрации, электромагнитных полей, влажности воздуха и других условий, должны быть предусмотрены отдельные комнаты.</p>	<p>Размещены ли в отдельных комнатах чувствительные приборы, нуждающиеся в защите от вибрации, электромагнитных полей, влажности воздуха и других условий?</p>			
	<p>76. (3.29) Если нормативными правовыми актами Российской</p>	<p>Соблюдены ли специальные тре-</p>			

Продолжение таблицы

	<p>Федерации установлены специальные требования к лабораториям, в которых проводятся работы со специфическими веществами, например, биологическими или радиоактивными материалами, такие требования должны соблюдаться.</p>	<p>бования в лаборатории, в которых проводятся работы со специфическими веществами и специальные требования установлены нормативными правовыми актами Российской Федерации?</p>			
<b>Вспомогательные зоны</b>					
	<p>78. (3.31) Помещения для переодевания, туалеты и душевые кабины должны иметь удобный доступ; их планировка и размеры должны соответствовать численности персонала. Не допускается, чтобы туалеты непосредственно сообщались с производственными или складскими зонами.</p>	<p>Удобный ли доступ имеют помещения для переодевания, туалеты и душевые кабины?</p> <p>Планировка и размеры помещений для переодевания, туалетов и душевых кабины соответствуют численности персонала?</p> <p>Туалеты непосредственно не общаются с производственными или складскими зонами?</p>			
	<p>79. (3.32) Мастерские при наличии возможности должны быть отделены от производственных зон. В случае если хранение запасных частей и инструментов осуществляется в производственной зоне, они должны содержаться в предусмотренных для этого комнатах или запирающихся ящиках.</p>	<p>Отделены ли мастерские от производственных зон?</p> <p>Если хранение запасных частей и инструментов осуществляется в производственной зоне, содержатся ли они в предусмотренных для этого комнатах или запирающихся ящиках?</p>			
	<p>80. (3.33) Виварии должны быть изолированы от других зон, иметь отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы воздухоподготовки.</p>	<p>Изолированы ли виварии от других зон?</p> <p>Имеют ли виварии отдельный вход (доступ к животным)?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		Имеется ли отдельная система воздухоподготовки для вивария?			
<b>ОБОРУДОВАНИЕ</b>					
	81. (3.34) Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания производственного оборудования должны соответствовать его назначению.	Соответствуют назначению: – конструкция? – монтаж? – порядок технического обслуживания производственного оборудования?			
	82. (3.35) Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции.	Оказывают ли отрицательное влияние на качество продукции работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования?			
	83. (3.36) Конструкция производственного оборудования должна быть такой, чтобы его можно было легко и тщательно очищать. Очистку необходимо проводить в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем. Оборудование должно содержаться только в чистом и сухом состоянии.	Имеется ли возможность легко и тщательно очищать производственное оборудование?  Имеются ли утвержденные производителем инструкции по очистке оборудования?  Оборудование содержится в чистом и сухом состоянии?			
	84. (3.37) Инвентарь и средства для уборки и очистки не должны быть источниками контаминации.	Являются ли инвентарь и средства для уборки источниками контаминации?			
	85. (3.38) Оборудование должно быть установлено	Оборудование установлено так,			

Продолжение таблицы

	<p>таким образом, чтобы не допускать возникновение какого-либо риска ошибок или контаминацию.</p>	<p>чтобы не допускать возникновение какого-либо риска ошибок или контаминацию?</p>			
	<p>86. (3.39) Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять опасность для продукции. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, не должны вступать с ней в химическую реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции.</p>	<p>Технологическое оборудование не влияет на качество продукции и не представляет опасность для продукции?</p> <p>Контактирующие с продукцией части технологического оборудования:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– не вступают в химическую реакцию с продукцией?</li> <li>– не выделяют вещества, оказывающие влияние на качество продукции?</li> <li>– не абсорбируют вещества, оказывающие влияние на качество продукции?</li> </ul>			
	<p>87. (3.40) Точность и рабочий диапазон весов и других средств измерений должны соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.</p>	<p>Точность и рабочий диапазон весов и других средств измерений соответствуют производственным и контрольным операциям?</p>			
	<p>88. (3.41) Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов должны проводиться с определенной периодичностью соответствующими методами. Результаты калибровки и поверки должны быть документально оформлены и подлежат хранению.</p>	<p>Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов проводятся с определенной периодичностью соответствующими методами?</p> <p>Результаты калибровки и поверки документально оформлены и подлежат хранению?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	89. (3.42) Стационарные трубопроводы должны иметь маркировку с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направления потока.	Стационарные трубопроводы имеют маркировку с указанием проходящих по ним веществ и направления потока?			
	90. (3.43) Трубопроводы для воды очищенной, воды для инъекций (дистиллированной, деионизированной) и при необходимости трубопроводы для другой воды должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с инструкциями, утвержденными производителем, в которых указаны пределы микробной контаминации и меры, принимаемые в случае их превышения.	<p>Трубопроводы (для воды очищенной, воды для инъекций и при необходимости трубопроводы для другой воды) подвергаются санитарной обработке в соответствии с утвержденными производителем инструкциями?</p> <p>В утвержденных инструкциях указаны пределы микробной контаминации?</p> <p>В утвержденных инструкциях указаны меры, принимаемые в случае превышения микробной контаминации?</p>			
	91. (3.44) Неисправное оборудование должно быть удалено из производственной зоны и зоны контроля качества или по крайней мере четко маркировано как неисправное.	Неисправное оборудование четко маркировано как неисправное?			

Общие выводы по результатам проверки главы 3 "Помещения и оборудование":

---



---



---



## Приложение 6. Список контрольных вопросов к главе 4 Правил GMP «Документация»

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>ДОКУМЕНТАЦИЯ (ГЛАВА 4)</b>					
	94. 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>Осуществляется ли контроль за:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– обеспечением точности;</li> <li>– целостностью;</li> <li>– доступностью;</li> <li>– однозначностью?</li> </ul> <p>Доступны ли регламентирующие документы в читаемой форме?</p>			
<b>Виды документации</b>					
	95. Основное досье производственной площадки представляет собой документ, в котором описана организация производства и контроля качества ЛС в соответствии с требованиями настоящих Правил.	Описывает ли основное досье предприятия (мастер-файл) организацию производства и контроля качества ЛС?			
	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.	Отражает ли досье на серию процесс производства каждой серии продукции?			
	97. Регламентирующая документация включает в себя следующие виды документов: спецификации - документы, содержащие подробные требования, которым должны соответствовать исходное сырье, упаковочные материалы	<p>Включает ли в себя регистрирующая документация следующие виды документов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– спецификации;</li> <li>– промышленный регламент;</li> </ul>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>и продукция, использующиеся или получаемые при производстве. Они являются основой для оценки качества ЛС;</p> <p>промышленный регламент, технологические инструкции, включая инструкции по упаковке, методики испытаний - документы, содержащие подробную информацию обо всем используемом исходном сырье, оборудовании и компьютеризированных системах (при их наличии), а также все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний. Где применимо, должны быть указаны все точки контроля в процессе производства, а также используемые процессно-аналитические технологии вместе с критериями приемлемости;</p> <p>процедуры (также могут называться инструкциями или стандартными операционными процедурами (далее – СОП)) – документы, содержащие указания по выполнению определенных операций;</p> <p>протоколы (планы) – документы, содержащие указания по проведению и регистрации отдельных операций (например, протокол валидации, основной план валидации);</p> <p>договоры – соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– технологические инструкции;</li> <li>– инструкции по упаковке;</li> <li>– методики испытаний;</li> <li>– процедуры (СОП);</li> <li>– протоколы (планы);</li> <li>– договоры?</li> </ul>			
	<p>97. Регламентирующая документация включает в себя следующие виды документов:</p> <p>спецификации – документы, содержащие подробные требования, которым должны соот-</p>	<p>Содержат ли спецификации подробные требования, которым должно соответствовать исходное сырье, упаковочные мате-</p>			

Продолжение таблицы

	<p>ветствовать исходное сырье, упаковочные материалы и продукция, использующиеся или получаемые при производстве. Они являются основой для оценки качества ЛС ...</p>	<p>риалы и продукция, и использующаяся или получаемая при производстве?</p>			
	<p>97. Регламентирующая документация включает в себя следующие виды документов: ... промышленный регламент, технологические инструкции, включая инструкции по упаковке, методики испытаний - документы, содержащие подробную информацию обо всем используемом исходном сырье, оборудовании и компьютеризированных системах (при их наличии), а также все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний. Где применимо, должны быть указаны все точки контроля в процессе производства, а также используемые процессно-аналитические технологии вместе с критериями приемлемости ...</p>	<p>Содержат ли промышленные регламенты*, технологические инструкции, инструкции по упаковке и методики испытаний подробную информацию обо всем используемом исходном сырье, оборудовании и компьютеризированных системах (при их наличии), а также все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний?</p> <p>*Где применимо, должны быть указаны все точки контроля в процессе производства, а также используемые процессно-аналитические технологии вместе с критериями приемлемости.</p>			
	<p>97. Регламентирующая документация включает в себя следующие виды документов: ... процедуры (также могут называться инструкциями или стандартными операционными процедурами (далее – СОП) – документы, содержащие указания по выполнению определенных операции</p>	<p>Содержат ли СОПы указания по выполнению определенных операций?</p>			
	<p>97. Регламентирующая документация включает в себя следующие виды документов: ...</p>	<p>Содержат ли протоколы (планы) указания по проведению и регистрации</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>протоколы (планы) – документы, содержащие указания по проведению и регистрации отдельных операций (например, протокол валидации, основной план валидации) ...</p>	<p>отдельных операций?</p>			
	<p>97. Регламентирующая документация включает в себя следующие виды документов: ... договоры – соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг).</p>	<p>Являются ли договоры заключенными соглашениями между заказчиком и исполнителем относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг)?</p>			
	<p>98. Регистрирующая документация (записи и (или) отчеты) включает в себя следующие виды документов: – записи – документы, фиксирующие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям, например, мероприятий, происшествий, расследований. В отношении серии записи должны содержать историю каждой серии продукции, включая ее реализацию. Записи содержат исходные данные, используемые для формирования других записей. В случае если записи ведутся в электронной форме, пользователи программного обеспечения, на которых возложена ответственность за ведение таких записей, должны определять, какие данные необходимо использовать в качестве исходных. В качестве исходных должны быть отражены, по крайней мере, все данные, на которых основываются решения по качеству;</p>	<p>Включает ли в себя регистрирующая документация следующие виды документов: – записи; – документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки и иные аналогичные документы); – отчеты?</p>			

Продолжение таблицы

<p>– документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки, и иные аналогичные документы) – документы, содержащие резюме результатов испытаний образцов продукции или исходного сырья и упаковочных материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации. В случае если при производстве серии используется процессно-аналитическая технология (РАТ), то оценка соответствия серии требованиям регистрационного досье может быть основана (целиком или частично) на анализе данных, параметров и результатов, полученных в реальном времени (резюме и отчеты об отклонениях);</p> <p>– отчеты – документы, сопровождающие выполнение конкретных заданий, проектов или исследований и отражающие результаты, выводы и рекомендации.</p>				
<p>98. Регистрирующая документация (записи и (или) отчеты) включает в себя следующие виды документов:</p> <p>Записи – документы, фиксирующие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям, например, мероприятий, происшествий, исследований. В отношении серии записи должны содержать историю каждой серии продукции, включая ее реализацию. Записи содержат исходные данные, используемые для формирования других записей. В случае если записи ведутся в электронной форме, пользователи программного обеспечения, на которых возложена ответственность за ведение таких записей, должны определять, какие данные необходимо использовать в качестве исходных. В качестве исходных должны быть отражены, по</p>	<p>Являются ли записи документами, фиксирующими выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям?</p> <p>Содержатся ли серии записей историю о каждой серии продукции, включая ее реализацию?</p> <p>Отражены ли в качестве исходных данных все данные, на которых основывается решение по качеству?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	крайней мере, все данные, на которых основываются решения по качеству...				
	<p>98. Регистрирующая документация (записи и (или) отчеты) включает в себя следующие виды документов:</p> <p>... документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки, и иные аналогичные документы) – документы, содержащие резюме результатов испытаний образцов продукции или исходного сырья и упаковочных материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации. В случае если при производстве серии используется процессно-аналитическая технология (PAT), то оценка соответствия серии требованиям регистрационного досье может быть основана (целиком или частично) на анализе данных, параметров и результатов, полученных в реальном времени (резюме и отчеты об отклонениях)</p>	<p>Содержат ли документы, подтверждающие качество, резюме результатов испытаний образцов продукции или исходного сырья и упаковочных материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации?</p> <p>Основывается ли оценка соответствия серии требованиям регистрационного досье, если используется процессно-аналитическая технология (PAT), на анализе данных, параметров и результатов, полученных в реальном времени (резюме и отчеты об отклонениях)?</p>			
	<p>98. Регистрирующая документация (записи и (или) отчеты) включает в себя следующие виды документов:</p> <p>... Отчеты – документы, сопровождающие выполнение конкретных заданий, проектов или исследований и отражающие результаты, выводы и рекомендации.</p>	<p>Являются ли отчеты документами, сопровождающими выполнение конкретных заданий, проектов или исследований и отражающими результаты, выводы и рекомендации?</p>			
<b>Подготовка и контроль документации</b>					
	99. (4.1) Производитель должен разработать все виды документов и обеспечить их	Разработаны ли все виды документов?			

Продолжение таблицы

<p>соблюдение. Требования применяются в равной мере ко всем типам носителей информации. Комплексная система должна быть понятной, надлежащим образом документально оформленной и валидированной, и в отношении нее должен быть установлен достаточный контроль. Некоторые документы (инструкции и (или) записи) могут быть смешанными по форме, то есть часть документа может существовать в электронном виде, а другая часть – на бумажном носителе. Взаимосвязи и меры по контролю в отношении оригиналов документов, учетных копий, обработки данных и записей должны быть четко изложены как для смешанных по форме, так и для однородных по форме систем документации. Учет копий осуществляется в порядке, определяемом производителем. Должны быть внедрены соответствующие контрольные мероприятия в отношении электронных документов, таких как шаблоны, формы и первичные документы. Должны проводиться соответствующие контрольные мероприятия для обеспечения целостности записей в течение срока хранения.</p>	<p>Установлен ли порядок учета копий документов?</p>			
<p>100. (4.2) Должен быть установлен порядок разработки, оформления, выдачи, изъятия документов и внесения в них изменений. Документы должны соответствовать требованиям регистрационного досье, а также документам, подаваемым для получения лицензии на производство ЛС. Воспроизведение оригинальных документов с целью получения учетных копий не должно приводить к возникновению каких-либо ошибок при копировании.</p>	<p>Установлен ли порядок: – разработки документов; – оформления документов; – выдачи документов; – изъятия документов?</p> <p>Соответствуют ли документы: – требованиям регистрационного досье; – лицензии на производство?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		Исключается ли возникновение ошибок при копировании оригинальных документов с целью получения учетных копий?			
	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>Кем подписываются и утверждаются регламентирующие документы?</p> <p>Есть ли дата?</p> <p>Однозначно ли содержание?</p> <p>Существует ли уникальная идентификация документов?</p> <p>Установлен ли срок действия?</p>			
	102. (4.4) Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки. Стиль изложения документов должен соответствовать их предполагаемому использованию.	<p>Имеют ли регламентирующие документы логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки?</p> <p>Соответствует ли стиль изложения документов их предполагаемому использованию?</p>			
	103. (4.5) Документы должны регулярно пересматриваться и актуализироваться, необходимо исключить использование устаревших версий.	<p>Пересматриваются и актуализируются ли документы?</p> <p>Исключено ли использование устаревших версий?</p>			



Продолжение таблицы

	<p>104. (4.6) Документы не рекомендуется оформлять в рукописном виде. Если в документе предусмотрено рукописное внесение данных, то для этого должно быть достаточно места.</p>	<p>Достаточно ли места для внесения рукописных данных (если используется оформление документов в рукописном виде)?</p>			
<b>Правила надлежащего документального оформления</b>					
	<p>105. (4.7) Внесение рукописных данных должно выполняться четко, разборчиво и таким образом, чтобы внесенные данные нельзя было удалить.</p>	<p>Вносятся ли рукописные данные четко, разборчиво и таким образом, чтобы внесенные данные нельзя было удалить?</p>			
	<p>106. (4.8) Записи следует вести при выполнении каждого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства ЛС.</p>	<p>Ведутся ли записи при выполнении каждого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства ЛС?</p>			
	<p>107. (4.9) Любое изменение, вносимое в документ, подписывается и датируется. Изменение должно давать возможность прочтения первоначальной информации. Где применимо, должна быть указана причина изменения.</p>	<p>Подписывается и датируется ли любое изменение, вносимое в документ?  Указана ли причина изменения?</p>			
<b>Хранение документов</b>					
	<p>108. (4.10) Необходимо четко определить, какие записи относятся к конкретному виду производственной деятельности и где они находятся. Необходимо предусмотреть меры контроля, которые обеспечивают целостность записей на протяжении всего срока их хранения. При необходимости эти меры должны быть валидированы.</p>	<p>Распределены ли записи по конкретным видам производственной деятельности?  Где они находятся?  Обеспечивается ли целостность записей в течение всего срока их хранения?  Какими мерами контроля?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>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 уполномоченным лицом (в зависимости от того, какой срок дольше). Для лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, документацию на серию следует хранить не менее пяти лет после завершения или прекращения клинических исследований, в которых использовали эту серию.</p>	<p>Хранится ли досье на серию в течение одного года после окончания срока действия этой серии или не менее пяти лет после оценки соответствия серии УЛ?</p> <p>Хранится ли документация на серию для препаратов, предназначенных для клинических исследований не менее пяти лет после завершения или прекращения клинических исследований, в которых использовали эту серию?</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. Обоснование таких действий должно быть оформлено документально. При этом необходимо учитывать требования к хранению документации на серию, например, в случае</p>	<p>Хранится ли критическая документация, включая исходные данные (например, касающиеся валидации или стабильности), подтверждающая информацию регистрационного досье на протяжении срока действия регистрационного досье?</p> <p>В каких случаях документация уничтожается?</p> <p>Имеется ли документально оформленное обоснование уничтожения документации?</p>			

Продолжение таблицы

	<p>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.</p>				
<b>Спецификации</b>					
	<p>111. (4.13) Производитель должен иметь соответствующим образом утвержденные спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию с указанием даты утверждения.</p>	<p>Имеются ли утвержденные спецификации на:          – исходное сырье;          – упаковочные материалы;          – готовую продукцию?          Стоит ли дата утверждения?</p>			
	<p>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) (с) качественные и количественные характеристики с указанием предельных значений;          г) (д) условия хранения и меры предосторожности;          д) (е) срок годности.</p>	<p>Содержат ли спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы 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) (с) качественные и количественные</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		<p>характеристики с указанием предельных значений;</p> <p>г) (d) условия хранения и меры предосторожности;</p> <p>д) (e) срок годности?</p>			
	<p>113. (4.15) Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию должны быть в наличии при ее приобретении или отгрузке и при использовании данных о промежуточной продукции при оценке качества готовой продукции. Эти спецификации должны быть аналогичны спецификациям, соответственно, либо на исходное сырье, либо на готовую продукцию.</p>	<p>Существуют ли спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию?</p> <p>Аналогичны ли они спецификациям на исходное сырье и упаковочные материалы соответственно?</p>			
	<p>114. (4.16) Спецификации на готовую продукцию должны содержать следующие данные:</p> <p>а) (a) наименование ЛС и код (при необходимости);</p> <p>б) (b) состав ЛС или ссылку на соответствующую фармакопейную статью, нормативную документацию или нормативный документ;</p> <p>в) (c) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;</p> <p>г) (d) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;</p> <p>д) (e) качественные и количественные характеристики с указанием допустимых предельных значений;</p> <p>е) (f) условия хранения и меры предосторожности при использовании (где применимо);</p> <p>ж) (g) срок годности.</p>	<p>Содержат ли спецификации на готовую продукцию следующее:</p> <p>а) (a) наименование ЛС и код (при необходимости);</p> <p>б) (b) состав ЛС или ссылку на соответствующую фармакопейную статью, нормативную документацию или нормативный документ;</p> <p>в) (c) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;</p> <p>г) (d) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;</p> <p>д) (e) качественные и количественные характеристики</p>			

Продолжение таблицы

		с указанием допустимых предельных значений; е) (f) условия хранения и меры предосторожности при использовании (где применимо); ж) (g) срок годности.			
<b>Промышленный регламент и технологические инструкции</b>					
	115. На каждое производимое ЛС и каждый объем серии необходимо иметь промышленный регламент, утвержденный руководителем производителя ЛС, и технологические инструкции.	Существует ли промышленный регламент на каждое производимое ЛС?  И на каждый объем серии?  Утверждены ли они?  Имеются ли технологические инструкции?			
	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.	Включает ли промышленный регламент: – перечень используемых фармацевтических субстанций; – перечень вспомогательных веществ; – указание количества каждого из них; – данные об используемом оборудовании; – описание технологического процесса; – описание методов контроля на всех этапах производства ЛС?  Установлены ли общие требования к структуре и иные требования к содержанию промышлен-			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		ных регламентов соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации?			
	<p>117. (4.18) Технологические инструкции включают в себя:</p> <p>а) (а) данные о месте осуществления процесса и об основном оборудовании, которое должно при этом использоваться;</p> <p>б) (б) методы или ссылки на методы, которые используются для подготовки производственного оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);</p> <p>в) (с) 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;</p> <p>г) (д) подробное описание каждого действия (например, проверки материалов, предварительной обработки, порядка загрузки сырья, критических параметров процесса (время, температура);</p> <p>д) (е) инструкции по видам контроля в процессе производства с указанием допустимых пределов контролируемых параметров;</p> <p>е) (ф) требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;</p> <p>ж) (г) специальные меры предосторожности.</p>	<p>Содержат ли технологические инструкции следующее:</p> <p>а) (а) данные о месте осуществления процесса и об основном оборудовании, которое должно при этом использоваться;</p> <p>б) (б) методы или ссылки на методы, которые используются для подготовки производственного оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);</p> <p>в) (с) 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;</p> <p>г) (д) подробное описание каждого действия (например, проверки материалов, предварительной обработки, порядка загрузки сырья, критических параметров процес-</p>			

		<p>са (время, температура);</p> <p>д) (е) инструкции по видам контроля в процессе производства с указанием допустимых пределов контролируемых параметров;</p> <p>е) (ф) требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;</p> <p>ж) (г) специальные меры предосторожности?</p>			
	<p>118. (4.19) Для каждого ЛС, размера и типа упаковки должны быть утверждены инструкции по упаковке, включающие следующие сведения или ссылки на них:</p> <p>а) (а) наименование лекарственного препарата, включая номер серии нерасфасованной продукции и готовой продукции;</p> <p>б) (б) описание его лекарственной формы и дозировки (где применимо);</p> <p>в) (с) количество ЛС в окончательной упаковке, выраженное в штуках, единицах массы или объема;</p> <p>г) (д) полный перечень всех необходимых упаковочных материалов, включая их количество, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;</p> <p>д) (е) где применимо, образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, указывающие на место нанесения номера серии и срока годности продукции;</p> <p>е) (ф) указания по проверке очистки используемого оборудования и рабочего места от</p>	<p>Утверждены ли инструкции по упаковке для каждого:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЛС;</li> <li>• типа упаковки?</li> </ul> <p>Содержат ли инструкции по упаковке следующие или ссылки на них:</p> <p>а) (а) наименование лекарственного препарата, включая номер серии нерасфасованной продукции и готовой продукции;</p> <p>б) (б) описание его лекарственной формы и дозировки (где применимо);</p> <p>в) (с) количество ЛС в окончательной упаковке, выраженное в штуках, единицах массы или объема;</p> <p>г) (д) полный перечень всех необходимых упаковочных материалов, включая их количество, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>предыдущей продукции, документов или материалов, которые не требуются для проведения запланированных операций по упаковке (чистота линии), а также чистоты и готовности данного оборудования к использованию;</p> <p>ж) (g) меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны упаковки и оборудования, гарантирующие очистку упаковочной линии перед началом работы;</p> <p>з) (h) описание процесса упаковки, включая все важные вспомогательные операции и используемое оборудование;</p> <p>и) (i) описание контроля в процессе производства с указаниями по отбору проб и допустимых пределов.</p>	<p>каждый упаковочный материал;</p> <p>д) (e) где применимо, образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, указывающие на место нанесения номера серии и срока годности продукции;</p> <p>е) (f) указания по проверке очистки используемого оборудования и рабочего места от предыдущей продукции, документов или материалов, которые не требуются для проведения запланированных операций по упаковке (чистота линии), а также чистоты и готовности данного оборудования к использованию;</p> <p>ж) (g) меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны упаковки и оборудования, гарантирующие очистку упаковочной линии перед началом работы;</p> <p>з) (h) описание процесса упаковки, включая все важные вспомогательные операции и используемое оборудование;</p> <p>и) (i) описание контроля в процессе производства с указаниями по отбору проб и допустимых пределов?</p>			



Досье на серию				
	<p>390. (6.50) Для каждого промежуточного продукта и АФС должно быть подготовлено досье на серию продукции, включающее в себя полную информацию о производстве и контроле качества каждой серии. Выдаваемая форма для внесения записей по производству должна соответствовать технологической инструкции и являться актуальной версией. Если форма для внесения записей по производству серии составлена на основании отдельной части технологической инструкции, то такой документ должен содержать ссылку на используемую действующую технологическую инструкцию.</p>	<p>Существует ли досье на серию: – для каждого промежуточного продукта; – для АФС?</p> <p>Соответствует ли технологической инструкции выдаваемая форма для внесения записей по производству?</p>		
	<p>391. (6.51) Формы для внесения записей должны быть пронумерованы с указанием конкретного номера серии или идентификационного номера, а также подписаны с проставлением даты при выдаче. При непрерывном производстве код продукции, а также дата и время выпуска могут служить однозначными идентификаторами до присвоения окончательного номера серии.</p>	<p>Пронумерованы ли формы для внесения записей?</p> <p>Указан ли конкретный номер серии или идентификационный номер?</p> <p>Подписываются ли формы для внесения записей с проставлением даты о выдаче?</p>		
	<p>392. (6.52) В досье на серию (записях по производству и контролю качества) продукции после завершения каждой важной технологической стадии должны быть указаны следующие сведения: – дата и, где применимо, время; – основное используемое оборудование (например, реакторы, сушилки, мельницы); – специфическая идентификация каждой серии, включая массу, единицы измерения, номера серий исходного сырья,</p>	<p>Указывается ли в досье на серию (записях по производству и контролю качества) продукции после завершения каждой важной технологической стадии следующее: – дата и, где применимо, время; – основное используемое оборудование (например, реакторы, сушилки, мельницы);</p>		

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>промежуточной продукции или любых материалов, прошедших повторную обработку в ходе производства;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– зарегистрированные фактические результаты критических параметров процесса;</li> <li>– данные о любых проведенных отборах проб;</li> <li>– подписи лиц, выполнявших каждую критическую стадию при работе, а также осуществлявших непосредственный надзор или проверку;</li> <li>– результаты испытаний в процессе производства и лабораторных испытаний;</li> <li>– фактический выход на соответствующих стадиях или в определенное время;</li> <li>– описание упаковки и маркировки для промежуточной продукции или АФС;</li> <li>– образец этикетки для АФС или промежуточной продукции, если они произведены для продажи;</li> <li>– любое замеченное отклонение, его оценка, информация о проведенном расследовании (при необходимости) или ссылка на такое расследование, если соответствующие документы хранятся отдельно;</li> <li>– результаты контроля при выдаче разрешения на выпуск.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– специфическая идентификация каждой серии, включая массу, единицы измерения, номера серий исходного сырья, промежуточной продукции или любых материалов, прошедших повторную обработку в ходе производства;</li> <li>– зарегистрированные фактические результаты критических параметров процесса;</li> <li>– данные о любых проведенных отборах проб;</li> <li>– подписи лиц, выполнявших каждую критическую стадию при работе, а также осуществлявших непосредственный надзор или проверку;</li> <li>– результаты испытаний в процессе производства и лабораторных испытаний;</li> <li>– фактический выход на соответствующих стадиях или в определенное время;</li> <li>– описание упаковки и маркировки для промежуточной продукции или АФС;</li> <li>– образец этикетки для АФС или промежуточной продукции, если они произведены для продажи;</li> <li>– любое замеченное отклонение, его оценка, информация о проведенном</li> </ul>			

Продолжение таблицы

		<p>расследовании (при необходимости) или ссылка на такое расследование, если соответствующие документы хранятся отдельно;</p> <p>– результаты контроля при выдаче разрешения на выпуск?</p>			
	<p>393. (6.53) Производитель должен разработать и утвердить процедуры, которые необходимо соблюдать при расследовании критических отклонений или при несоответствии серий промежуточной продукции или АФС их спецификациям. Такое расследование должно распространяться и на другие серии, к которым могли бы иметь отношение данные несоответствия или отклонения.</p>	<p>Разработаны и утверждены ли процедуры, которые необходимо соблюдать:</p> <p>– при расследовании критических отклонений;</p> <p>– при несоответствии серий промежуточной продукции или АФС их спецификациям?</p> <p>Распространяются ли такие расследования на другие серии, к которым могли бы иметь отношение данные несоответствия или отклонения?</p>			
<b>Записи по производству серии</b>					
	<p>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:</p> <p>а) (а) наименование и номер серии продукции;</p> <p>б) (б) даты и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий;</p> <p>в) (с) фамилию (и) и инициалы оператора (ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;</p>	<p>Сохраняются ли записи по производству серии, которые основываются на промышленных регламентах и технологических инструкциях на каждую произведенную серию?</p> <p>Содержат ли следующую информацию:</p> <p>а) (а) наименование и номер серии продукции;</p> <p>б) (б) даты и время начала и завершения технологического</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>г) (d) номер серии и (или) номер аналитического контроля, а также фактически отвешенное количество исходного сырья каждого вида (включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);</p> <p>д) (e) основные технологические операции или действия, а также основное используемое оборудование;</p> <p>е) (f) записи по контролю в процессе производства с указанием исполнителей и полученных результатов;</p> <p>ж) (g) выход продукции на различных стадиях производства;</p> <p>з) (h) описание отклонений от промышленного регламента и технологических инструкций, подписанное уполномоченным лицом, с указанием даты;</p> <p>и) (i) подпись лица, ответственного за технологический процесс, с указанием даты.</p>	<p>процесса, а также основных промежуточных стадий;</p> <p>в) (c) фамилию (и) и инициалы оператора (ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;</p> <p>г) (d) номер серии и (или) номер аналитического контроля, а также фактически отвешенное количество исходного сырья каждого вида (включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);</p> <p>д) (e) основные технологические операции или действия, а также основное используемое оборудование;</p> <p>е) (f) записи по контролю в процессе производства с указанием исполнителей и полученных результатов;</p> <p>ж) (g) выход продукции на различных стадиях производства;</p> <p>з) (h) описание отклонений от промышленного регламента и технологических инструкций, подписанное уполномоченным лицом, с указанием даты;</p>			

Продолжение таблицы

		и) (i) подпись лица, ответственного за технологический процесс, с указанием даты?			
<b>Записи по упаковке серии</b>					
	123. (4.21) На каждую произведенную серию или часть серии должны сохраняться записи по упаковке серии. Они должны основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке.	<p>Сохраняются ли записи на каждую произведенную серию или часть серии по упаковке серии?</p> <p>Основываются ли они на инструкциях по упаковке?</p>			
	<p>124. Записи по упаковке серии должны включать в себя следующие данные:</p> <p>а) (a) наименование и номер серии ЛС;</p> <p>б) (b) дату (даты) и время проведения операций по упаковке;</p> <p>в) (c) фамилию (и) и инициалы оператора (ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;</p> <p>г) (d) записи проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты контроля в процессе производства;</p> <p>д) (e) сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;</p> <p>е) (f) образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы с нанесенными номером серии, сроком годности и прочими дополнительными маркировочными данными;</p> <p>ж) (g) описание отклонений от инструкций по упаковке, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты;</p> <p>з) (h) количество и ссылку на номер или наименование</p>	<p>Содержат ли записи по упаковке серии следующее:</p> <p>а) (a) наименование и номер серии ЛС;</p> <p>б) (b) дату (даты) и время проведения операций по упаковке;</p> <p>в) (c) фамилию (и) и инициалы оператора (ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;</p> <p>г) (d) записи проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты контроля в процессе производства;</p> <p>д) (e) сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;</p> <p>е) (f) образцы использованного печат-</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество готового продукта для составления материального баланса. Электронный контроль в процессе упаковки является основанием для невключения такой информации;</p> <p>и) (i) подпись лица, ответственного за процесс упаковки, с указанием даты.</p>	<p>ного упаковочного материала, включая образцы с нанесенными номером серии, сроком годности и прочими дополнительными маркировочными данными;</p> <p>ж) (g) описание отклонений от инструкций по упаковке, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты;</p> <p>з) (h) количество и ссылку на номер или наименование всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество готового продукта для составления материального баланса. Электронный контроль в процессе упаковки является основанием для невключения такой информации;</p> <p>и) (i) подпись лица, ответственного за процесс упаковки, с указанием даты?</p>			
<b>Процедуры и записи</b>					
<b>Приемка</b>					
	<p>125. (4.22) На приемку каждой поставки каждого вида исходного сырья (в том числе нерасфасованной, промежуточной или готовой продукции), а также пер-</p>	<p>Существуют ли утвержденные процедуры и подтверждающие записи на приемку каждого</p>			

Продолжение таблицы

	вичных, вторичных и печатных упаковочных материалов должны быть в наличии утвержденные производителем процедуры и подтверждающие записи.	вида исходного сырья?			
	<p>126. (4.23) Записи по приемке должны содержать:</p> <p>а) (а) наименование материала в накладной и на таре;</p> <p>б) (б) внутриводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте «а» настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);</p> <p>в) (с) дату приемки;</p> <p>г) (d) наименование поставщика и наименование производителя;</p> <p>д) (е) номер серии производителя;</p> <p>е) (f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;</p> <p>ж) (g) номер серии, присвоенный после приемки, где применимо;</p> <p>з) (h) любые существенные замечания.</p>	<p>Содержат ли записи по приемке следующую информацию:</p> <p>а) (а) наименование материала в накладной и на таре;</p> <p>б) (б) внутриводское наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте «а» настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);</p> <p>в) (с) дату приемки;</p> <p>г) (d) наименование поставщика и наименование производителя;</p> <p>д) (е) номер серии производителя;</p> <p>е) (f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;</p> <p>ж) (g) номер серии, присвоенный после приемки, где применимо;</p> <p>з) (h) любые существенные замечания?</p>			
	<p>127. (4.24) Производитель должен утвердить процедуры по внутриводской маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных и, если необходимо, других материалов.</p>	<p>Утверждены ли процедуры по:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– внутриводской маркировке;</li> <li>– карантину;</li> <li>– хранению исходного сырья;</li> <li>– упаковочных материалов?</li> </ul>			
<b>Отбор проб</b>					
	<p>128. (4.25) Производитель должен утвердить процедуры</p>	<p>Существуют ли и утверждены про-</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	по отбору проб, содержащие сведения об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любых подлежащих соблюдению мерах предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества	<p>цедуры по отбору проб?</p> <p>Содержатся ли в них сведения об:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– используемых методах;</li> <li>– оборудовании;</li> <li>– любых подлежащих соблюдению мерах предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества?</li> </ul>			
<b>Проведение испытаний</b>					
	129. (4.26) Производитель должен утвердить методики испытания исходного сырья, упаковочных материалов и продукции на различных стадиях производства с указанием используемых методов и оборудования. Проведенные испытания оформляются документально.	<p>Существуют и утверждены ли методики испытаний:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– исходного сырья</li> <li>– упаковочных материалов</li> <li>– продукции на различных стадиях производства с указанием используемых методов и оборудования?</li> </ul> <p>Оформляется ли документально проведение испытаний?</p>			
<b>Иные действия</b>					
	130. (4.27) Производитель должен утвердить процедуры, устанавливающие порядок выпуска и забраковки сырья и продукции, в частности, выдачи уполномоченным(и) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции. Все записи должны быть доступны уполномоченному лицу. Должна быть	<p>Существуют и утверждены ли процедуры по:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– порядку выпуска сырья и продукции;</li> <li>– порядку забраковки сырья и продукции;</li> <li>– выдачи разрешения на выпуск готовой продукции?</li> </ul>			



Продолжение таблицы

	<p>внедрена система для обозначения специальных наблюдений и любых изменений в отношении критических данных.</p>	<p>вой продукции уполномоченным лицом?</p> <p>Доступны ли все записи уполномоченному лицу?</p> <p>Внедрена ли система для обозначения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– специальных наблюдений;</li> <li>– любых изменений в отношении критических данных?</li> </ul>			
	<p>131. (4.28) Производитель должен вести и сохранять записи по реализации каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии в случае необходимости.</p>	<p>Ведутся ли записи по реализации каждой серии продукции?</p> <p>Сохраняются ли они?</p>			
	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;</li> <li>– монтажа и калибровки оборудования;</li> <li>– переноса технологий;</li> <li>– технического обслуживания, очистки и дезинфекции;</li> <li>– персонала, включая идентификацию подписей, обучение настоящим Правилам и техническим вопросам, переобучение и гигиенические требования, а также проверку эффективности обучения;</li> <li>– мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредителей;</li> <li>– претензий;</li> <li>– отзывов продукции;</li> <li>– возвратов продукции;</li> <li>– контроля изменений;</li> </ul>	<p>Имеются ли письменно изложенные принципы, процедуры, планы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;</li> <li>– монтажа и калибровки оборудования;</li> <li>– переноса технологий;</li> <li>– технического обслуживания, очистки и дезинфекции;</li> <li>– персонала, включая идентификацию подписей, обучение настоящим Правилам и техническим вопросам, переобучение и гигиенические требования, а также</li> </ul>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– расследования отклонений и несоответствий;</li> <li>– внутреннего аудита качества и (или) соответствия требованиям настоящих Правил;</li> <li>– обобщения записей (например, обзора качества продукции) при необходимости;</li> <li>– оценки, проведенной в том числе в месте осуществления деятельности поставщика (далее – оценка поставщика).</li> </ul>	<p>проверку эффективности обучения;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредителей;</li> <li>– претензий;</li> <li>– отзывов продукции;</li> <li>– возвратов продукции;</li> <li>– контроля изменений;</li> <li>– расследования отклонений и несоответствий;</li> <li>– внутреннего аудита качества и (или) соответствия требованиям настоящих Правил;</li> <li>– обобщения записей (например, обзора качества продукции) при необходимости;</li> <li>– оценки, проведенной в том числе в месте осуществления деятельности поставщика?</li> </ul>			
	<p>133. (4.30) Производитель должен утвердить однозначные инструкции по эксплуатации основных единиц производственного и контрольно-аналитического оборудования.</p>	<p>Существуют и утверждены ли однозначные инструкции по эксплуатации основных единиц:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– производственного оборудования</li> <li>– контрольно-аналитического оборудования?</li> </ul>			
	<p>134. (4.31) Производитель должен вести регистрационные журналы для наиболее важного</p>	<p>Ведутся ли регистрационные журналы для наиболее</p>			

Окончание таблицы

	<p>или критического технологического и контрольно-аналитического оборудования, а также для помещений, где производилась продукция. В этих журналах должно регистрироваться в хронологическом порядке любое использование этих помещений, оборудования и методов, проведение калибровки, технического обслуживания, очистки или ремонта с указанием дат и лиц, выполнивших эти работы.</p>	<p>важного или критического технологического и контрольно-аналитического оборудования, а также для помещений, где производилась продукция?</p> <p>Регистрируется ли в них в хронологическом порядке любое</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– использование этих помещений,</li> <li>– оборудования и методов,</li> <li>– проведения калибровки,</li> <li>– тех. обслуживания,</li> <li>– очистки или ремонта</li> </ul> <p>с указанием дат и лиц, выполнявших эти работы?</p>			
	<p>(4.32) Производитель должен вести учет документов в рамках системы управления качеством.</p>	<p>Ведется ли учет документов в рамках системы управления качеством?</p>			

Общие выводы по результатам проверки главы 4 «Документация»:

---



---



---



---



---



---

### Приложение 7. Список контрольных вопросов к главе 5 Правил GMP «Производство»

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>ПРОИЗВОДСТВО (ГЛАВА 5)</b>					
<b>Принцип</b>					
	135. Технологические операции осуществляются по четко установленным процедурам, отвечают настоящим Правилам для получения продукции требуемого качества и соответствуют лицензии на производство ЛС и регистрационному досье.	Разработана ли нормативная база для процесса производства ЛС. Предоставить утвержденный перечень: регламент, технологические инструкции, СОПы и т. д.			
<b>Общие требования</b>					
	136. (5.1) Производственный процесс должен осуществляться и контролироваться квалифицированным персоналом.	<p>Проходит ли обучение персонал, задействованный в процессе производства?</p> <p>Предоставить программу обучения.</p> <p>Предоставить документы по аттестации персонала разного уровня (например, директора по производству, начальника цеха, сменного мастера и упаковщика).</p>			
	137. (5.2) Все действия, проводимые с исходными сырьем, упаковочными материалами и продукцией, такие как приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, выдача в производство, технологический процесс, упаковка и реализация, должны осуществляться согласно процедурам или инструкциям, утвержденным про-	<p>Разработаны ли СОП для</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– приема исходного сырья и материалов;</li> <li>– контроля исходного сырья и материалов;</li> <li>– обращения после присвоения статуса;</li> </ul>			

Продолжение таблицы

	<p>изводителем, и оформляться документально.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– порядка отпуска в производство;</li> <li>– порядка наработки и выпуска продукции;</li> <li>– порядка промежуточного контроля;</li> <li>– контроля готовой продукции;</li> <li>– контроля учета печатной продукции?</li> </ul> <p>Предоставить маршрутную карту, в которой фиксируются все вышеуказанные процедуры.</p>			
	<p>138. (5.3) Все поступающие исходное сырье и упаковочные материалы должны быть проверены, чтобы гарантировать, что поставка соответствует заказу. Тарные места должны быть очищены (при необходимости) и маркированы с указанием требуемой информации.</p>	<p>Осуществляется ли контроль количества поставляемых сырья и материалов? Предоставить список ответственных подразделений. Предоставить СОП. Указать помещение/зону для проведения очистки/растаривания.</p>			
	<p>139. (5.4) Факты повреждения тары и упаковки и любые другие проблемы, которые могут неблагоприятно повлиять на качество исходного сырья и упаковочных материалов, должны быть расследованы, оформлены документально, а информация о них должна быть доложена в подразделение контроля качества.</p>	<p>Проведен ли анализ рисков на случаи</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– поступления поврежденной тары;</li> <li>– проблемы, которая может повлиять на качество исходного сырья;</li> <li>– проблемы, которая может повлиять на качество печатной продукции?</li> </ul>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		<p>Фиксируются ли факты повреждения или иной проблемы (указать, в каком документе)?</p> <p>Какие применяются дальнейшие действия (предоставить документы)?</p>			
	<p>140. (5.5) Поступающие исходное сырье и упаковочные материалы и произведенная готовая продукция должны немедленно помещаться в карантин, действующий по принципу раздельного хранения или за счет организационных мер, и содержаться в нем до получения разрешения на использование исходного сырья или разрешения на выпуск готовой продукции.</p>	<p>Действует ли принцип «светофора» для:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– входящих сырья и материалов;</li> <li>– печатной продукции;</li> <li>– упаковочной продукции;</li> <li>– готовой продукции?</li> </ul> <p>Установлены ли временные сроки изменения статуса продукта?</p> <p>Кем устанавливаются эти сроки? Предоставить документы.</p> <p>Кем контролируются эти сроки? Предоставить документы.</p>			
	<p>141. (5.6) Приемка закупаемой промежуточной и нерасфасованной продукции проводится в соответствии с правилами, действующими для исходного сырья.</p>	<p>Разработана ли процедура для обращения (начиная с приемки) нерасфасованной продукции?</p>			
	<p>142. (5.7) Все исходное сырье, упаковочные материалы и продукцию следует хранить</p>	<p>Разработана ли процедура контроля запасов входящих</p>			

Продолжение таблицы

	<p>в соответствующих условиях, установленных производителем, в определенном порядке, обеспечивающем разделение по сериям и установленную очередность использования складских запасов.</p>	<p>сырья и материалов для производства? Предоставить документы.</p> <p>Существует ли перечень сырья, упаковочных материалов и/или готовой продукции с особыми условиями хранения? Предоставить перечень и контроль требуемых условий.</p>			
	<p>143. (5.8) Производитель должен проводить проверки выходов и материального баланса, чтобы убедиться в отсутствии отклонений, превышающих допустимые предельные значения.</p>	<p>Контролируется ли объем выхода готовой продукции? Рассчитывается ли материальный баланс каждой серии? Проводится ли расследование отклонений, где фиксируется?</p>			
	<p>144. (5.9) Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.</p>	<p>Существует ли риск перепутывания? Разработана ли система предупреждающих действий на предприятии (предоставить для недопущения перепутывания продукта)?</p>			
	<p>145. (5.10) Продукция, исходное сырье и упаковочные материалы должны быть защищены от микробной и другой контаминации на всех стадиях производства.</p>	<p>Разработана ли процедура микробиологической нагрузки для всех производственных помещений? Разработана ли программа микробиологического мониторинга: – производственных помещений; – производственного оборудования;</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
		– персонала, занятого в процессе производства?			
	146. (5.11) При работе с сухими материалами и продукцией необходимо принимать особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли. Это особенно важно при работе с высоко активными и сенсibiliзирующими веществами.	<p>Предусмотрены ли меры предосторожности при работе с:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– высокоактивными препаратами</li> <li>– сенсibiliзирующими</li> </ul> <p>Перечислить.</p>			
	147. (5.12) В течение всего времени процесса производства все используемые исходное сырье, упаковочные материалы, тара для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и, при необходимости, помещения должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием производимой продукции или обрабатываемого исходного сырья и упаковочных материалов, а также дозировки (где применимо) и номера серии производимой продукции. Такая маркировка должна также указывать стадию технологического процесса (где применимо).	<p>Разработана ли маркировка в процессе производства для:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– тары нерасфасованной продукции;</li> <li>– производственных помещений;</li> <li>– оборудования?</li> </ul> <p>Включает ли маркировка следующие пункты:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– стадию технологического процесса;</li> <li>– наименование производимого продукта;</li> <li>– номер серии производимого продукта;</li> <li>– дозировку производимого продукта?</li> </ul>			
	148. (5.13) Этикетки, прикрепленные к контейнерам, оборудованию или помещениям, должны быть четкими, однозначными, установленной производителем формы. Рекомендуется в дополнение к информации на этикетках для указания статуса использовать цветовую маркировку.				



Продолжение таблицы

	<p>149. (5.14) Производитель должен контролировать правильность соединения трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортировки продукции из одной зоны в другую.</p>	<p>Проведена ли валидация – производственного оборудования; – производственного процесса?</p>			
	<p>150. (5.15) Не допускаются любые отклонения от инструкций или методик. Если произошло отклонение, то оно должно быть письменно санкционировано лицом, имеющим соответствующие полномочия, с привлечением при необходимости подразделения контроля качества.</p>	<p>Разработан ли порядок действий персонала при возникновении отклонений от инструкций/методик?  Кем они контролируются?  Предоставить документ, в котором он описан?</p>			
	<p>151. (5.16) В производственные помещения может входить только персонал, имеющий право доступа в них.</p>	<p>Разработана ли программа контроля допуска лиц, имеющих допуск в производственные помещения?  Кем контролируется?</p>			
	<p>152. (5.17) В помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства ЛС, не допускается производство продукции, не являющейся ЛС.</p>	<p>Имеющиеся производственные площади и оборудование используются только для выпуска ЛС?</p>			
<b>Предотвращение перекрестной контаминации при производстве</b>					
	<p>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</p>	<p>Разработаны ли следующие процедуры: – очистки помещения и оборудования после завершения процесса; – перехода с препарата на препарат; – валидации очистки?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>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 сенсibiliзирующей активностью, биологические лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, определенные гормоны, цитотоксические лекарственные препараты и другие высокоактивные вещества. Наиболее опасной является контаминация лекарственных препаратов, предназначенных для инъекций, а также лекарственных препаратов, принимаемых в больших дозах и (или) длительное время.</p>				
	<p>154. (5.19) Для предотвращения перекрестной контаминации должны быть предусмотрены соответствующие технические и (или) организационные меры, в том числе:</p> <p>а) (а) производство в выделенных зонах (обязательное для таких продуктов, как пенициллины, живые вакцины, лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, и некоторые другие биологические лекарственные препараты) или производство по принципу производственных циклов (кампаний с разделением во времени) с последующей соответствующей очисткой;</p> <p>б) (b) обеспечение воздушными шлюзами и вытяжными устройствами;</p> <p>в) (с) сведение к минимуму риска контаминации, вызываемого рециркуляцией или по-</p>	<p>Выполняются ли следующие требования правил при производстве таких продуктов, как пенициллины, живые вакцины, лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, и некоторые другие биологические лекарственные препараты:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– выделенная производственная зона – временное разделение процесса производства с проведением соответствующей очистки;</li> <li>– наличием воздушных шлюзов и вытяжными устройствами;</li> </ul>			

Продолжение таблицы

	<p>вторным поступлением необработанного или недостаточно обработанного воздуха;</p> <p>г) (d) хранение защитной одежды внутри помещений, в которых обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;</p> <p>д) (e) применение методов очистки и деконтаминации с известной эффективностью, так как неэффективно очищенное оборудование обычно является источником перекрестной контаминации;</p> <p>е) (f) использование "закрытых систем" производства;</p> <p>ж) (g) контроль наличия остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования.</p>	<p>– предупреждающими действиями для минимизации контаминации;</p> <p>– соответствующей подготовкой технологической одежды;</p> <p>– валидацией очистки?</p> <p>Применяется ли закрытая система для производства таких продуктов, как пенициллины, живые вакцины, лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, и некоторые другие биологические лекарственные препараты?</p> <p>Проводится ли контроль остатков, и применяются ли этикетки, указывающие статус очистки оборудования?</p>			
	<p>155. (5.20) Производитель должен периодически проверять проведение мероприятий по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность в соответствии с утвержденными процедурами.</p>	<p>Разработана ли программа мероприятий для предотвращения перекрестной контаминации, контролируется ли их эффективность?</p>			
<b>Валидация</b>					
	<p>156. (5.21) Мероприятия по валидации должны быть основой для надлежащей организации производства и контроля качества ЛС в соответствии с настоящими Правилами. Они должны проводиться в соответствии с установленными процедурами. Полученные результаты и выводы должны быть оформлены документально.</p>	<p>Разработан ли мастер-файл предприятия?</p> <p>Как часто он актуализируется?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	157. (5.22) При введении нового промышленного регламента или нового метода производства необходимо доказать их пригодность для серийного производства. Должно быть доказано, что данный процесс производства при использовании предусмотренных исходного сырья, упаковочных материалов и оборудования позволяет постоянно производить продукцию требуемого качества.	Проводится ли перспективная валидация в процессе постановки на производство? Если да, подтвердить программой?			
	158. (5.23) Существенные изменения процесса производства, включая любое изменение оборудования или исходного сырья и упаковочных материалов, которые могут повлиять на качество продукции и (или) воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию.	Подлежит ли валидации любое изменение в процессе производства? Если да, необходимо подтвердить документально?			
	159. (5.24) Процессы и процедуры следует подвергать периодической ревализации (повторной валидации) для гарантии того, что они остаются пригодными для достижения требуемых результатов.	Установлены ли сроки проведения ревализации на разные процессы?			
<b>Исходное сырье</b>					
	160. (5.25) Закупка исходного сырья является важной операцией, в которую должен быть вовлечен персонал, располагающий подробными и полными сведениями о поставщиках.	Оценивается ли квалификация поставщика?			
	161. (5.26) Исходное сырье должно закупаться только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и при наличии	Разработан ли перечень утвержденных поставщиков? Предоставить.			

Продолжение таблицы

	<p>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.</p>	<p>Разработана ли процедура работы с поставщиками в случае возникновения разногласий по качеству?</p> <p>Учитываются ли специфичные требования (важные в процессе производства) в спецификации к договору на закупку исходного сырья?</p>			
	<p>162. (5.27) В каждой поставке должны проверяться целостность упаковки и пломб, соответствие указанных в накладной сведений этикеткам поставщика.</p>	<p>Проводится ли проверка целостности упаковки и маркировки исходных сырья и материалов при приемке?</p>			
	<p>163. (5.28) Если одна поставка исходного сырья состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытаний и выдачи разрешения на использование.</p>	<p>Описать действия персонала в случае поставки нескольких серий одного наименования.</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 производителя и (или) номер серии, присвоенный при приемке;</li> <li>– где применимо, статус содер­жимого (например, «в карантине», «на испытании», «разрешено», «забраковано»);</li> </ul>	<p>Разработана ли процедура маркировки исходного сырья и материалов?</p> <p>Содержат ли этикетки следующую информацию:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– наименование продукции;</li> <li>– внутризаводской код;</li> <li>– номер серии производителя;</li> <li>– срок годности или, где применимо, дату, после которой требуется проведе-</li> </ul>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>– срок годности или, где применимо, дату, после которой требуется проведение повторного контроля.</p> <p>Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то указывать всю эту информацию на этикетке необязательно.</p>	<p>ние повторного контроля?</p>			
	<p>165. (5.30) Производитель должен утвердить процедуры или меры, гарантирующие подлинность содержимого каждого контейнера исходного сырья. Контейнеры, из которых были отобраны пробы, должны быть промаркированы (пункт 216 настоящих Правил).</p>	<p>Проводится ли проверка подлинности содержимого каждого контейнера исходного сырья?</p>			
	<p>166. (5.31) Производитель должен использовать только то исходное сырье, которое разрешено подразделением контроля качества и имеет не истекший срок годности.</p>	<p>Контролируется ли срок годности сырья и материалов, выдаваемых в производство?</p>			
	<p>167. (5.32) Исходное сырье должно выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной процедурой, чтобы гарантировать, что нужное исходное сырье точно отвешено или отмерено в чистую и надлежащим образом маркированную тару.</p>	<p>Разработана ли процедура отпуска сырья со склада?</p> <p>Определены ли ответственные по данной процедуре?</p>			
	<p>168. (5.33) Должна проводиться независимая проверка каждого выданного исходного сырья, а также его массы или объема. Результаты проверки должны быть оформлены документально.</p>	<p>Проводится ли дополнительная проверка исходного сырья, массы или объема?</p>			

Продолжение таблицы

	169. (5.34) Исходное сырье, выданное для каждой серии, должно храниться вместе и четко маркироваться.	Существует ли четкая маркировка отпущенного со склада сырья?			
<b>Исходное сырье, выданное для каждой серии, должно храниться вместе и четко маркироваться</b>					
	170. (5.35) Перед началом любой технологической операции должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование очищены и освобождены от любого исходного сырья, продукции, остатков продукции или документации, не имеющих отношения к запланированной операции.	Проводится ли процедура контроля чистоты рабочей зоны (в т. ч. оборудования) перед технологической операцией?  Где фиксируется?			
	171. (5.36) Промежуточная и нерасфасованная продукция должна храниться в надлежащих условиях.	Соблюдаются ли требования климатического контроля при хранении промежуточной и нерасфасованной продукции?			
	172. (5.37) Критические процессы должны пройти валидацию (пункты 156–159 настоящих Правил).	Оформлены ли валидационные процедуры надлежащим образом?			
	173. (5.38) Должны быть проведены и документально оформлены все необходимые мероприятия по контролю в процессе производства и контролю производственной среды.	Осуществляется ли производственный контроль: – технологии; – климатических условий; – промежуточной продукции; – критических точек?			
	174. (5.39) Любое существенное отклонение от ожидаемого выхода продукции должно быть оформлено документально и расследовано.	См. пункт Правил 143 (5.8)			
<b>Упаковочные материалы</b>					
	175. (5.40) Закупке и контролю первичных и печатных упа-	См. пункт Правил 160 (5.25)			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	ковочных материалов, а также обращению с ними необходимо уделять такое же внимание, как и исходному сырью.	См. пункт Правил 161 (5.26)			
	176. (5.41) Особое внимание необходимо уделять печатным материалам. Они должны храниться в безопасных условиях, исключая доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы должны храниться и транспортироваться раздельно в закрытой таре, исключая их перепутывание. Разрешение на использование упаковочных материалов должно выдаваться только специально назначенными лицами в соответствии с утвержденной процедурой.	Выделено ли место для хранения печатных материалов?  Утвержден ли список лиц, имеющих разрешение на работу с печатными материалами?  Утверждена ли процедура выдачи разрешения на использование упаковочных материалов?  Кто контролирует выполнение данной процедуры?			
	177. (5.42) Каждой поставке или серии первичных или печатных упаковочных материалов должен быть присвоен идентификационный номер или идентификационный знак.	Разработана ли система идентификации печатных материалов?			
	178. (5.43) Просроченные или непригодные к использованию печатные или первичные упаковочные материалы должны быть уничтожены с документальным оформлением.	Проводится ли процедура уничтожения забракованных печатных материалов?			
<b>Операции по упаковке</b>					
	179. (5.44) При составлении планов операций по упаковке особое внимание должно быть уделено сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, перепутывания или под-	Предусматривает ли планировка помещений для упаковки минимум риска перекрестной контаминации?			



Продолжение таблицы

	мены. Не допускается упаковывать продукцию различных видов в непосредственной близости друг от друга за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.	Разработаны ли процедуры, предупреждающие возникновение перепутывания/подмены?			
	180. (5.45) Перед началом операций по упаковке должны быть предприняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и не содержат любые использовавшиеся ранее ЛС, упаковочные материалы или документы, если они не требуются для запланированной операции. Очистка линии должна проводиться согласно утвержденной процедуре.	См. пункт Правил 170 (5.35)			
	181. (5.46) Наименование и номер серии упаковываемой продукции должны быть указаны на каждом упаковочном месте или линии.	Предусмотрена ли маркировка на оборудовании или упаковочном месте (включающая наименование и номер серии)?			
	182. (5.47) При поступлении продукции и упаковочных материалов на участок упаковки должны быть проверены их количество, идентичность и соответствие инструкциям по упаковке.	Проводится ли контроль поступающих упаковочных материалов, продукции?  Где фиксируется?			
	183. (5.48) Материалы первичной упаковки перед началом операции наполнения должны быть чистыми. Необходимо обеспечить предотвращение и устранение любой контаминации, такой как осколки стекла и металлические частицы.	Проводится ли мойка ампул перед наполнением?			
	184. (5.49) Рекомендуется осуществлять маркировку как можно быстрее после фасовки и укупорки. Должны быть приняты необходимые меры, гаран-	Предусматривает ли производственная линия наличие маркиратора после процесса фасовки?			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	тирующие, что не произойдет перепутывания или ошибочной маркировки.	Если нет, разработаны ли мероприятия, предупреждающие возможность перепутывания или ошибочной маркировки?			
	185. (5.50) Правильность выполнения любых печатных операций (например, нанесения номеров серий, срока годности), осуществляемых либо как отдельная технологическая операция, либо в процессе упаковки, необходимо тщательно контролировать и оформлять документально. Особое внимание должно быть уделено ручной маркировке, которую необходимо регулярно перепроверять.	Проводится ли дополнительный контроль в процессе маркировки? Кем, где фиксируется?			
	186. (5.51) Особые меры предосторожности должны соблюдаться при использовании разрезанных этикеток и нанесении маркировки вне линии упаковки. Для предотвращения перепутывания печатного материала рекомендуется использовать этикетки в рулоне вместо разрезанных этикеток.				
	187. (5.52) Производитель должен проводить проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно.	Проводятся ли проверки электронных устройств на считывание кода – счетчик этикеток?  Где фиксируется? Кем контролируется?			
	188. (5.53) Маркировка упаковочных материалов, нанесен-	Обеспечивает ли наносимая марки-			

Продолжение таблицы

	<p>ная с помощью печати или методом тиснения, должна быть отчетливой и устойчивой к выцветанию или стиранию.</p>	<p>ровка четкость информации на момент упаковки в процессе обращения ЛС?</p>			
	<p>189. (5.54) При контроле процесса упаковки продукции на линии должно проверяться, в частности, следующее:</p> <p>а) (а) общий внешний вид упаковок;</p> <p>б) (б) комплектность упаковок;</p> <p>в) (с) использование надлежащих видов продукции и упаковочных материалов;</p> <p>г) (д) правильность нанесения любой маркировки;</p> <p>д) (е) правильность работы контрольных устройств на линии.</p>	<p>Проводится ли контроль упаковки продукции на линии по следующим показателям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– общий внешний вид упаковки;</li> <li>– комплектность упаковок;</li> <li>– использование надлежащих видов продукции и упаковочных материалов;</li> <li>– правильность нанесения маркировки;</li> <li>– правильность работы контрольных устройств?</li> </ul>			
	<p>190. Образцы, взятые с упаковочной линии, не следует возвращать повторно на линию.</p>	<p>Подлежат ли образцы, взятые с упаковочной линии, возврату на линию?</p>			
	<p>191. (5.55) Если при упаковке продукции возникли непредвиденные обстоятельства, она может быть возвращена в производство только после специальной проверки, проведения расследования и с разрешения лица, имеющего соответствующие полномочия. Указанные действия должны быть оформлены в виде протокола, который необходимо хранить в установленном порядке.</p>	<p>Разработаны ли мероприятия, предусматривающие повторное использование продукции в производстве?</p> <p>Каким образом получается разрешение?</p>			
	<p>192. (5.56) При существенном или необычном расхождении, установленном во время составления материального баланса, между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом произведенных единиц готовой продукции, необходимо провести рассле-</p>	<p>Проводится ли расследование относительно расхождения расчетного количества нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и факта произведенной продукции?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	дование и установить причину этого расхождения до выдачи разрешения на выпуск.				
	193. (5.57) После завершения операций по упаковке любые оставшиеся упаковочные материалы с нанесенным на них номером серии должны быть уничтожены с последующим документальным оформлением. Возврат на склад немаркированных упаковочных материалов производят в соответствии с утвержденной процедурой.	Предусмотрены ли процедуры обращения упаковочных материалов после окончания производственной операции: – описать действия с маркированной продукцией; – описать действия с немаркированной продукцией?			
<b>Готовая продукция</b>					
	194. (5.58) До выдачи разрешения на выпуск готовая продукция должна содержаться в карантине в условиях, установленных производителем.	Разработана ли процедура хранения готовой продукции до выдачи разрешения?			
	195. (5.59) До момента получения разрешения на выпуск должна быть проведена оценка качества готовой продукции и необходимой документации в порядке, установленном пунктами 202–236 настоящих Правил.	Формируется ли досье на серию?  Проводится ли контроль документов, составляющих досье?			
	196. (5.60) После выдачи разрешения на выпуск готовая продукция должна храниться как пригодная для реализации в условиях, установленных производителем.	С о б л ю д а ю т с я ли требования при хранении готовой продукции в соответствии с требованиями по НД?			
<b>Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция</b>					
	197. (5.61) Отклоненные материалы и продукция должны иметь четкую маркировку и	Разработана ли процедура работы с отклоненной, по-			

Продолжение таблицы

	<p>храниться раздельно в зонах с ограниченным доступом. Они подлежат возврату поставщику, переработке (если это допустимо) или уничтожению. Любые выполненные действия должны быть оформлены документально и санкционированы лицами, имеющими соответствующие полномочия.</p>	<p>второй использованной и возвращенной продукцией?</p> <p>Где фиксируются операции с вышеуказанной продукцией?</p> <p>Кем проводится контроль?</p>			
	<p>198. (5.62) Переработка отклоненной продукции допускается в исключительных случаях, при условии отсутствия ухудшения качества готовой продукции и выполнения всех требований спецификаций. Переработка должна осуществляться в соответствии с утвержденным промышленным регламентом, после оценки возможного риска с последующим документальным оформлением.</p>	<p>Проводится ли анализ рисков в случае возможности переработки продукции?</p> <p>Контролируется ли данная процедура?</p> <p>Кем?</p>			
	<p>199. (5.63) Повторное использование всей серии или части ранее произведенных серий соответствующего качества путем объединения с серией такой же продукции на определенной стадии производства, предусмотренной промышленным регламентом, должно быть санкционировано заранее с учетом оценки возникающих рисков, включая любое возможное влияние на срок годности. Деятельность по повторному использованию должна быть оформлена документально.</p>	<p>Проводится ли анализ рисков в случае повторного использования продукции или объединения с серией соответствующего качества?</p>			
	<p>200. (5.64) Необходимость дополнительного контроля любой готовой продукции, прошедшей переработку, или продукции, в которую была включена повторно использованная продукция, определяет подразделение контроля качества.</p>	<p>Проводит ли ОКК дополнительный контроль любой готовой продукции, прошедшей переработку, или продукции, в которую была включена повторно использованная продукция?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>201. (5.65) Возвращенная с рынка продукция, над которой был утрачен контроль со стороны производителя, должна быть уничтожена, если не подтверждено соответствие ее качества установленным требованиям. Решение о повторной продаже, перемаркировке или повторном использовании может быть принято только после специального анализа, проведенного подразделением контроля качества в соответствии с утвержденной процедурой. При этом необходимо учитывать характер продукции, ее предысторию и состояние, соблюдение специальных условий хранения и время, прошедшее с даты выпуска. При любых сомнениях в отношении качества продукции не допускается ее повторное использование или повторный выпуск, но допускается ее химическая переработка с целью регенерации активных ингредиентов. Все выполняемые действия должны быть оформлены документально.</p>	<p>Разработана ли процедура действий с возвращенной продукцией, у которой не истек срок годности?</p> <p>Предусматривает ли эта процедура повторное использование указанной продукции?</p> <p>Если да, то проводится ли оценка рисков для повторного выпуска в обращение данной продукции?</p> <p>Разработана ли процедура уничтожения готовой продукции после отзыва с рынка?</p>			

Общие выводы по результатам проверки главы 5 «Производство»:

---



---



---



---

## Приложение 8. Список контрольных вопросов к главе 6 Правил GMP «Контроль качества»

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА (ГЛАВА 6)</b>					
<b>Общие требования</b>					
	<p>203. (6.1) В структуре каждого производителя должно быть подразделение контроля качества, независимое от других подразделений. Руководитель этого подразделения должен иметь соответствующую квалификацию и опыт работы, в его подчинении должны находиться одна или несколько контрольных лабораторий. Подразделение должно быть обеспечено достаточными ресурсами, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.</p>	<p>Сколько контрольных лабораторий находится в подчинении у руководителя подразделения контроля качества?</p> <p>Достаточно ли ресурсов для эффективного и надежного выполнения всех мероприятий по контролю качества?</p>			
	<p>204. (6.2) Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества изложены в пунктах 24–45 настоящих Правил. На подразделение контроля качества могут быть возложены иные обязанности, в том числе разработка, валидация и внедрение всех процедур по контролю качества, хранение контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и продукции, обеспечение правильной маркировки упаковок с исходным сырьем и продукцией, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании претензий в отношении качества продукции. Указанные обязанности должны выполняться в соответствии с утвержденными процедурами</p>	<p>Возложены ли иные обязанности на подразделение контроля качества:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– в разработке процедур по контролю качества;</li> <li>– валидация процедур по контролю качества;</li> <li>– внедрение процедур по контролю качества;</li> <li>– хранение контрольных образцов исходного сырья;</li> <li>– упаковочных материалов и продукции;</li> <li>– обеспечение правильной маркировки упаковок с исходным сырьем и продукцией;</li> </ul>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	и при необходимости оформляться документально.	– наблюдение за стабильностью продукции; – участие в расследовании претензий в отношении качества продукции?			
	205. (6.3) При оценке качества готовой продукции должны рассматриваться все соответствующие факторы, включая условия производства, результаты контроля в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки готовой продукции.	Рассматриваются ли все соответствующие факторы, включая условия производства, результаты контроля в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки готовой продукции при оценке качества продукции?			
	206. (6.4) Персонал подразделения контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения необходимых исследований.	Имеет ли персонал отдела контроля качества доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения необходимых исследований?			
<b>Помещения</b>					
	73. (3.26) Лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и микробиологических ЛС и радиоизотопов,	Отделены ли лаборатории от производственных зон?			



Продолжение таблицы

	которые также должны быть отделены друг от друга.			
	74. (3.27) Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы они соответствовали требованиям к выполняемым в них работам. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестной контаминации, а также для хранения образцов и записей.	Соответствует ли площадь лабораторий требованиям к выполняемым в них работам?  Исключено ли перепутывание и перекрестная контаминация?		
	75. (3.28) Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от вибрации, электромагнитных полей, влажности воздуха и других условий, должны быть предусмотрены отдельные комнаты.	Предусмотрены ли отдельные комнаты для чувствительных приборов?		
	76. (3.29) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены специальные требования к лабораториям, в которых проводятся работы со специфическими веществами, например, биологическими или радиоактивными материалами, такие требования должны соблюдаться.	Соблюдаются ли требования, установленные законодательством РФ, при работе со специфическими веществами (например, биологические или радиоактивные материалы)?		
<b>Документация</b>				
	210. В подразделении контроля качества должна быть легкодоступна следующая документация: – спецификации; процедуры отбора проб; – методики и документы по проведенным испытаниям (в том числе аналитические операционные листы и (или) лабораторные журналы); – аналитические отчеты и (или) документы, подтверждающие качество; – результаты мониторинга производственной среды, где требуется;	Легко ли доступна следующая документация: – спецификации; – процедуры отбора проб; – методики и документы по проведенным испытаниям (в том числе аналитические операционные листы и (или) лабораторные журналы); – аналитические отчеты и (или) доку-		

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>– протоколы валидации методик испытаний, где применимо;</p>	<p>менты, подтверждающие качество;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– результаты мониторинга производственной среды, где требуется;</li> <li>– протоколы валидации методик испытаний, где применимо;</li> <li>– процедуры и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования?</li> </ul>			
	<p>394. (6.60) Документы лабораторного контроля должны включать полную информацию о данных, полученных в ходе всех испытаний, проведенных для подтверждения соответствия установленным спецификациям и общей фармакопейной статье, фармакопейной статье, нормативной документации или нормативному документу, включая исследования и количественные определения, а именно:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– описание образцов, полученных для проведения испытания, включая название исходного сырья, место отбора пробы, номер серии или другой характерный код, дату отбора пробы и, где применимо, количество образца, представленного для проведения испытаний, и дату его получения;</li> <li>– описание каждого используемого метода испытаний или ссылку на такой метод;</li> <li>– указание массы образца или других единиц измерения для образца, используемого для каждого испытания, в соответствии с описанным методом;</li> </ul>	<p>Включают ли документы лабораторного контроля следующую информацию:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– описание образцов, полученных для проведения испытания, включая:</li> <li>– название исходного сырья,</li> <li>– место отбора пробы,</li> <li>– номер серии или другой характерный код,</li> <li>– дату отбора пробы и, где применимо,</li> <li>– количество образца, представленного для проведения испытаний,</li> <li>– дату его получения;</li> <li>– описание каждого используемого метода испытаний или ссылку на такой метод;</li> <li>– указание массы образца или других единиц измерения для образца, исполь-</li> </ul>			

<p>данные о приготовлении и испытании стандартных образцов, реактивов и стандартных растворов или соответствующие перекрестные ссылки;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– полные записи всех исходных данных, получаемых в ходе каждого испытания, в дополнение к графикам, таблицам и спектрам, полученным с помощью лабораторных приборов, надлежащим образом идентифицированные для конкретного вещества и серии, подвергаемых испытанию;</li> <li>– записи всех расчетов, выполненных в связи с проведением испытания, включая единицы измерения, коэффициенты пересчета и факторы эквивалентности;</li> <li>– изложение результатов испытаний и их соответствия установленным критериям приемлемости;</li> <li>– подпись лица, проводившего каждое испытание, и дату (даты) их проведения;</li> <li>– дату и подпись лица, свидетельствующего, что оригиналы записей были проверены в отношении точности, полноты и соответствия установленным требованиям.</li> </ul>	<p>зубомо для каждого испытания, в соответствии с описанным методом;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– данные о приготовлении и испытании стандартных образцов, реактивов и стандартных растворов или соответствующие перекрестные ссылки;</li> <li>– полные записи всех исходных данных, получаемых в ходе каждого испытания, в дополнение к графикам, таблицам и спектрам, полученным с помощью лабораторных приборов, надлежащим образом идентифицированные для конкретного вещества и серии, подвергаемых испытанию;</li> <li>– записи всех расчетов, выполненных в связи с проведением испытания, включая единицы измерения, коэффициенты пересчета и факторы эквивалентности;</li> <li>– изложение результатов испытаний и их соответствия установленным критериям приемлемости;</li> <li>– подпись лица, проводившего каждое испытание, и дату (даты) их проведения;</li> <li>– дату и подпись лица, свидетельствующего, что оригиналы записей были проверены в отношении точности, полноты и соответствия установленным требованиям.</li> </ul>			
---	--	--	--	--

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>395. (6.61) Необходимо также вести полные записи с указанием:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– любых изменений установленных аналитических методов;</li> <li>– периодической калибровки лабораторного оборудования, аппаратов, средств измерений и регистрирующих устройств;</li> <li>– всех испытаний АФС на стабильность;</li> <li>– расследования отклонений от спецификаций.</li> </ul>	<p>Ведутся ли записи с указанием:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– любых изменений установленных аналитических методов;</li> <li>– периодической калибровки лабораторного оборудования, аппаратов, средств измерений и регистрирующих устройств;</li> <li>– всех испытаний АФС на стабильность;</li> <li>– расследования отклонений от спецификаций?</li> </ul>			
	<p>211. (6.8) Любая документация по контролю качества, 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 уполномоченным лицом в установленном порядке (подпункт «в» пункта 28 настоящих Правил).</p>	<p>Хранятся ли документация по контролю качества, относящаяся к записям по производству серий продукции, в течение одного года после истечения срока годности серии и в течение не менее пяти лет после оценки соответствия серии уполномоченным лицом?</p>			
	<p>212. (6.9) Для некоторых видов данных (например, результатов аналитических испытаний, выхода готовой продукции, параметров производственной среды) рекомендуется хранить записи в виде, позволяющем оценивать тенденции изменения параметров.</p>	<p>Хранятся ли записи (результаты аналитических испытаний, выход готовой продукции, параметры производственной среды) в виде, позволяющем оценивать тенденции изменения параметров?</p>			
	<p>213. (6.10) В дополнение к информации, являющейся частью досье на серию, должны</p>	<p>Сохраняются ли исходные данные, такие как:</p>			

Продолжение таблицы

	<p>сохраняться и быть легкодоступными другие исходные данные, такие как лабораторные журналы и (или) записи.</p>	<p>– лабораторные журналы; – записи? Легко ли они доступны?</p>			
<b>Отбор проб</b>					
	<p>214. (6.11) Производитель должен осуществлять отбор проб в соответствии с утвержденными процедурами, которые определяют:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– способ отбора пробы;</li> <li>– используемое оборудование;</li> <li>– количество образца, которое должно быть отобрано;</li> <li>– процедуры по разделению отобранного образца на части (при необходимости);</li> <li>– тип и состояние тары, используемой для отбора пробы;</li> <li>– идентификацию тары с отобранными пробами и тары, из которой были отобраны пробы;</li> <li>– любые особые меры предосторожности, которые необходимо соблюдать, особенно при отборе образцов стерильных и вредных веществ;</li> <li>– условия хранения;</li> <li>– процедуры по очистке и хранению оборудования для отбора проб.</li> </ul>	<p>Определяют ли процедуры отбора проб следующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– способ отбора пробы;</li> <li>– используемое оборудование;</li> <li>– количество образца, которое должно быть отобрано;</li> <li>– процедуры по разделению отобранного образца на части (при необходимости);</li> <li>– тип и состояние тары, используемой для отбора пробы;</li> <li>– идентификацию тары с отобранными пробами и тары, из которой были отобраны пробы;</li> <li>– любые особые меры предосторожности, которые необходимо соблюдать, особенно при отборе образцов стерильных и вредных веществ;</li> <li>– условия хранения;</li> <li>– процедуры по очистке и хранению оборудования для отбора проб?</li> </ul>			
	<p>215. (6.12) Отобранные контрольные образцы должны представлять собой представительную выборку серии исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции. Могут быть также отобраны дополнительные образцы для мониторинга наиболее важных этапов процес-</p>	<p>Представляют ли собой отобранные образцы выборку серии исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции?</p> <p>Отбираются ли дополнительные образ-</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	са (например, его начала или окончания).	цы для мониторинга наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания)?			
	216. (6.13) На этикетке тары с отобранными образцами должны быть указаны ее содержимое, номер серии, дата отбора проб, а также обозначение упаковки, из которой эти пробы были отобраны.	Указывается ли на этикетке с отобранным образцом: – ее содержимое; – номер серии; – дата отбора проб; – обозначение упаковки, из которой эти пробы были отобраны?			
<b>Проведение испытаний</b>					
	218. (6.15) Методики контроля качества должны быть валидированы. Все испытания, приведенные в регистрационном досье, должны быть проведены в соответствии с утвержденными методиками.	Валидированы ли методики контроля качества?  Проводятся ли испытания, приведенные в регистрационном досье, в соответствии с утвержденными методиками?			
	219. (6.16) Полученные результаты испытаний должны быть документально оформлены и проверены для гарантии их соответствия друг другу. Все расчеты должны тщательно проверяться.	Оформляются документально полученные результаты испытаний?  Проверяются ли расчеты?			
	220. (6.17) Проводимые испытания должны регистрироваться с указанием в документах, в том числе следующих данных: а) (а) наименование исходного сырья, упаковочных мате-	Регистрируются ли проводимые испытания с указанием следующих данных: а) (а) наименование исходного сырья, упаковочных матери-			

Продолжение таблицы

	<p>риалов или продукции и, при необходимости, лекарственной формы;</p> <p>б) (b) номер серии, присвоенный при приемке, и, где применимо, номер серии производителя, а также наименование производителя и (или) поставщика;</p> <p>в) (c) ссылка на соответствующие спецификации и процедуры испытаний;</p> <p>г) (d) результаты испытаний, в том числе наблюдения, вычисления, и ссылки на все документы, содержащие результаты проведенных анализов;</p> <p>д) (e) даты проведения испытаний;</p> <p>е) (f) фамилии и инициалы лиц, проводивших испытания;</p> <p>ж) (g) фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и результаты вычислений, где применимо;</p> <p>з) (h) однозначное заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другое решение о статусе продукции), дата и подпись ответственного лица.</p>	<p>алов или продукции и, при необходимости лекарственной формы;</p> <p>б) (b) номер серии, присвоенный при приемке, и, где применимо, номер серии производителя, а также наименование производителя и (или) поставщика;</p> <p>в) (c) ссылка на соответствующие спецификации и процедуры испытаний;</p> <p>г) (d) результаты испытаний, в том числе наблюдения, вычисления, и ссылки на все документы, содержащие результаты проведенных анализов;</p> <p>д) (e) даты проведения испытаний;</p> <p>е) (f) фамилии и инициалы лиц, проводивших испытания;</p> <p>ж) (g) фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и результаты вычислений, где применимо;</p> <p>з) (h) однозначное заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другое решение о статусе продукции), дата и подпись ответственного лица?</p>			
	<p>221. (6.18) Все операции по контролю в процессе производства, включая те, которые выполняются в производственной зоне производственным персоналом, необходимо осуществлять в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества,</p>	<p>Осуществляются ли все операции по контролю в процессе производства, включая те, которые выполняются в производственной зоне производственным персоналом, в соот-</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	а их результаты должны быть оформлены документально.	<p>ветствии с методиками?</p> <p>Утверждены ли методики подразделением контроля качества?</p> <p>Оформляются ли документально результаты?</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.	Соответствует ли приготовление и подготовка лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред утвержденным инструкциям?			
	223. (6.20) Лабораторные растворы реактивов должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На этикетке должен быть указан срок годности нестабильных реактивов и питательных сред и специфические условия их хранения. Для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент.	<p>Имеют ли растворы реактивов маркировку с указанием даты приготовления и подписью исполнителя?</p> <p>Указан ли срок годности нестабильных реактивов и питательных сред и специфические условия их хранения?</p> <p>Указана ли дата последнего титра и соответствующий коэффициент для титрованных растворов?</p>			
	224. (6.21) При необходимости на таре следует указывать	Указывается ли на таре, при необходи-			



Продолжение таблицы

	<p>дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов), с соответствующими инструкциями по его использованию и хранению. В некоторых случаях после получения или перед использованием реактива может возникнуть необходимость проведения его испытания на идентичность и (или) другого испытания.</p>	<p>мости, дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний?</p>			
<b>Программа последующего изучения стабильности</b>					
	<p>226. (6.23) После выпуска в обращение необходимо проводить мониторинг стабильности лекарственного препарата в соответствии с программой, которая позволит выявить какие-либо проблемы со стабильностью лекарственного препарата данного состава в потребительской упаковке (например, изменения содержания примесей или профиля растворения).</p>	<p>Проводится ли мониторинг стабильности препарата после выпуска в обращение? Существует ли программа, которая позволяет выявить какие-либо проблемы со стабильностью лекарственного препарата данного состава в потребительской упаковке?</p>			
	<p>228. (6.25) Вышеуказанные требования относятся, главным образом, к готовым лекарственным препаратам в потребительской упаковке, но необходимо также включить в программу последующего изучения стабильности нерасфасованную продукцию. В частности, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время до упаковки и (или) передачи с производственного участка на участок упаковки, необходимо изучить и оценить влияние этого фактора на стабильность готовой продукции при соответствующих параметрах окружающей среды. Указанное требование применяется также к промежуточной продукции, которая хранится и используется в течение длительного периода.</p>	<p>Включена ли в программу по изучению стабильности нерасфасованная продукция, при условии, если она долго хранится? Включена ли в программу по изучению стабильности промежуточная продукция, при условии, если она долго хранится?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>Исследование стабильности лекарственного препарата, который готовится непосредственно перед применением, проводят при разработке лекарственного препарата. Включение таких лекарственных препаратов в программу последующего изучения стабильности не требуется. Однако, если применимо, может проводиться последующее изучение стабильности такого препарата.</p>				
	<p>229. (6.26) Программа последующего изучения стабильности должна быть оформлена документально в соответствии с требованиями, установленными пунктами 92–134 настоящих Правил, а результаты работы оформлены в виде отчета. Оборудование, используемое для изучения стабильности (в частности, климатические камеры), должно быть квалифицировано и должно обслуживаться в соответствии с требованиями, установленными пунктами 46–91 настоящих Правил и Приложением 15 к настоящим Правилам.</p>	<p>Оформлена ли программа последующего изучения стабильности документально?</p> <p>Оформлены ли результаты работы в виде отчета?</p> <p>Обслуживается ли оборудование?</p> <p>Квалифицировано?</p>			
	<p>230. (6.27) Отчет о работе по программе последующего изучения стабильности должен включать в себя весь период до истечения срока годности продукции и содержать, в частности, следующие данные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– номер(а) серии(й) для различных дозировок и разных размеров серий, где применимо;</li> <li>– данные о физических, химических, микробиологических и биологических методах испытаний;</li> </ul>	<p>Включает ли отчет по программе последующего изучения стабильности весь период до истечения срока годности продукции?</p> <p>Содержат ли следующие данные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– номер(а) серии(й) для различных дозировок и разных размеров серий, где применимо;</li> </ul>			

Продолжение таблицы

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– критерии приемлемости;</li> <li>– ссылки на методы испытаний;</li> <li>– описание вида упаковки;</li> <li>– периодичность испытаний (точки контроля во времени);</li> <li>– описание условий хранения (необходимо использовать стандартизированные в нормативных правовых актах Российской Федерации условия для длительного испытания стабильности, соответствующие данным регистрационного досье);</li> <li>– другие необходимые показатели, специфические для данного лекарственного препарата.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– данные о физических, химических, микробиологических и биологических методах испытаний;</li> <li>– критерии приемлемости;</li> <li>– ссылки на методы испытаний;</li> <li>– описание вида упаковки;</li> <li>– периодичность испытаний (точки контроля во времени);</li> <li>– описание условий хранения (необходимо использовать стандартизированные в нормативных правовых актах Российской Федерации условия для длительного испытания стабильности, соответствующие данным регистрационного досье);</li> <li>– другие необходимые показатели, специфические для данного лекарственного препарата</li> </ul>			
	<p>231. (6.28) Отчет о работе по программе последующего изучения стабильности может отличаться от отчета о первоначальном длительном испытании стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии обоснования и документального оформления в отчете (в том числе отличия в периодичности испытаний).</p>	<p>Если отчет по программе последующего изучения стабильности отличается от отчета о первоначальном длительном испытании стабильности, представленного в регистрационном досье, обосновывается ли это?</p> <p>Оформляется ли отчет документально?</p>			
	<p>232. (6.29) Число серий и периодичность испытаний должны обеспечивать достаточный</p>	<p>Обеспечивает ли число серий и периодичность испытаний</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>объем данных для проведения анализа тенденций изменения. В программу последующего изучения ежегодно должна включаться, как минимум, одна серия произведенного лекарственного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки. Исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии данного лекарственного препарата, если иное не будет обосновано производителем. Для лекарственных препаратов, последующее изучение стабильности которых требует использования животных, и не существует альтернативных валидированных методов, периодичность контроля может быть установлена на основании оценки рисков. Могут использоваться рамочные или матричные структуры при документальном оформлении, если их пригодность соответствующим образом научно обоснована.</p>	<p>достаточный объем данных для проведения анализа тенденций изменения?</p> <p>Включается ли в программу последующего изучения ежегодно, как минимум, одна серия произведенного лекарственного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки?</p>			
	<p>233. (6.30) В некоторых случаях в последующее изучение стабильности должны включаться дополнительные серии. В частности, последующее изучение стабильности необходимо проводить после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковки. Это же относится и к любым операциям по повторной обработке, переработке или регенерации.</p>	<p>Включаются ли в последующее изучение стабильности дополнительные серии, в том случае, если произошло любое значительное изменение или значительное отклонение в процессе производства или упаковки?</p> <p>Тот же вопрос, только при повторной обработке, переработке или регенерации?</p>			

Продолжение таблицы

	<p>234. (6.31) Результаты последующего изучения стабильности должны быть доступны ответственному персоналу и особенно уполномоченному(ым) лицу (лицам). Если последующее изучение стабильности осуществляется не на месте производства нерасфасованной или готовой продукции, то между участвующими сторонами должно быть оформлено соответствующее соглашение. Результаты последующего изучения стабильности должны находиться на месте производства для представления уполномоченному федеральному органу исполнительной власти.</p>	<p>Доступны ли результаты последующего изучения стабильности ответственному персоналу и УЛ?</p> <p>Если последующее изучение осуществляется не на месте производства нерасфасованной продукции или готовой продукции, оформлено ли между участвующими сторонами соответствующее соглашение?</p> <p>Находятся ли результаты последующего изучения стабильности на месте производства?</p>			
	<p>235. (6.32) Производитель должен анализировать случаи выхода за пределы спецификации и существенные нетипичные тенденции. Любой подтвержденный выход за пределы спецификации или существенные негативные тенденции должны доводиться до сведения уполномоченного федерального органа исполнительной власти. В соответствии с требованиями, установленными пунктами 256–272 настоящих Правил, а также при консультации с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти следует рассмотреть возможные действия в отношении серий, находящихся на рынке.</p>	<p>Анализируются ли случаи выхода за пределы спецификации и существенные нетипичные тенденции?</p> <p>Доводятся ли до сведения уполномоченного федерального органа любой подтвержденный выход за пределы спецификации или существенные негативные тенденции?</p> <p>Какие действия предпринимаются при данных обстоятельствах в отношении серий, находящихся на рынке?</p>			
	<p>236. (6.33) Заключение по изучению стабильности, в том числе промежуточные выводы, должны оформляться докумен-</p>	<p>Оформляются ли документально заключения по изучению стабильности, в</p>			

Окончание таблицы

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	тально. Данные по стабильности следует подвергать периодическому обзору.	<p>том числе промежуточные выводы?</p> <p>Подвергаются ли данные по стабильности периодическому обзору?</p>			

Общие выводы по результатам проверки главы 6 «Контроль качества»:

---



---



---



---

**Приложение 9. Список контрольных вопросов к главе 7 Правил GMP «Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг)»**

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ, ПЕРЕДАВАЕМАЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ДРУГОЙ ОРГАНИЗАЦИИ (АУТСОРСИНГ) (ГЛАВА 7)</b>					
<b>Принцип</b>					
	<p>237. Любая деятельность, на которую распространяются настоящие Правила, и которая передана другой (сторонней) организации (передана на аутсорсинг), надлежащим образом определяется, согласовывается и контролируется во избежание разночтений, способных привести к неудовлетворительному качеству продукции или выполняемых работ. Договор между заказчиком и исполнителем заключается с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон и предусматривает порядок действий и ответственность уполномоченного лица за выдачу разрешения на выпуск каждой серии продукции.</p>	<p>Имеются ли договоры по передаче деятельности на аутсорсинг (на которую распространяются настоящие Правила)?</p> <p>У каждой из сторон четко определены обязанности?</p> <p>Прописана ли ответственность уполномоченного лица за выпуск каждой серии продукции?</p>			
	<p>238. Требования, установленные пунктами 237–255 настоящих Правил, не отменяют соответствующих обязанностей производителей по формированию регистрационного досье и необходимости наличия лицензии на производство ЛС. Они не устанавливают ответственность исполнителя и заказчика перед потребителем, которая определена иными нормативными правовыми актами Российской Федерации.</p>				

Общие выводы по результатам проверки главы 7 «Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг)»:

## Приложение 10. Список контрольных вопросов к главе 8 Правил GMP «Претензии и отзыв продукции»

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>ПРЕТЕНЗИИ И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ (ГЛАВА 8)</b>					
<b>Принцип</b>					
	<p>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>Расследуются ли все претензии и информация, касающаяся потенциально недоброкачественных ЛС?</p> <p>Процедура расследования претензий утверждена?</p> <p>Расследование проводится в соответствии с утвержденной процедурой?</p> <p>Имеется ли система быстрого и эффективного отзыва с рынка продукции с выявленным или предполагаемым нарушением качества?</p>			
<b>Претензии</b>					
	<p>257. (8.1) Производитель должен назначить работника, ответственного за рассмотрение претензий и принятие решений, имеющего право привлекать необходимый персонал. Если этот работник не является уполномоченным лицом, то уполномоченное лицо должно быть поставлено в известность обо всех фактах предъявления претензий, расследований и отзывов продукции.</p>	<p>Назначен ли работник, ответственный за рассмотрение претензий и принятие решений?</p> <p>Имеет ли он право привлекать необходимый персонал?</p> <p>Если этот сотрудник не уполномоченное лицо, то ставится ли уполномоченное лицо в известность обо всех фактах предъявления претензий,</p>			



Продолжение таблицы

		расследований и отзывов продукции?			
	258. (8.2) Действия по рассмотрению претензий на потенциально недоброкачественные ЛС и по принятию решения об отзыве продукции должны быть изложены в соответствующих утвержденных процедурах.	Изложены ли действия по рассмотрению претензий на потенциально недоброкачественные ЛС и по принятию решения об отзыве в соответствующих процедурах?  Утверждена ли данная процедура?			
	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.	Регистрируются ли любые претензии по качеству продукции?  Указываются ли их исходные данные?  Расследуется ли претензия?			
	260. (8.4) Если обнаружено или подозревается несоответствие качества какой-либо серии продукции установленным требованиям, необходимо принять решение о проверке аналогичных серий, а также тех серий, которые могут включать продукты, полученные при переработке недоброкачественной серии.	Принимаются ли решения о проверке в том случае, если обнаружено или подозревается несоответствие качества какой-либо серии продукции установленным требованиям?  Принимаются ли решения о проверке тех серий, которые могут включать продукты, полученные при переработке недоброкачественной серии?			
	261. (8.5) Решения и меры, принятые по результатам рассмотрения любой претензии, должны быть зарегистрированы и включены в соответствующее досье на серию.	Регистрируются ли решения и меры, принятые по результатам рассмотрения любой претензии?  Включены ли они в соответствующие досье на серию?			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	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.	Анализируются ли записи рассмотрения претензий с целью выявления специфических и повторяющихся факторов, которые требуют особого внимания?			
	263. (8.7) Особое внимание необходимо уделять оценке того, является ли причиной претензии фальсификация продукции.	Уделяется ли внимание оценке того, что причиной претензии является фальсификация продукции?			
	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.	Информируется ли уполномоченный федеральный орган в случае, если предпринимаются действия, являющиеся следствием возможных ошибок в производстве, ухудшения качества продукции, выявления фальсифицированной продукции или других серьезных проблем, связанных с качеством 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 уполномоченным лицом, то уполномоченное лицо должно быть осведомлено обо всех фактах отзыва продукции.	<p>Назначен ли работник, ответственный за своевременный отзыв продукции с рынка?</p> <p>Имеет ли он право привлекать необходимый персонал?</p> <p>Если этот сотрудник не уполномоченное лицо, то ставится ли уполномоченное</p>			

Продолжение таблицы

		лицо в известность обо всех фактах отзыва продукции?			
	266. (8.10) Порядок отзыва продукции должен быть регламентирован утвержденной процедурой, которую следует регулярно проверять и при необходимости пересматривать.	Существует ли процедура отзыва продукции?  Утверждена?  Проверяется и при необходимости пересматривается?			
	267. (8.11) Отзыв продукции должен осуществляться оперативно и в любое время.	Отзыв продукции осуществляется оперативно?  В любое время?			
	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.	Информируются ли компетентные органы всех стран, куда была отправлена продукция, о принятии решения об отзыве продукции?			
	269. (8.13) Записи по отгрузке должны быть доступны лицу (лицам), ответственному(ым) за отзыв продукции, и содержать достаточную информацию об организациях оптовой торговли ЛС и прямых заказчиках (адреса, номера телефонов и (или) факсов в рабочее и в нерабочее время, номера серий и объемы поставок), включая экспортные поставки и поставки образцов ЛС.	Доступны ли записи по отгрузке лицу (лицам), ответственным за отзыв продукции?  Содержат ли они: информацию об организациях оптовой торговли ЛС и прямых заказчиках (адреса, номера телефонов и (или) факсов в рабочее и в нерабочее время, номера серий и объемы поставок), включая экспортные поставки и поставки образцов ЛС?			
	270. (8.14) Отозванную продукцию необходимо промаркировать и хранить отдельно в безопасной зоне вплоть до	Маркируется ли отозванная продукция?			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>принятия решения о ее дальнейшем использовании или уничтожении.</p>	<p>Отозванная продукция хранится отдельно и в безопасной зоне?</p> <p>Отозванная продукция хранится до принятия решения о ее дальнейшем использовании или уничтожении?</p>			
	<p>271. (8.15) Последовательность действий при отзыве продукции должна быть оформлена документально. Окончательный отчет должен содержать материальный баланс между количеством поставленной и возвращенной продукции.</p>	<p>Оформлена ли документально последовательность действий по отзыву продукции?</p> <p>Содержит ли окончательный отчет материальный баланс между количеством поставленной и возвращенной продукции?</p>			
	<p>272. (8.16) Эффективность мероприятий по отзыву продукции должна регулярно анализироваться.</p>	<p>Анализируется ли эффективность мероприятий по отзыву продукции?</p> <p>Эффективность мероприятий по отзыву продукции анализируется регулярно?</p>			

Общие выводы по результатам проверки главы 8 «Претензии и отзыв продукции»:

---



---



---



---

**Приложение 11. Список контрольных вопросов к главе 9  
Правил GMP «Самоинспекция»**

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>САМОИНСПЕКЦИЯ (ГЛАВА 9)</b>					
<b>Принцип</b>					
	<p>273. Самоинспекция проводится с целью проверки выполнения производителем требований настоящих Правил и предложения необходимых корректирующих действий.</p>	<p>Проводятся ли на фармацевтическом предприятии самоинспекции?</p> <p>Утверждена ли программа самоинспекций?</p> <p>Утвержден ли график самоинспекций?</p> <p>Соблюдается ли график самоинспекций?</p> <p>Назначены ли ответственные лица, ответственные за проведение самоинспекций?</p>			
	<p>274 (9.1) Вопросы, касающиеся персонала, помещений, оборудования, документации, технологического процесса, контроля качества, реализации ЛС, мероприятий по работе с претензиями, отзывов продукции, а также деятельности по проведению самоинспекций, должны регулярно анализироваться в соответствии с заранее утвержденной программой, по определенному графику, для проверки их соответствия принципам ФСК.</p>	<p>Анализируются ли на соответствие принципам ФСК вопросы, касающиеся:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– персонала;</li> <li>– помещений;</li> <li>– оборудования;</li> <li>– документации;</li> <li>– технологического процесса;</li> <li>– контроля качества;</li> <li>– реализации ЛС, мероприятий по работе с претензиями, отзывов продукции;</li> <li>– деятельности по проведению самоинспекций?</li> </ul>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>275. (9.2) Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенными квалифицированными лицами, состоящими в штате производителя. При необходимости может быть проведен независимый аудит производителя экспертами сторонних организаций.</p>	<p>Проводится ли самоинспекция независимо?</p> <p>Проводится ли квалифицированными лицами, состоящими в штате предприятия?</p>			
	<p>276. (9.3) Результаты самоинспекций должны быть оформлены документально. Отчеты, составленные по результатам самоинспекций, должны включать в себя всю полученную информацию и необходимые корректирующие действия (где применимо). Действия, предпринимаемые по результатам проведенных самоинспекций, также следует оформлять документально.</p>	<p>Оформлены ли результаты самоинспекции документально?</p> <p>Включают ли отчеты о проведенных самоинспекциях полученную информацию и необходимые корректирующие действия?</p> <p>Оформляются ли документально действия, предпринимаемые по результатам проведенных самоинспекций?</p>			

Общие выводы по результатам проверки главы 9 «Самоинспекция»:

---



---



---



---

## Приложение 12. Список контрольных вопросов к Приложению 17 Правил GMP «Выпуск по параметрам»

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контроль- ный вопрос	Да	Нет	Коммен- тарии
<b>ВЫПУСК ПО ПАРАМЕТРАМ (ПРИЛОЖЕНИЕ 17)</b>					
<b>I. Принцип</b>					
	1. (1.1) Выпуск по параметрам – это система выпуска продукции, гарантирующая, что продукция обладает требуемым качеством, на основании информации, полученной во время производственного процесса, а также на основании соответствия определенным требованиям настоящих Правил, относящимся к выпуску по параметрам.				
	2. (1.2) Выпуск по параметрам должен удовлетворять основным требованиям настоящих Правил, включая соответствующие Приложения к ним и изложенные ниже требования.				
<b>II. Выпуск по параметрам</b>					
	3. (2.1) Проведение всеобъемлющего комплекса проверок и контроля параметров в процессе производства может обеспечить более высокую гарантию соответствия готовой продукции спецификации, чем испытания готовой продукции.				
	4. (2.2) Выпуск по параметрам может быть разрешен в отношении некоторых специальных параметров в качестве альтернативы традиционному испытанию готовой продукции. Разрешать выпуск по параметрам, отказывать в нем или аннулировать разрешение на выпуск по параметрам должны совместно должностные лица уполномоченных федеральных органов исполнительной власти, в компетенцию которых входит оценка продукции при регистрации и проведение инспекций по соблюдению настоящих Правил.				

Общие выводы по результатам проверки главы 17 «Выпуск по параметрам»:

---



---



---



---

### Приложение 13. Список контрольных вопросов к Приложению 18 Правил GMP «Контрольные и архивные образцы»

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>КОНТРОЛЬНЫЕ И АРХИВНЫЕ ОБРАЗЦЫ (ПРИЛОЖЕНИЕ 18)</b>					
	<p>6. (2.2) У производителя, импортера или на предприятии, где выдается разрешение на выпуск серии (как указано в пунктах 20–25 настоящего Приложения), должны храниться контрольные и (или) архивные образцы каждой серии готовой продукции, а у производителя – контрольные образцы каждой серии исходного сырья (исключения указаны в пункте 10 настоящего Приложения) и (или) промежуточной продукции. На каждой производственной площадке, осуществляющей упаковку, должны храниться контрольные образцы каждой серии первичных упаковочных материалов и печатных материалов. Допускается включать печатные материалы в состав контрольных и (или) архивных образцов готовой продукции.</p>	<p>Хранятся ли контрольные и архивные образцы каждой серии готовой продукции?</p> <p>Хранятся ли контрольные образцы каждой серии исходного сырья или промежуточной продукции?</p> <p>Хранятся ли контрольные образцы каждой серии упаковочных материалов и печатной продукции?</p>			
	<p>7. (2.3) Контрольные и (или) архивные образцы характеризуют серию готовой продукции или исходных сырья и материалов, являются приложением к досье на серию и могут быть оценены, в частности, в случае предъявления претензий к качеству лекарственного препарата, проверки соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, проверки маркировки и упаковки или при проверке уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (инспекцией).</p>	<p>Являются ли контрольные и (или) архивные образцы приложением к досье на серию?</p>			



Продолжение таблицы

	<p>8. (2.4) Необходимо вести записи для обеспечения прослеживаемости образцов. Записи должны быть доступны уполномоченным федеральным органам исполнительной власти.</p>	<p>Ведутся ли записи для обеспечения прослеживаемости образцов?</p>			
<b>Длительность хранения</b>					
	<p>9. (3.1) Контрольные и архивные образцы каждой серии готовой продукции необходимо хранить, по крайней мере, в течение срока годности серии и одного года после истечения срока годности. Контрольный образец должен быть упакован в его первичную упаковку. В случае если первичная упаковка является очень большой, контрольный образец может быть упакован в упаковку, состоящую из того же материала, что и первичная упаковка, в которой выпускается лекарственный препарат. Соответствующие указания в отношении импортируемых лекарственных препаратов для ветеринарного применения, кроме иммунобиологических лекарственных препаратов приводятся в пунктах 5–6 Приложения 4 к настоящим Правилам.</p>	<p>Хранятся ли контрольные и архивные образцы каждой серии готовой продукции в течение срока годности серии и одного года после истечения срока годности?</p> <p>Упакован ли контрольный образец в его первичную упаковку?</p>			
	<p>10. (3.2) Образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов или воды, предназначенных для технологических целей) должны храниться в течение не менее двух лет после выпуска лекарственного препарата, если более длительный период не предусмотрен соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации. Указанный период может быть сокращен, если в спецификации указан более короткий период стабильности сырья. Упаковочные материалы должны храниться в течение срока годности соответствующего готового продукта.</p>	<p>Хранятся ли образцы исходного сырья в течение не менее двух лет после выпуска лекарственного препарата, если более длительный период не предусмотрен законодательством РФ?</p> <p>Хранится ли упаковочный материал в течение срока годности соответствующего готового продукта?</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
<b>Количество контрольных и архивных образцов</b>					
	<p>11. (4.1) Количество контрольных образцов должно быть достаточным для проведения не менее чем двукратного полного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации. При необходимости для каждого вида аналитического контроля должны использоваться невскрытые упаковки. Любые исключения из этого требования должны быть обоснованы и согласованы с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.</p>	<p>Достаточно ли контрольных образцов для проведения не менее чем двукратного полного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации?</p> <p>Какие упаковки используются для каждого вида аналитического контроля?</p>			
	<p>12. (4.2) Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены требования в отношении количества контрольных образцов и архивных образцов, такие требования должны соблюдаться</p>	<p>Соблюдаются ли требования в отношении контрольных образцов, если эти требования установлены законодательством РФ?</p>			
	<p>13. (4.3) Контрольные образцы должны быть представительными для серии исходного сырья, промежуточной или готовой продукции, из которой они отобраны. Для контроля наиболее критических этапов процесса (в частности, начала или конца процесса) могут отбираться дополнительные образцы. Если процесс упаковки серии ведется в ходе двух и более отдельных операций по упаковке, то после каждой из этих операций необходимо отбирать не менее одного архивного образца. Любые исключения из этого требования должны быть обоснованы и согласованы с</p>	<p>Являются ли контрольные образцы представительными для серии</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– исходного сырья;</li> <li>– промежуточной продукции;</li> <li>– готовой продукции?</li> </ul> <p>Если процесс упаковки серии ведется в ходе двух и более отдельных, отбирается ли после каждой операции не менее одного образца?</p>			

Продолжение таблицы

	соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.				
	14. (4.4) Необходимо обеспечить, чтобы в течение одного года после истечения срока годности последней произведенной серии имелись в наличии или были легкодоступны все необходимые аналитические материалы и оборудование с целью проведения всех приведенных в спецификации испытаний.	Имеются ли в наличии все необходимые аналитические материалы и оборудование в течение одного года после истечения срока годности последней произведенной серии?			
<b>Условия хранения</b>					
	15. (5.1) Хранение контрольных образцов готовой продукции и фармацевтических субстанций должно осуществляться в соответствии с требованиями нормативных правовых актов Российской Федерации.	Хранятся ли контрольные образцы готовой продукции и АФС в соответствии с законодательством РФ?			
	16. (5.2) Условия хранения должны соответствовать требованиям, установленным при государственной регистрации ЛС (например, хранение при пониженной температуре, если требуется).	Соответствуют ли условия хранения требованиям, установленным при регистрации ЛС?			
<b>Соглашения</b>					
	17. (6.1) Если лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, не является одновременно юридическим лицом, ответственным за выпуск серии продукции в Российской Федерации, обязанность по отбору и хранению контрольных и архивных образцов должна быть определена в соглашении между сторонами в соответствии с пунктами 237–255 настоящих Правил. Это также касается случаев, когда какая-либо деятельность по производству или выпуску	Заклучены ли соглашения в том случае, если лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, не является одновременно юридическим лицом, ответственным за выпуск серии продукции в Российской Федерации*?  Прописана ли в этих соглашениях обязанность по отбо-			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>серии продукции проводится на той производственной площадке, которая не принадлежит производителю, отвечающему за серию продукции, обращающуюся в Российской Федерации. Порядок отбора и хранения контрольных и архивных образцов для каждой производственной площадки, вовлеченной в производство, должен быть определен в соглашении между производителями, которым эти производственные площадки принадлежат.</p>	<p>ру и хранению контрольных и архивных образцов?</p> <p>Определен ли в соглашении между производителями, которым эти производственные площадки принадлежат, порядок хранения и отбора контрольных и архивных образцов?</p> <p>*Это также касается случаев, когда какая-либо деятельность по производству или выпуску серии продукции проводится на той производственной площадке, которая не принадлежит производителю, отвечающему за серию продукции, обращающуюся в Российской Федерации.</p>			
	<p>18. (6.2) Уполномоченное лицо, которое выдает разрешение на выпуск серии лекарственного препарата, должно обеспечить доступность всех соответствующих контрольных и архивных образцов в течение приемлемого времени. При необходимости все требования в отношении такого доступа устанавливаются в соглашении.</p>	<p>Обеспечивает ли УЛ, выдающее разрешение на выпуск серии ЛП, доступность всех соответствующих контрольных и архивных образцов в течение приемлемого времени?</p> <p>В случае необходимости установлены эти требования соглашением?</p>			
	<p>19. (6.3) В случае, если в производстве готовой продукции задействованы несколько</p>	<p>Существует ли соглашение в случае, если в производстве</p>			

Продолжение таблицы

	<p>производственных площадок, принадлежащих разным производителям, наличие соглашений между указанными производителями является ключевым условием соблюдения требований по отбору и месту хранения контрольных и архивных образцов.</p>	<p>готовой продукции задействованы несколько производственных площадок, принадлежащих разным производителям?</p>			
<b>Контрольные образцы. Общие положения</b>					
	<p>20. (7.1) Контрольные образцы предназначены для проведения анализа и должны быть легкодоступны для лаборатории, имеющей валидированные методики проведения такого анализа. Образцы исходного сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов в Российской Федерации, и образцы готовой продукции должны храниться на той производственной площадке, на которой осуществляется производство готовых лекарственных препаратов.</p>	<p>Имеют ли данные лаборатории валидированные методики проведения такого анализа?</p> <p>Хранятся ли образцы исходного сырья, используемого в производстве ЛП в Российской Федерации, и образцы готовой продукции на той площадке, на которой осуществляется производство готовых ЛП?</p>			
	<p>21. (7.2) Порядок обращения с контрольными образцами готовых ЛС, производимых в других странах:</p> <p>а) (7.2.1) в случае, если между Российской Федерацией и соответствующим государством заключено соглашение о взаимном признании, контрольные образцы могут отбираться и храниться на той производственной площадке, на которой осуществляется производство. Это должно быть оформлено соглашением (в соответствии с пунктами 17-19 настоящего Приложения) между импортером в Российской Федерации и производителем, находящимся за ее пределами;</p> <p>б) (7.2.2) в случае, если Российская Федерация не имеет с соответствующим государством соглашения о взаимном</p>	<p>Соблюдается ли порядок обращения с контрольными образцами производимых в других странах:</p> <p>– а) в случае если между Российской Федерацией и соответствующим государством заключено соглашение о взаимном признании, контрольные образцы могут отбираться и храниться на той производственной площадке, на которой осуществляется производство. Это должно быть оформлено соглашением (в соответствии с пунктами</p>			

№ п/п	Пункт Правил GMP (Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916)	Контрольный вопрос	Да	Нет	Комментарии
	<p>признании, контрольные образцы готовой продукции должны отбираться и храниться на производственной площадке, расположенной в Российской Федерации. Отбор образцов должен выполняться в соответствии с соглашением (соглашениями) между всеми заинтересованными сторонами. Образцы рекомендуется хранить там, где проводился контроль продукции при ее ввозе;</p> <p>в) (7.2.3) контрольные образцы исходного сырья и упаковочных материалов должны храниться там, где они использовались для производства готовых лекарственных препаратов.</p>	<p>17–19 настоящего (Приложения) между импортером в Российской Федерации и производителем, находящимся за ее пределами;</p> <p>– б) в случае если Российская Федерация не имеет с соответствующим государством соглашения о взаимном признании, контрольные образцы готовой продукции должны отбираться и храниться на производственной площадке, расположенной в Российской Федерации. Отбор образцов должен выполняться в соответствии с соглашением (соглашениями) между всеми заинтересованными сторонами. Образцы рекомендуется хранить там, где проводился контроль продукции при ее ввозе;</p> <p>– в) контрольные образцы исходного сырья и упаковочных материалов должны храниться там, где они использовались для производства готовых ЛП?</p>			
<b>Архивные образцы. Общие положения</b>					
	<p>22. (8.1) Архивные образцы должны представлять серию готовых лекарственных препаратов в том виде, в котором они реализуются в Российской</p>	<p>Представляют ли собой архивные образцы серию готовых ЛП в том виде, в котором они реализу-</p>			

Окончание таблицы

	<p>Федерации и могут использоваться для контроля с целью подтверждения соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, и иным требованиям, установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации. Архивные образцы рекомендуется хранить на площадке, на которой находится уполномоченное лицо, выдавшее разрешение на выпуск продукции.</p>	<p>ются на территории РФ?  Хранятся ли образцы на площадке, на которой находится УЛ, выдавшее разрешение на выпуск?</p>			
	<p>24. (8.3) Архивные образцы должны находиться на производственной площадке, принадлежащей производителю, имеющему лицензию на производство ЛС, и быть доступными для уполномоченного федерального органа исполнительной власти.</p>	<p>Находятся ли архивные образцы на производственной площадке?  Доступны ли они для уполномоченного федерального органа?</p>			
	<p>25. (8.4) Если в последовательности «ввоз – процесс упаковки – контроль – выпуск серии» участвует более одного производителя в пределах Российской Федерации, то ответственность за отбор и хранение архивных образцов должна быть определена соглашением (соглашениями) между всеми участвующими сторонами.</p>	<p>Определяется ли соглашением между всеми участниками, если в последовательности «ввоз – процесс упаковки – контроль – выпуск серии» участвует более одного производителя в пределах Российской Федерации?</p>			

Общие выводы по результатам проверки главы 17 «Выпуск по параметрам»:

---



---



---



---

## **ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ПРОЕКТА ПРОГРАММЫ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО АУДИТУ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА**

### **5.1. Квалификационные требования, предъявляемые к аудиторам**

Согласно определению, данному в Федеральном законе № 307-ФЗ от 30.12.2008 г. «Об аудиторской деятельности», аудитор – это физическое лицо, получившее квалификационный аттестат аудитора и являющееся членом одной из саморегулируемых организаций аудиторов [97]. Саморегулируемая организации аудиторов – это некоммерческая организация, созданная на условиях членства в целях обеспечения условий осуществления аудиторской деятельности.

Квалификационный аттестат аудитора необходим для проведения аудита по финансовой (бухгалтерской) отчетности и других видов аудиторских работ. Документ выдается саморегулируемой организацией аудиторов, если заявитель:

- 1) сдал квалификационный экзамен;
- 2) имеет стаж работы, связанной с осуществлением аудиторской деятельности либо ведением бухгалтерского учета и составлением бухгалтерской (финансовой) отчетности, не менее 3 лет. Не менее 2 лет из последних 3 лет указанного стажа работы должны приходиться на работу в аудиторской организации [97].

Порядок проведения квалификационного экзамена устанавливается уполномоченным федеральным органом – Минфином России [69].

К квалификационному экзамену допускается заявитель, получивший высшее образование в аккредитованном образовательном учреждении высшего профессионального образования.

Квалификационный аттестат аудитора выдается без ограничения срока его действия. Аудитор обязан в течение каждого календарного года, начиная с года, следующего за годом получения квалификационного аттестата аудитора, проходить обучение по программам повышения квалификации, утверждаемым саморегулируемой организацией аудиторов, членом которой он является. Минимальная продолжительность такого обучения устанавливается саморегулируемой организацией аудиторов для своих членов и не может быть менее 120 часов за 3 последовательных календарных года, но не менее 20 часов в каждый год [98].



## 5.2. Подготовка государственных фармацевтических инспекторов

Важным для функционирования и для организации работы инспектората в соответствии с системой качества является надлежащая подготовка фармацевтических инспекторов.

Результаты инспекции на соответствие требованиям Правил GMP будут зависеть в большей степени от компетентности и добросовестности инспекторов.

Анализ отечественных и зарубежных литературных источников позволил выявить основные требования к квалификации и обучению фармацевтических инспекторов.

Основные требования к системе качества фармацевтического инспектората приведены в руководствах международных организаций ВОЗ, ЕАЭС, PIC/S, ЕМА [50].

В данных международных требованиях к системе качества фармацевтического инспектората указано, что «персонал фармацевтического инспектората должен обладать соответствующим образованием, квалификацией, опытом и знаниями в области инспектирования, должен проходить соответствующее непрерывное обучение. Следует вести и сохранять записи о пройденном обучении и полученной квалификации каждого инспектора».

В руководстве ВОЗ указывается, что фармацевтические инспекторы должны иметь высшее образование (как правило, химическое, фармацевтическое, микробиологическое) [151]. Опыт работы на фармацевтическом производстве не является обязательным требованием для инспектора, но считается ценным преимуществом. Инспектор должен иметь знания руководящих принципов GMP ВОЗ и/или процедур инспектирования на соответствие требованиям Правил GMP соответствующего национального регулирующего органа [61].

Перед проведением самостоятельного инспектирования каждый инспектор должен пройти соответствующее обучение в отношении действующих процедур и техники инспектирования, научиться аудиту систем менеджмента качества. Дальнейшее обучение инспекторов предполагает обучение в течение не менее 10 дней в году в форме, например, тренинговых курсов, семинаров, конференций и т. д. [61, 151].

В соответствии с требованиями к системе качества фармацевтических инспекторатов государств – членов ЕАЭС, «фармацевтический инспектор – лицо, уполномоченное на проведение фармацевтической инспекции и включенное в реестр фармацевтических инспекторов ЕАЭС» [81]. Требования к образованию, квалификации, опыту работы, а также задачи и функции персонала устанавливаются в должностных инструкциях, утверждаемых руководителем фармацевтического инспектората.

В таблице 35 представлены фармацевтические инспектораты по проведению инспекций на соответствие требованиям Правил GMP государств – членов ЕАЭС [19].

**Табл. 35.** Фармацевтические инспектораты по проведению инспекций на соответствие требованиям Правил GMP государств-членов ЕАЭС

Государство	Инспекторат
Республика Армения	АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» Министерства здравоохранения Республики Армения
Республика Беларусь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Министерство здравоохранения Республики Беларусь</li> <li>• УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»</li> </ul>
Республика Казахстан	Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Республика Кыргызстан	Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
Российская Федерация	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Департамент развития фармацевтической и медицинской промышленности Министерство промышленности и торговли Российской Федерации</li> <li>• ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик»</li> </ul>

Фармацевтические инспекторы ЕАЭС должны:

а) знать акты, входящие в право ЕАЭС, регулирующие обращение ЛС, а также документы системы качества фармацевтического инспектората;

б) иметь соответствующую подготовку, знать и применять методы проведения фармацевтических инспекций;

в) выносить профессиональные заключения о соответствии инспектируемого субъекта обращения ЛС актам, входящим в право ЕАЭС, в сфере обращения ЛС и уметь применять методы оценки риска;

г) обладать иными знаниями, необходимыми для проведения фармацевтических инспекций, в том числе знаниями в области компьютеризированных систем и информационных технологий [82].

Фармацевтические инспекторы, принятые на работу (привлекаемые к проведению фармацевтической инспекции), участвуют в качестве стажеров не менее чем в пяти инспекциях. Допуск фармацевтических инспекторов к самостоятельной деятельности осуществляется после проверки их знаний руководителем фармацевтического инспектората в порядке, установленном документами системы качества фармацевтического инспектората [82].

Дальнейшая подготовка (обучение) указанных фармацевтических инспекторов должна составлять не менее 10 дней (не менее 60 академических часов) участия в обучающих мероприятиях в год. Руководитель фармацев-

тического инспектората на регулярной основе проводит анализ профессиональной подготовки каждого фармацевтического инспектора и определяет потребности в его дальнейшей подготовке (обучении) [82].

Обучение фармацевтических инспекторов и его результаты должны надлежащим образом документироваться. Записи о пройденном обучении и полученной квалификации хранятся в документе об обучении (личном файле) каждого фармацевтического инспектора.

Личный файл каждого фармацевтического инспектора включает в себя следующие персональные сведения:

- а) образование и специальность по диплому;
- б) квалификация;
- в) опыт работы;
- г) обязанности и ответственность;
- д) специализация в рамках фармацевтического инспектората;
- е) сведения о подготовке (обучении), повышении квалификации и итоговых оценках, полученных в ходе подготовки (обучения), повышения квалификации [82].

После принятия уполномоченным органом (фармацевтическим инспекторатом) решения о назначении лица фармацевтическим инспектором сведения о таком лице передаются уполномоченным органом (фармацевтическим инспекторатом) в Комиссию для включения в реестр. Реестр ведется в соответствии с решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 90 «Об утверждении Порядка формирования и ведения реестра фармацевтических инспекторов Евразийского экономического союза» [84].

В таблице 36 приведен состав сведений, содержащихся в реестре.

**Табл. 36.** Состав сведений, содержащихся в реестре фармацевтических инспекторов ЕАЭС [84]

Сведения о фармацевтическом инспекторе, подлежащие опубликованию	Сведения о фармацевтическом инспекторе, не подлежащие опубликованию, доступ к которым предоставляется только уполномоченным органам (фармацевтическим инспекторатам)
а) наименование государства-члена, включившего сведения в реестр; б) фамилия, имя, отчество (при наличии); в) контактные сведения: номер телефона и адрес электронной почты (при наличии); г) сведения о наличии высшего профессионального образования; д) наименование специальности в соответствии с дипломом об образовании;	а) дата рождения; б) гражданство; в) место жительства; г) сведения о высшем образовании: наименование учебного учреждения, даты начала и окончания обучения, квалификация (степень), наименование, серия и номер документа о высшем профессиональном образовании; д) сведения о дополнительном образовании: наименование учебного учреждения, даты начала и окончания обучения, наименование специальности в соответствии с документом о дополнительном

<p>е) сведения об ученой степени (при наличии);  ж) сведения о месте работы и наименование должности;  з) дата начала осуществления деятельности, связанной с проведением фармацевтических инспекций;  и) дата окончания осуществления деятельности, связанной с проведением фармацевтических инспекций</p>	<p>образовании, квалификация (степень), наименование, серия и номер документа о дополнительном образовании;  е) указание наименований надлежащих фармацевтических практик, на соответствие которым фармацевтический инспектор уполномочен проводить инспектирование;  ж) сведения о трудовой деятельности по последней должности:  дата приема на работу; дата увольнения;  з) стаж работы в области оценки организаций в сфере обращения ЛС (в том числе организаций здравоохранения) в целях определения их соответствия требованиям надлежащих фармацевтических практик.</p>
---	---

В Рекомендациях PIC/S к «Требованиям к Системе качества фармацевтических инспекторов» (PI 002-3) не содержится конкретных требований, приведены общие требования к фармацевтическим инспекторам: персонал, отвечающий за инспекции, должен обладать соответствующей квалификацией, обучением, опытом и знаниями в области инспектирования. Отмечено, что инспекторы должны знать требования GMP, соответствующее национальное законодательство, а также уметь применять методологию оценки рисков. Они должны знать современные технологии, в том числе компьютеризированные системы и информационные технологии [61, 141].

Регуляторные органы из стран-участников PIC/S проводят ежегодные семинары с 1971 г. В настоящее время PIC/S может представить различные инструменты обучения и подготовки инспекторов по GMP, которые доказали свою эффективность, постоянно развиваются и совершенствуются (таблица 37) [106].

К ним относятся:

1. Организация семинаров.
2. Программа совместных визитов.
3. Тренировочная инспекционная программа.
4. Обучение на курсах тренеров (инструкторов).
5. Учебные курсы для новых инспекторов (стажеров).
6. Обучение для аудиторов (которые проверяют системы качества инспекций GMP от участвующих органов PIC/S).
7. Международная учебная программа по API.

На своем заседании в Париже (Франция) 20–21 октября 2014 г. Комитет PIC/S решил создать Академию инспекторов PIC/S (PIA), которая была официально запущена в 2016 г. [137, 148]. PIA является инициативой PIC/S по созданию веб-образовательного центра, который нацелен на гармонизацию и стандартизацию обучения требованиям Правил GMP на международ-

ном уровне через аккредитованную систему квалификаций. PIA обеспечивает не только общее или углубленное обучение, но и служит платформой для обсуждения и обмена информацией между регулирующими органами в целях реагирования и выявления потребностей, а также содействия глобальной гармонизации и интерпретации требований Правил GMP. Предлагается единый пункт доступа ко всем учебным мероприятиям PIC/S, который будет осуществляться на различных этапах. Доступ к учебным материалам имеют только регулирующие органы.

Табл. 37. Программа обучения PIC/S

Инструменты обучения инспекторов PIC/S	Описание
<b>Организация семинаров</b>	<p>Каждый семинар фокусируется на конкретном аспекте требований Правил GMP с целью обеспечения обучения и гармонизации в соответствующей области.</p> <p>Ежегодные учебные семинары PIC/S открыты для инспекторов из участвующих органов PIC/S и других заинтересованных органов регулирования в области медицины. Семинары недоступны для представителей промышленности, кроме как в качестве приглашенных докладчиков.</p> <p>Семинары состоят из интерактивных дискуссий, презентаций и рабочих совещаний.</p> <p>Семинары PIC/S длятся 2,5 дня, и в них принимают участие в среднем более 100 инспекторов со всего мира.</p> <p>Семинары организуются регулирующими органами для контролирующих органов в соответствии с Памятной запиской PIC/S об организации семинаров.</p> <p>По итогам семинаров обычно создается рабочая группа для разработки проекта руководящих указаний или рекомендаций. Например, по итогам семинара 2004 г. по АФС была подготовлена и издана памятная записка PIC/S по инспекции АФС.</p> <p>В Приложении И представлен обзор тем семинаров и организаторов с 1971 по 2018 г.</p>
<b>Программа совместных визитов</b>	<p>В рамках совместной программы визитов PIC/S три инспектора из трех различных стран-участниц объединяются для наблюдения за инспекциями на соответствие Правилам GMP в каждой стране с целью сопоставления процедур и методов инспектирования и согласования толкования Правил GMP. Данная программа открыта только для участвующих органов PIC/S.</p>
<b>Тренировочная инспекционная программа</b>	<p>Для новых инспекторов или инспекторов, желающих улучшить свои навыки проведения инспекций в конкретной области, PIC/S предлагает программу тренировочных инспекций. Программа заключается в объединении младшего инспектора с опытным инспектором во время обычной проверки.</p>

	<p>Тренировочная инспекция должна рассматриваться в качестве учебного пособия для инспекторов в целях повышения качества работы. Выпускаются два комплекта докладов: отчет об инспекции (ведущим инспектором) из инспекции и отчет о инструктаже (наблюдателем (наблюдателями)). Ведущий инспектор может быть либо тренером, либо стажером. Подкомитет по подготовке кадров PIC/S периодически рассматривает подготовленные доклады об инспекциях в целях оценки эффективности и полезности этой программы.</p>
<p><b>Обучение на курсах тренеров (тренерский курс)</b></p>	<p>Курс направлен на то, чтобы обучить инспекторов навыкам оказания помощи в подготовке новых инспекторов в рамках соответствующих регуляторных органов по всему миру.</p> <p>Обучение тренеров открыто только для инспекторов из участвующих органов PIC/S, (предварительно) заявителей, партнеров и не являющихся членами национальных органов регулирования ЛС.</p>
<p><b>Учебные курсы для новых инспекторов</b></p>	<p>Курс направлен на то, чтобы обучить участников навыкам оказания помощи в подготовке новых инспекторов в рамках их соответствующих учреждений по всему миру.</p> <p>Учебные курсы для новых инспекторов открыты только для инспекторов из участвующих регуляторных органов PIC/S, (предварительных) заявителей, партнеров и не являющихся членами национальных органов регулирования ЛС.</p> <p>Новые курсы подготовки инспекторов предназначены для новых инспекторов, которые уже наблюдали или участвовали в инспекциях GMP и которые хотели бы развить навыки инспектирования, необходимые для оценки соответствия производителей руководству PIC/S GMP. Эти курсы, инициированные и разработанные Ирландией, открыты для инспекторов из участвующих органов PIC/S и органов, не являющихся членами организации.</p> <p>Этот курс является одним из наиболее успешных учебных мероприятий PIC/S для новых инспекторов. Это дает им возможность развивать навыки проведения инспекций, необходимые для оценки соответствия производителей руководству PIC/S GMP посредством презентаций и тематических исследований.</p> <p>Курс состоит из приблизительно 15 модулей, охватывая ключевые аспекты требований Правил GMP для новых инспекций, такие как: общие навыки инспекции, подготовка к инспекции; планирование; схема цепи поставок; склад; таблетки; капсулы и порошки; жидкости; кремы и мази; валидация очистки; системы оборудования; автоклавы; одежда; асептическое производство; микробиологические лаборатории; химические лаборатории, система управления рисками.</p>
	<p>Учебная программа была разработана PIC/S и ЕМА для аудиторов, работающих в рамках совместной программы переоценки PIC/S и совместной программы аудита Европейской экономической зоны (ЕЭЗ). Эти программы регулярно проверяют системы качества GMP инспектора от участвующих органов PIC/S.</p>

<b>Обучение для аудиторов</b>	<p>Обучение является отправной точкой для новых аудиторов с целью поддержки данных программ аудита, которые составляют существенную часть системы качества, принятой GMP инспектором, и направлены на обеспечение согласованности стандартов GMP и согласованного подхода во всех участвующих органах PIC/S и компетентных органах ЕЭЗ.</p> <p>Эта подготовка также важна при рассмотрении важности гармонизированной практики в области надзора за фармацевтической промышленностью и международных усилий по обеспечению взаимного доверия в области инспекций GMP (например, MRA, PIC/S, ICMRA).</p> <p>Курс включает обзор программ совместной программы переоценки PIC/S и совместной программы аудита ЕЭЗ и их преимуществ; связи и различия с другими программами аудита; планирование и подготовку аудита; проведение аудита; участие в качестве наблюдателей при проведении инспекции; заключительное совещание по аудиту; отчетность по аудиту и дальнейшие шаги процесса аудита; контрольный перечень вопросов для аудита; навыки межличностного общения и методы аудита. Курс также включает в себя ряд семинаров, дискуссионный форум.</p>
<b>Международная учебная программа по АФС</b>	<p>Международная учебная программа по АФС была разработана экспертами PIC/S по АФИ. Эта учебная программа была учреждена по просьбе ряда национальных органов регулирования ЛС. Цель этой программы заключается в повышении осведомленности инспекций, инспекторов и представителей промышленности в области GMP в отношении производства АФС, а также их цепи поставок и гармонизации применения ICH Q7 (PIC/S GMP Guide, Part II) к инспекциям производителей АФС.</p> <p>Международная учебная программа по АФС состоит из 3 сегментов, которые включают общую подготовку по ICH Q7, которая открыта для регуляторов и промышленности; углубленную подготовку, которая открыта только для регуляторов, и вопросы и ответы для регуляторов и промышленности.</p>

Руководство ЕМА [115] содержит подробные сведения о требованиях к фармацевтическим инспекторам. Отмечается, что предпочтительно, чтобы инспекторы имели такой же уровень квалификации, какой указан в законодательных требованиях ЕС к уполномоченному лицу. Инспекторы должны знать систему лицензирования, государственной регистрации и государственного контроля качества ЛС [61].

Объективность, профессиональная этика, компетентность в технических вопросах и навыки инспектирования должны быть основными характеристиками инспекторов. Инспекторы должны быть очень хорошо подготовлены во всех релевантных областях, касающихся управления обеспечением

качества, процессов производства, контроля и реализации ЛП (включая исследуемые ЛП в свете требований Директивы 2001/20/ЕС), и обучены технике проведения инспекции (методологии инспектирования). Межличностные навыки инспектора важны для достижения целей инспектирования. Во время инспекции инспектор должен помогать создавать открытую атмосферу. Инспекторы должны оставаться объективными во время инспектирования и в этом контексте обязаны отвечать на вопросы или давать разъяснения, но избегать выполнения роли консультанта. Инспектор должен быть очень порядочным, зрелым, с широким кругозором, понимать сложность, обладать четким суждением, уверенностью, аналитическими навыками и упорством, а также уметь реалистично воспринимать ситуации. Инспектор должен продемонстрировать компетентность, ясно и свободно выражая концепции и идеи в устной и письменной форме на своем официально признаваемом языке.

Инспекторы GMP ЕС обязаны пройти профессиональную подготовку в объеме, необходимом для обеспечения их компетентности в навыках, требуемых для планирования, проведения инспекций и составления отчетов о последних. Подготовку и опыт необходимо документировать индивидуально и оценивать в рамках требований применимой системы качества инспектората.

Необходимым считается обучение инспекторов, которое, в свою очередь, подразделяется на базовое (т. е. начальное), последующее (т. е. практическое обучение под руководством ведущего инспектора) и дальнейшее периодическое обучение в объеме не менее 10 дней в течение года (аналогично тому, которое упоминалось выше) [61].

Базовое обучение при этом должно включать:

- фармацевтическое законодательство (национальное и ЕС);
- Правила GMP и GDP;
- принципы обеспечения качества и системы менеджмента качества (ISO 9000:2000);
- технические аспекты производства готовых ЛС и АФС (например, технологию производства, системы обеспечения производства, валидацию, компьютеризированные системы, аналитические приборы, микробиологию);
- организацию и систему качества надзорного органа/инспектората, практическое обучение в соответствии с СОПами по инспектированию;
- системы лицензирования и государственной регистрации ЛС, их взаимосвязь;
- взаимосвязь лицензирования, инспектирования, отбора образцов и их лабораторного контроля;
- соглашения о взаимном признании результатов инспектирования и соответствующие соглашения в рамках ЕС;
- структуру и принципы работы предприятий-производителей;



- технику инспектирования (обучение проводят путем участия в соответствующих курсах или практическом инспектировании под руководством квалифицированного GMP-инспектора);
- административные процедуры, необходимые для управления процессом инспектирования, такие как планирование, организация, обмен информацией, обратная связь с инспектируемыми предприятиями;
- оценку полученных сведений и документальное оформление отчетов;
- фармацевтическую разработку, управление рисками для качества, фармацевтическую систему качества (включая имплементацию документов ICH Q8, Q9, Q10);
- деятельность и документы международных организаций (EDQM, ICH, PIC/S, WHO).

Признано, что существуют приемлемые методы, отличные от таковых, описанных в Руководстве ЕМА, которые способны обеспечить соблюдение принципов обеспечения качества GMP. Инспектор должен быть открытым и уметь оценивать, соответствуют ли альтернативные методы и процедуры этим принципам, принимая во внимание принципы управления рисками для качества.

После трудоустройства и в дополнение к своей базовой подготовке младшие инспекторы ЕС должны получать подготовку с помощью старших инспекторов. Необходимо объяснить теорию инспектирования и показать на практике в реальных условиях, чтобы привести конкретные примеры значения и целей инспектирования и обсудить их. Младшие инспекторы должны участвовать, но лишь в качестве наблюдателей, в инспекциях на месте, проводимых во время первоначальной подготовки. Помимо этого, и при необходимости национальные инспектораты обязаны организовать учебные курсы по технике инспектирования и коммуникациям, репортированию, языкам, правовым вопросам и управлению.

Учитывая быстрое внедрение новых производственных технологий, все более частое использование автоматизированных и компьютеризированных систем как в производстве, так и при контроле качества ЛП, инспекторы также обязаны проходить непрерывную подготовку.

Инспекторы обязаны с помощью подходящих способов показать свои знания и способность использовать необходимые управленческие навыки, требуемые для проведения инспекции, т. е. планирования, предупреждения об инспекции, ее проведения и составления отчета о ней.

Необходимо продемонстрировать и документировать способность инспектора составлять отчеты об инспекции в соответствии с национальными требованиями и требованиями ЕС.

На сегодняшний день не существует международных рекомендаций в отношении статуса учебного заведения, на базе которого проводится подготовка инспекторов.

В 2012 г. на базе GMP-инспектората Ирландии были организованы курсы для начинающих инспекторов. Затем указанные курсы изменили ори-

ентацию: они были сориентированы на подготовку преподавателей для инспекторов, тренинг же начинающих инспекторов на этих курсах проводится примерно один раз в 2 года (тренинговый курс составляет 4–5 рабочих дней). В любом случае наличие инспекторской академии (обучение в ней предполагается исключительно в режиме вебинаров) и периодических курсов не отменяет необходимости постоянно действующей системы подготовки инспекторов по GMP на национальном уровне.

В Дании в течение ряда лет в сотрудничестве с ВОЗ работает колледж Pharmason, который занимается подготовкой специалистов в области требований Правил GMP как для инспекторов, так и для производителей ЛС. Типовая программа подготовки занимает 2 недели.

Довольно необычным является тот факт, что инспектором GMP FDA может стать человек, не имеющий профильного образования и опыта работы в производстве и/или контроле качества ЛС. Будущие инспекторы проходят специальные курсы и после их успешного окончания приступают к работе.

В России на сегодняшний день отсутствует система качества фармацевтического инспектората. В работе Николенко Н.С., Береговых В.В. [50] путем сравнительного анализа показателей системы качества фармацевтических инспекторатов международных организаций (ВОЗ, ЕАЭС, PIC/S, ЕС) были получены данные, которые могут быть полезны при организации фармацевтического инспектората в России.

Требования к базовому образованию и опыту работы инспекторов России утверждены постановлением Правительства РФ от 03.12.2015 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям Правил надлежащей производственной практики» (вместе с «Правилами организации и проведения инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики, а также выдачи заключений о соответствии производителя лекарственных средств указанным требованиям»). Согласно постановлению «инспектор» – это сотрудник уполномоченного органа или уполномоченного учреждения, осуществляющий инспектирование, имеющий стаж работы не менее чем 5 лет в области производства и (или) контроля качества ЛС, высшее образование по одной из таких специальностей (направлений подготовки), как биология, биотехнология, ветеринария, клиническая медицина, радиационная, химическая и биологическая защита, фармация, фундаментальная медицина, химическая технология и химия.

Следует отметить, что требования к инспекторам аналогичны законодательным требованиям к уполномоченным лицам производителей ЛС.

Проведение подготовки инспекторов по GMP в России осуществляется на базе ФБУ «ГИЛС и НП». Однако программа дополнительного профессионального образования (ДПО) инспекторов не утверждена в установленном в России порядке.

Для организации и проведения обучения инспекторов и аудиторов в сфере фармацевтического производства ФБУ «ГИЛС и НП» была разработана

дополнительная профессиональная программа переподготовки специалистов по инспектированию и аудиту предприятий, производящих ЛС (далее – Программа). Программа состоит из двух блоков: теоретического (18 модулей) и практического (4 модуля) курсов обучения, нормативный срок освоения программы – 252 часа с полным отрывом от производства. В теоретический курс включены модули, которые вошли в дополнительные профессиональные программы фармацевтического образования.

В 2016 г. ФБУ «ГИЛС и НП» была разработана Программа дополнительной профессиональной переподготовки специалистов государств – членов Евразийского экономического союза по инспектированию (аудиту) предприятий (далее – программа переподготовки), производящих ЛС, рассчитанная на 280 академических часов. Данная программа была одобрена ЕЭК и рекомендована в качестве базовой программы для подготовки фармацевтических инспекторов государств – членов ЕАЭС. Программа размещена на официальном веб-сайте ЕАЭС [19].

Совершенно очевидно, что подготовка фармацевтических инспекторов является важным элементом процедуры надлежащей организации инспектирования.

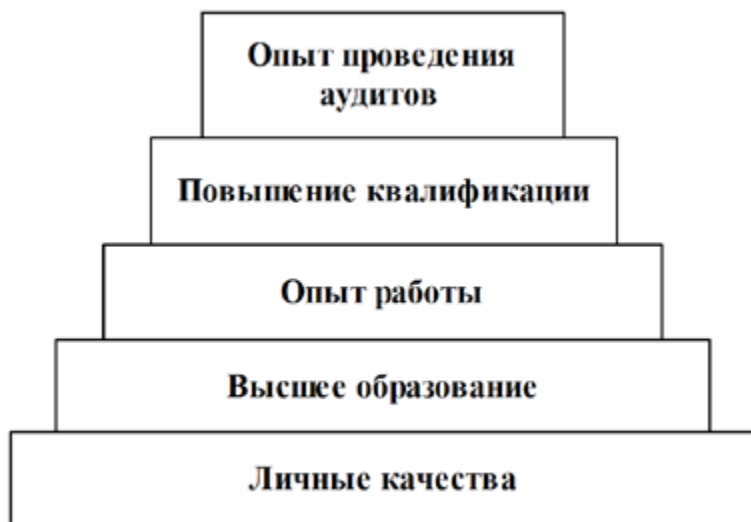
Для работы государственного фармацевтического инспектората необходимо организовать систему качества фармацевтического инспектората и систему эффективного обучения фармацевтических инспекторов с получением необходимых документов об обучении, дающих право на инспекцию, в том числе и иностранных производителей ЛС.

Действующие как нормативные, так и рекомендательные национальные, межнациональные и международные документы содержат требования к образованию и квалификации, но не содержат конкретных требований к подготовке GMP-инспекторов.

В России отсутствует дополнительная профессиональная программа по обучению государственных инспекторов и порядок аттестации инспекторов, как, например, существующий при аттестации уполномоченных лиц (Приказ Минздрава России от 1 ноября 2013 г. N 811н «Порядок аттестации уполномоченного лица производителя ЛС для медицинского применения»).

### **5.3. Анализ требований к подготовке специалистов по самоинспекции (внутренних аудиторов)**

Уверенность и доверие к процессу самоинспекции или аудита зависят от компетентности аудитора, которые его проводят. Компетентность должна быть продемонстрирована на основе способности применять знания и умения, которые приобретаются посредством образования, в процессе работы, подготовки в качестве аудиторов, а также на основе опыта проведения аудитов, а также личных качеств (рис. 25) [4].



Рисю 25. Компетенции аудитора

Аудиторы должны постоянно развивать, поддерживать и улучшать свою компетентность посредством повышения квалификации и регулярного участия в аудитах [4, 89].

Федеральным законом от 02.05.2015 № 122-ФЗ с 1 июля 2016 г. введена обязанность применения работодателем профессиональных стандартом в части требований к квалификации, необходимой работникам для выполнения определенной трудовой функции, если эти требования установлены законодательством или нормативными правовыми актами РФ.

В соответствии со статьей 195.1. Трудового кодекса РФ, профессиональный стандарт – это характеристика квалификации, необходимой работнику для осуществления определенного вида профессиональной деятельности, в том числе выполнения определенной трудовой функции. Под квалификацией работника понимают уровень знаний, умений, профессиональных навыков и опыта работы работника.

Требования к внутреннему аудитору изложены в профессиональном стандарте «Внутренний аудитор», утвержденном приказом Министерства труда и социальной защиты РФ № 398н от 24.06.2015. Данный стандарт не отражает специфики производства ЛС, но в нем установлены требования к стажу работы и образованию: высшее образование и стаж не менее 2 лет в одной из функциональных областей деятельности организации.

В 2015 г. был разработан проект профессионального стандарта на специалиста по промышленной фармации в области обеспечения качества ЛС.

Проект включал описание трудовых функций и действий, характерных для организаций, осуществляющих промышленное производство ЛС по полному циклу, но также применим и к предприятиям, осуществляющим отдельные производственные операции. Основной целью сформулированного вида профессиональной деятельности данного специалиста являлась организация, проведение и управление работами в ФСК, включая выпуск ЛС в обращение [89].

С 01.08.2017 г. вступил в силу приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 22.05.2017 № 429н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества лекарственных средств». В соответствии с данным профессиональным стандартом обобщенную трудовую функцию «Ведение работ, связанных с ФСК производства ЛС» должны осуществлять специалисты, имеющие высшее образование (бакалавриат, магистратура, специалитет). Требования к опыту практической работы в профессиональном стандарте не предъявлены.

Поскольку на производстве ЛС обычно отсутствует должность «внутренний аудитор», то рекомендуемые должности для выполнения функций – это специалисты по качеству, менеджеры по качеству, специалисты по управлению рисками.

Основные способы повышения квалификации для таких специалистов:

- программы повышения квалификации не реже одного раза в пять лет;
- программы профессиональной переподготовки;
- стажировки;
- тренинги в симуляционных центрах;
- использование современных дистанционных образовательных технологий (образовательный портал и вебинары);
- участие в конгрессах, конференциях, мастер-классах.

Обобщенная трудовая функция «Ведение работ, связанных с ФСК производства ЛС» включает в себя 3 трудовые функции:

1. Управление документацией ФСК.
2. Аудит качества (самоинспекция) фармацевтического производства, контрактных производителей, поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.
3. Мониторинг ФСК производства ЛС.

В таблице 38 представлен необходимый объем знаний и умений, которыми должен обладать специалист для проведения аудита качества (самоинспекция) фармацевтического производства, контрактных производителей, поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов.

Таблица 38. Основные знания и умения, необходимые для проведения аудита качества (самоинспекция) фармацевтического производства, контрактных производителей, поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов

**Табл. 38.** Основные знания и умения, необходимые для проведения аудита качества (самоинспекция) фармацевтического производства, контрактных производителей, поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов

Знания	Умения
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Требования нормативных правовых актов и стандартов в области системы качества ЛС</li> <li>• Лицензионные требования при производстве ЛС</li> <li>• Последствия несоблюдения лицензионных требований</li> <li>• Требования к регистрации ЛС</li> <li>• Принципы стандартизации и контроля качества ЛС</li> <li>• Принципы разработки документации и управления регламентирующей и регистрирующей документацией для аудита (самоинспекции)</li> <li>• Делопроизводство, виды и формы документации</li> <li>• Методы проведения аудитов (самоинспекций)</li> <li>• Методы статистического управления качеством, применяемые при оценке результатов выполненных испытаний и валидации</li> <li>• Методы и инструменты управления рисками для качества ЛС</li> <li>• Методы поиска причин несоответствий установленным требованиям при производстве ЛС</li> <li>• Фармацевтическая микробиология</li> <li>• Фармацевтическая технология в части проверяемых технологических процессов</li> <li>• Методы фармакопейного анализа в отношении готовой продукции</li> <li>• Оценка рисков для качества при контаминации и перепутывании продукции</li> <li>• Требования санитарного режима, охраны труда, пожарной безопасности, экологии окружающей среды, порядок действий при чрезвычайных ситуациях</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Производить анализ состояния ФСК с позиций рисков для качества ЛС</li> <li>• Определять необходимость и частоту проведения аудитов (самоинспекций)</li> <li>• Оценивать предложенные корректирующие и предупреждающие действия для улучшения ФСК</li> <li>• Формулировать типы вопросов в зависимости от проверяемого объекта</li> <li>• Предупреждать конфликтные ситуации</li> <li>• Вести переговоры, делегировать полномочия</li> <li>• Разрабатывать предложения по улучшению деятельности ФСК</li> </ul>

Обучение аудиторов – важнейшая составляющая программы самоинспекции производителя ЛС. С целью подготовки компетентного, ответственного, свободно владеющего своей профессией и ориентированного в смежных областях деятельности работника все более приоритетным, ста-

новится дополнительное профессиональное образование. Дополнительное профессиональное образование осуществляется посредством реализации дополнительных профессиональных программ (программ повышения квалификации и программ профессиональной переподготовки) [95].

Обучение внутренних аудиторов может идти по внутренним или внешним программам. Необходимо отметить, что внутренний аудитор должен пройти соответствующее обучение по программе повышения квалификации с выдачей удостоверения установленного образца.

#### **5.4. Разработка примерной дополнительной профессиональной программы повышения квалификации аудиторов фармацевтических предприятий**

Изучение учебной и научной литературы, статей и публикаций по теме исследования показало, что в мире уделяется огромное внимание профессиональной подготовке государственных инспекторов, однако типовая дополнительная профессиональная программа, утвержденная законодательно, по обучению внутренних аудиторов производителя ЛС отсутствуют.

В соответствии с Федеральным законом от 29.12.2012 N 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» содержание дополнительных профессиональных программ должно учитывать профессиональные стандарты, квалификационные требования, указанные в квалификационных справочниках по соответствующим должностям, профессиям и специальностям [96].

С целью формирования у специалистов знаний, умений и навыков о самоинспекции (аудите) как важнейшем и необходимом компоненте в структуре ФСК нами была сформирована и примерная дополнительная программа повышения квалификации «Повышение квалификации аудиторов фармацевтических предприятий (аудит качества (самоинспекция) фармацевтического производства, контрактных производителей, поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов)», рассчитанная на 240 часов.

Примерная дополнительная программа повышения квалификации была разработана на основе приказа Минздрава России № 37н от 22.01.2014 об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ фармацевтического образования «Программа повышения квалификации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств для медицинского применения (240 часов)» и приказа Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 22.05.2017 № 429н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества лекарственных средств».

Нами были разработаны и реализованы этапы проектирования и реализации примерной дополнительной программы повышения квалификации, которые представлены на рисунке 26.

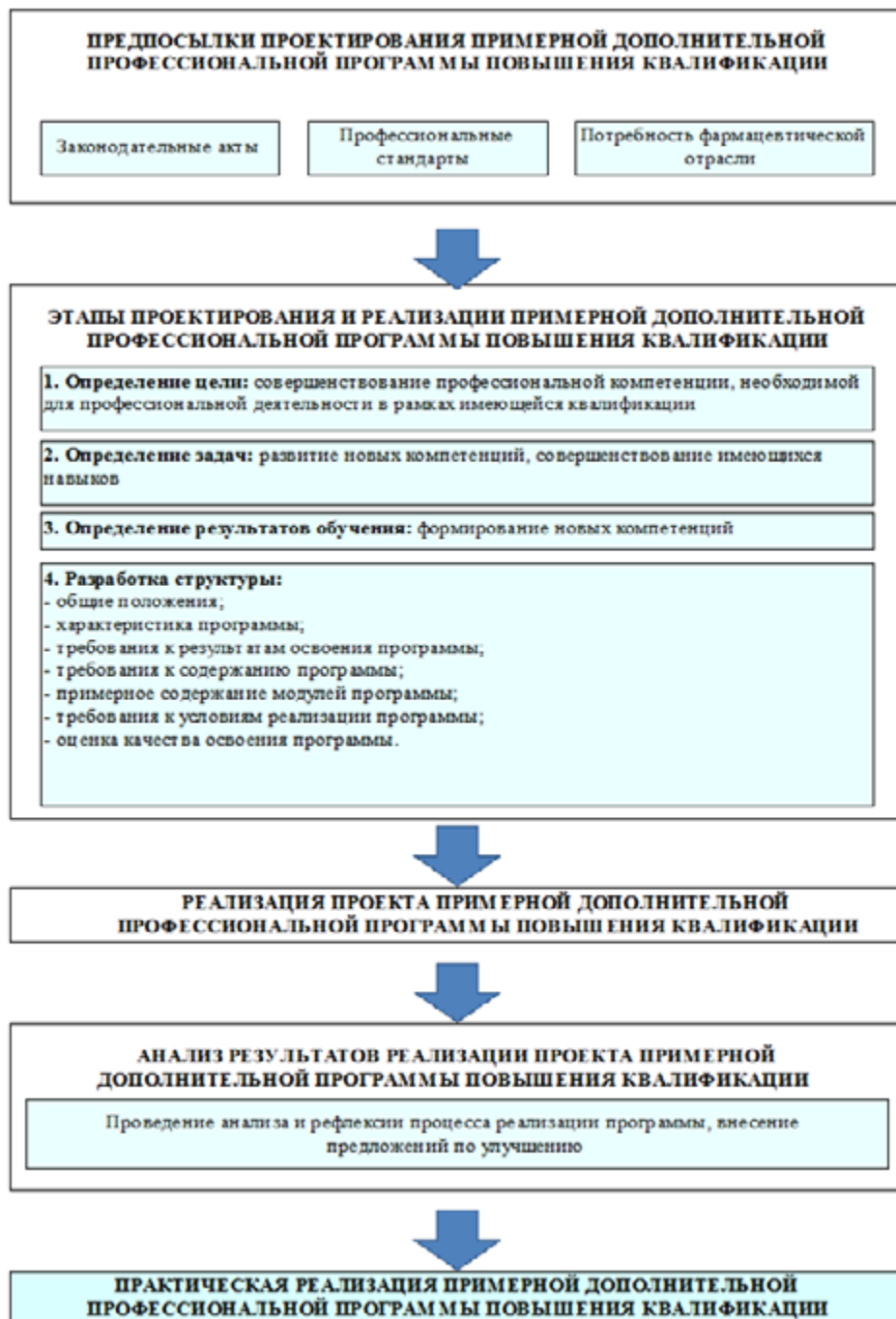


Рис. 26. Этапы проектирования и реализации примерной дополнительной программы повышения квалификации



## **ПРИМЕРНАЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ АУДИТОРОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

(аудит качества (самоинспекция) фармацевтического производства, контрактных производителей, поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов)

### **I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1.1. Настоящая примерная дополнительная профессиональная программа повышения квалификации аудиторов фармацевтических предприятий представляет собой совокупность требований, обязательных при реализации образовательной программы повышения квалификации аудиторов фармацевтических предприятий.

1.2. Цель дополнительной профессиональной программы повышения квалификации аудиторов фармацевтических предприятий (далее – Программа) состоит в совершенствовании профессиональной компетенции, необходимой для профессиональной деятельности в рамках имеющейся квалификации.

### **II. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ АУДИТОРОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

2.1. К освоению Программы допускаются лица, имеющие высшее фармацевтическое, химическое, медицинское, ветеринарное или биологическое образование, и лица, завершившие образовательную программу профессиональной переподготовки специалистов по промышленной фармации, и имеющие опыт работы в области производства и контроля качества лекарственных средств не менее трех лет.

2.2. Формы обучения по Программе определяются организацией, осуществляющей образовательную деятельность, самостоятельно (часть 5 статьи 17 Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»).

2.3. Объем Программы вне зависимости от применяемых образовательных технологий, реализации программы несколькими организациями, осуществляющими образовательную деятельность с использованием сетевой формы, реализации обучения по индивидуальному учебному плану должен быть не менее 240 академических часов.

Сроки освоения дополнительной профессиональной программы определяются образовательной организацией.

2.4. Обучение по Программе может осуществляться как одновременно и непрерывно, так и поэтапно (дискретно), в том числе посредством освоения отдельных модулей, в соответствии с Порядком организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам, утвержденным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 1 июля 2013 г. № 499 (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 20 августа 2013 г., регистрационный № 29444) (далее - приказ Минобрнауки России от 01.07.2013 № 499), и (или) договором об образовании.

2.5. При реализации Программы могут применяться электронное обучение и дистанционные образовательные технологии, сетевая форма реализации образовательных программ в соответствии с федеральным законодательством (часть 2 статьи 13 Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», часть 1 статьи 15 Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»).

### **III. ТРЕБОВАНИЯ К РЕЗУЛЬТАТАМ ОСВОЕНИЯ ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ АУДИТОРОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

3.1. В результате освоения Программы у слушателя должны быть сформированы следующие компетенции, необходимые для профессиональной деятельности: требования Правил GMP, ИСО и НАССР, требования к регистрации лекарственных средств, требования к созданию и ведению документации фармацевтического производства, санитарного режима, охраны труда, пожарной безопасности, экологии окружающей среды, порядок действий при чрезвычайных ситуациях, навыки самостоятельного овладения новыми знаниями с использованием современных образовательных технологий.

### **IV. ТРЕБОВАНИЯ К СОДЕРЖАНИЮ ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ АУДИТОРОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

4.1. Структура реализуемой Программы должна соответствовать требованиям Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам, утвержденным приказом Минобрнауки России от 01.07.2013 № 499 «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам».

4.2. Содержание Программы должно включать все модули, указанные в примерном учебном плане (Таблица 39).

Табл. 39. Примерный учебный план

Наименование модуля	Всего часов
<b>Государственная система регулирования лекарственных средств: основные законодательные и подзаконные правовые нормативные документы Российской Федерации и международный опыт</b>	<b>20</b>
Основные аспекты мировой практики в отношении фармацевтического инспектирования на соответствие требованиям Правил GMP	4
Законодательство Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств	2
Государственный контроль при обращении лекарственных средств	2
Лицензирование производства лекарственных средств	2
Государственный надзор за производством, качеством и безопасностью лекарственных средств	2
Требования к организации производства лекарственных средств	2
Порядок организации и проведения инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие требованиям Правил GMP. Особенности требований инспекций по системам качества	6
<b>Система менеджмента качества фармацевтического производства</b>	<b>40</b>
Концепция обеспечения качества и основные элементы фармацевтической системы качества	10
Методы статистического управления качеством, применяемые для контроля и управления качеством производственных процессов	16
Методы поиска причин несоответствий установленным требованиям при производстве лекарственных средств	14
<b>Самоинспекция и аудит качества на фармацевтическом производстве</b>	<b>130</b>
Принципы разработки документации и управления регламентирующей и регистрирующей документацией для самоинспекции (аудита)	6
Стандарт организации «Самоинспекция и аудит»	12
Сравнительная характеристика видов самоинспекции и аудита	6
Роль, права и обязанности специалистов, ответственных за проведение самоинспекции и аудита	6
Принципы проведения самоинспекции и аудита	6
Объекты самоинспекции и аудита	6
Подготовка к проведению самоинспекции (аудита): составление плана-графика, программы, списка контрольных вопросов	12
Подготовка и управление программы самоинспекции (аудита): цели, разработка, внедрение, мониторинг, анализ, улучшение	10

Методика проведения аудита и документальное оформление результатов самоинспекции (аудита)	8
Самоинспекция (аудит качества) функционирования ФСК	10
Аудит поставщика исходного сырья и упаковочных материалов	12
Аудит испытательных лабораторий	10
Действия по результатам аудита: обнаружение и устранение несоответствий. Система корректирующих и предупреждающих действия	10
Управление рисками для качества. Методы идентификации, анализа и оценки рисков, способы обработки рисков	10
Контроль выполнения мероприятий по устранению и предупреждению несоответствий	6
<b>Фармацевтическая технология в части проверяемых технологических процессов</b>	<b>24</b>
<b>Фармацевтический анализ и контроль качества лекарственных средств</b>	<b>24</b>
<b>Итоговая аттестация</b>	<b>2</b>
<b>ИТОГО</b>	<b>240</b>

Примерное содержание модулей программы приведено в таблице 40.

Табл. 40. Примерное содержание модулей программы

Наименование модуля	Содержание
<b>Государственная система регулирования лекарственных средств: основные законодательные и подзаконные правовые нормативные документы Российской Федерации и международный опыт</b>	Дает представление о жизненном цикле ЛС, об основных принципах государственного регулирования ЛС, системе уполномоченных федеральных органов в сфере обращения ЛС, действующей российской нормативно-правовой базе по регулированию ЛС, основных положениях действующей редакции Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», нормативных правовых актах о лицензировании производства лекарственных средств, других постановлениях и распоряжениях Правительства Российской Федерации, нормативных и методических документах Минздрава России, Роспотребнадзора и Росздравнадзора, Минпромторга России и иных федеральных органов исполнительной власти, иных нормативных документах, дополняющих законодательство Российской Федерации по регулированию лекарственных средств, а также предусматривает ознакомление слушателей с международными подходами к регулированию обращения лекарственных средств, системой надлежащих практик GxP
Основные аспекты мировой практики в отношении фармацевтического	Знакомит слушателей с основными аспектами мировой практики в отношении фармацевтического инспектирования на соответствие требованиям Правил GMP, таких как ВОЗ,

инспектирования на соответствие требованиям правил GMP	PIC/S, ЕС, ICH, ЕАЭС и национальных регуляторных органов США, Канады, Австралии, а также России, Индии, Республики Казахстан, Республики Беларусь.
Законодательство Российской Федерации в сфере обращения лекарственных средств	Знакомит слушателей с требованиями, изложенными в основных законах, регулирующих обращение лекарственных средств. Основные положения Федерального закона «Об обращении лекарственных средств». Постановления Правительства Российской Федерации, основные подзаконные нормативные акты Минздрава России, Минпромторга России, других федеральных органов исполнительной власти, их иерархия. Фармакопеи. Единые принципы и правила обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Система технического регулирования и государственные стандарты, международная стандартизация. Международные стандарты системы менеджмента качества ISO 9001, Руководящие указания по аудиту систем менеджмента ISO 9011, оценка соответствия. Требования к работе различных типов органов инспекции ISO 17020
Государственный контроль при обращении лекарственных средств	Федеральные органы государственной власти, входящие в систему регулирования лекарственных средств: функции в рамках жизненного цикла продукта, электронные ресурсы
Лицензирование производства лекарственных средств	Основные положения лицензирования производств и требования, предъявляемые к предприятиям в России
Государственный надзор за производством, качеством и безопасностью лекарственных средств	Законодательство Российской Федерации по государственному надзору в сфере обращения лекарственных средств. Федеральные органы исполнительной власти, осуществляющие государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств
Правила Надлежащей производственной практики	Знакомит слушателей с содержанием национальных правил и требований GMP. Международные руководства GMP
Порядок организации и проведения инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие требованиям Правил GMP. Особенности требований инспекций по системам качества	Знакомит слушателей с видами инспекций (плановая, сокращенная, специальная, повторная, обзор системы качества), объектами инспекции, содержанием отчета инспектора, особенностями требований инспекций по 6 системам качества
<b>Система менеджмента качества фармацевтического производства</b>	Знакомит слушателей с основными принципами обеспечения качества продукции, порядком выполнения требований Правил GMP, основными элементами системы менеджмента качества, принципами взаимодействия подразделений фармацевтического предприятия по обеспечению качества продукции и управления изменениями условий производства, с

	международным опытом по системам менеджмента качества и управлению рисками для качества, обеспечивает развитие навыков, необходимых для обеспечения эффективного внедрения GMP и проведения самоинспекций и аудитов качества
Концепция обеспечения качества и основные элементы фармацевтической системы качества	Знакомит слушателей с основными принципами обеспечения качества продукции (требования ISO) и основными элементами фармацевтической системы качества в соответствии с требованиями Правил GMP
Методы статистического управления качеством, применяемые для контроля и управления качеством производственных процессов	Знакомит слушателей с основными методами статического управления процессами и качеством продукции
Методы поиска причин несоответствий установленным требованиям при производстве лекарственных средств	Знакомит слушателей с основными методами поиска и анализа коренных причин (первопричин) несоответствий установленным требованиям при производстве лекарственных средств
<b>Самоинспекции и аудит качества на фармацевтическом производстве</b>	Знакомит слушателей с основными принципами планирования аудитов качества и разработки программ, основными инструментами аудита (список контрольных вопросов), подготовки отчетов и контроля выполнения корректирующих мероприятий; Обеспечивает развитие слушателями навыков для аудита системы обеспечения качества, помещений и оборудования, исходного сырья и материалов, технологического процесса, процессов маркировки и упаковки, лабораторных испытаний, процессов разработки продукции, а также предусматривает ознакомление слушателей с подходами по проведению аудитов поставщиков и контрактных организаций
Принципы разработки документации и управления регламентирующей и регистрирующей документацией для самоинспекции (аудита)	Знакомит слушателей с основными принципами разработки документации и управления регламентирующей и регистрирующей документацией для самоинспекции (аудита)
Стандарт организации «Самоинспекция и аудит»	Знакомит слушателей с основными принципами стандартизации, разработки, построения и оформления стандарта организации «Самоинспекция и аудит»
Сравнительная характеристика видов самоинспекции и аудита	Знакомит слушателей с видами самоинспекции и аудита, задачами и особенностями
Роль, права и обязанности специалистов, ответственных за проведение самоинспекции и аудита	Знакомит слушателей с основными функциями и обязанностями специалистов, ответственных за проведение самоинспекции и аудита

Принципы проведения самоинспекции и аудита	Знакомит слушателей с содержанием принципов проведения самоинспекций
Объекты самоинспекции и аудита	Знакомит слушателей с видами объектов самоинспекции и аудита
Подготовка к проведению самоинспекции (аудита): составление плана-графика, программы, списка контрольных вопросов	Знакомит слушателей с порядком подготовки к проведению самоинспекции (аудита): составление плана-графика, программы, списка контрольных вопросов
Подготовка и управление программы самоинспекции (аудита): цели, разработка, внедрение, мониторинг, анализ, улучшение	Знакомит слушателей с порядком подготовки и управления программой самоинспекции (аудита): цели, разработка, внедрение, мониторинг, анализ, улучшение
Методика проведения аудита и документальное оформление результатов самоинспекции (аудита)	Знакомит слушателей с содержанием методики проведения аудита и документальным оформлением результатов самоинспекции (аудита): отчетом по самоинспекции (аудиту)
Самоинспекция (аудит качества) функционирования ФСК	Знакомит слушателей с подходом к организации самоинспекции (аудита качества) функционирования ФСК (аудит 6 систем)
Аудит поставщика исходного сырья и упаковочных материалов	Знакомит слушателей с подходом к организации аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов
Аудит испытательных лабораторий	Знакомит слушателей с подходом к организации аудита испытательных лабораторий
Действия по результатам аудита: обнаружение и устранение несоответствий. Система корректирующих и предупреждающих действия.	Знакомит слушателей с порядком действий по результатам аудита: обнаружение и устранение несоответствий, также с системой корректирующих и предупреждающих действий
Управление рисками для качества. Методы идентификации, анализа и оценки рисков, способы обработки рисков. Модель планирования самоинспекций (аудитов) на основе риска	Знакомит слушателей с методами идентификации, анализа и оценки рисков, способами обработки рисков. Порядок построения модели планирования самоинспекций (аудитов) на основе риска
Контроль выполнения мероприятий по устранению и предупреждению несоответствий	Знакомит слушателей с порядком контроля выполнения мероприятий по устранению и предупреждению несоответствий

<b>Фармацевтическая технология в части проверяемых технологических процессов</b>	Знакомит слушателей с основными технологическими процессами получения лекарственных форм (твердые дозированные формы, включая формы с модифицированным высвобождением), жидкие и мягкие лекарственные формы (растворы, суспензии, капли, спреи, мази, гели) и их контролем, принципами валидации технологического процесса, масштабирования и переноса технологий, организации получения и хранения материалов, готовой продукции; основными видами упаковочных материалов и их влиянием на безопасность и стабильность лекарственных препаратов, принципами организации операций по упаковке лекарственных средств, мерами по предупреждению перепутывания печатных (включая инструкции по медицинскому применению) материалов и предупреждению фальсификации готовых препаратов
<b>Фармацевтический анализ и контроль качества лекарственных средств</b>	Знакомит слушателей с основными процессами испытательной лаборатории, основными фармакопейными методами анализа, принципами стандартизации и нормирования качества лекарственных средств, основными принципами надлежащей лабораторной практики для испытательных лабораторий

4.3. Модули, приведенные в примерном учебном плане Программы, являются обязательными для освоения слушателями. Образовательная организация имеет право перераспределять объем времени, отводимого на освоение обязательных модулей Программы, при условии реализации минимума содержания в объеме не более 30 процентов трудоемкости модуля. В случае перераспределения часов между модулями не допускается исключение основной тематики, определенной в примерном учебном плане Программы.

4.4. Допускается зачет модулей, освоенных в процессе предшествующего обучения по основным профессиональным образовательным программам и (или) дополнительным профессиональным программам, порядок которого определяется образовательной организацией самостоятельно.

4.5. Порядок проектирования и реализации Программы определяется образовательной организацией в соответствии с Порядком организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам, утвержденным приказом Минобрнауки России от 01.07.2013 № 499.

## **V. ТРЕБОВАНИЯ К УСЛОВИЯМ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ АУДИТОРОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

5.1. Требования к кадровым условиям реализации Программы:

5.1.1. Доля штатных преподавателей (в приведенных к целочисленным значениям ставок) должна составлять не менее 70 процентов от общего количества преподавателей, обеспечивающих образовательный процесс в образовательной организации.



5.2. Требования к материально-техническому и учебно-методическому обеспечению Программы:

5.2.1. Образовательная организация, реализующая данную Программу, должна располагать материально-технической базой, включая современные аудитории, библиотеку, мультимедийный проектор, аудиовизуальные средства, оргтехнику, копировальные аппараты. Материальная база должна соответствовать действующим санитарно-техническим нормам и обеспечить проведение всех видов лабораторной, практической, дисциплинарной и междисциплинарной подготовки слушателей, предусмотренных учебным планом реализуемой образовательной программы.

5.2.2. В случае применения электронного обучения, дистанционных образовательных технологий каждый обучающийся в течение всего периода обучения должен быть обеспечен индивидуальным неограниченным доступом к электронной информационно-образовательной среде, содержащей все электронные образовательные ресурсы, перечисленные в рабочих программах дисциплин (модулей), практик, стажировок, размещенные на основе прямых договорных отношений с правообладателями (часть 3 статьи 16 Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»).

## **VI. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОСВОЕНИЯ ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ АУДИТОРОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

6.1. Ответственность за реализацию Программы в полном объеме в соответствии с учебным планом, качество подготовки обучающихся несет образовательная организация (часть 7 статьи 28 Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»).

6.2. Оценка качества освоения Программы слушателями включает текущий контроль успеваемости, промежуточную аттестацию обучающихся и итоговую аттестацию.

Промежуточная аттестация обучающихся должна проводиться по каждому модулю программы.

Конкретные формы и процедуры текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся устанавливаются образовательной организацией самостоятельно и доводятся до сведения обучающихся в сроки, определенные в локальных актах образовательной организации.

6.3. Освоение Программы завершается итоговой аттестацией обучающихся в форме, определяемой образовательной организацией самостоятельно (часть 14 статьи 76 Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»).

6.4. Лицам, успешно освоившим Программы и прошедшим итоговую аттестацию, выдается удостоверение о повышении квалификации.

Лицам, не прошедшим итоговой аттестации или получившим на итоговой аттестации неудовлетворительные результаты, а также лицам, освоившим часть Программы и (или) отчисленным из организации, выдается справка об обучении или о периоде обучения по образцу, самостоятельно устанавливаемому организацией, в соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2013 № 499.

## **Выводы к главе 5**

В главе был проведен анализ квалификационным требований, предъявляемых к государственным инспекторам и аудиторам, проведен анализ требований к подготовке специалистов по самоинспекции (внутренних аудиторов).

Предложен проект примерной дополнительной профессиональной программы повышения квалификации аудиторов фармацевтических предприятий (аудит качества (самоинспекция) фармацевтического производства, контрактных производителей, поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инспектирование является неотъемлемой составляющей государственной системы контроля качества и безопасности ЛС. основополагающими документами в организации инспектирования являются принципы требований Правил GMP и стандарты ISO.

Проведенный информационно-аналитический анализ мирового и российского опыта проведения фармацевтического инспектирования на соответствие требованиям Правил GMP определил, что в мире разработано большое количество руководств, национальных правил GMP, стандартов, рекомендаций, законов, приказов министерств, касающихся фармацевтического инспектирования, однако отсутствует единая система фармацевтического инспектирования. В России на сегодняшний день отсутствуют система качества фармацевтического инспектората.

В соответствии с требованиями Правил GMP самоинспекции и (или) аудит качества являются обязательным видом деятельности любого фармацевтического предприятия. Международные и национальные нормативные документы и методические рекомендации могут быть полезны производителям ЛС при подготовке к официальному инспектированию, однако в нормативных документах отсутствуют методические указания, разъясняющие проведение фармацевтическим предприятием самоинспекции ФСК и проведение внешнего аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов на соответствие требованиям Правил GMP.

С использованием системного и процессного подходов в работе было выполнено моделирование самоинспекции функционирования ФСК, разработаны методические рекомендации с перечнем вопросов по проведению самоинспекции ФСК на соответствие требованиям Правил GMP, предложен проект СТО «Самоинспекция и аудит».

С использованием системного и процессного подходов было выполнено моделирование аудита поставщика исходного сырья и упаковочных материалов. Разработан алгоритм предварительного выбора поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов и методические рекомендации по проведению внешнего аудита поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов на соответствие требованиям Правил GMP, ИСО, НАССР.

Также, проведенный анализ отечественной и международной литературы и нормативной базы показал, что отсутствуют единые квалификационные требования и подходы к обучению фармацевтических инспекторов и аудиторов.

После проведенного анализа требований к подготовке специалистов по самоинспекции (внутренних аудиторов) был предложен проект примерной дополнительной профессиональной программы повышения квалификации аудиторов фармацевтических предприятий (аудит качества (самоинспекция) фармацевтического производства, контрактных производителей, поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС (англ. active pharmaceutical ingredient) – активная фармацевтическая субстанция

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЛС – готовое лекарственное средство

ГОСТ – Межгосударственный стандарт

ЕАЭС – Евразийский экономический союз

ЕК – Европейская комиссия

ЕС – Европейский союз

ЕЭК – Европейский экономический союз

ИСМ – интегрированная система менеджмента

КК – контроль качества

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

НД – нормативная документация

ОКК – отдел контроля качества

ООК – отдел контроля качества

ОСТ – отраслевой стандарт

ОЭСР – Организации экономического сотрудничества и развития

РК – Республика Казахстан

РКК – руководитель подразделения контроля качества

РП – руководитель производства

РУ – регистрационное удостоверение

СОП – стандартная операционная процедура

СТО – стандарт организации

ТУ – технические условия

ФЗ – Федеральный закон

ФСК – фармацевтическая система качества

САРА (англ. Corrective and Preventive Actions) – корректирующие и предупреждающие действия

СВЕР (англ. Center for Biologies Evaluation and Research) – Центр оценки и исследований биопрепаратов

CDSCO (англ. Central Drugs Standard Control Organization) – Национальный регуляторный орган Индии по лекарственным средствам

CFR (англ. Code of Federal Regulations) – Свод федеральных постановлений США

CRO (англ. contract research organization) – контрактная исследовательская организация

EDQM (англ. European Directorate for the Quality of Medicines) – Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранения

EMA (англ. The European Medicines Agency) – Европейское агентство по лекарственным средствам

FD&C (англ. Federal Food, Drug and Cosmetic Act) – Федеральный закон США о продуктах питания, лекарственных и косметических средствах

FDA (англ. Food and Drug Administration) – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США

GACP (англ. Good Agriculture and Collection Practice) – надлежащая практика выращивания, сбора и хранения исходного сырья растительного происхождения

GAMP (англ. Good Automated Manufacturing Practice) – надлежащая практика автоматизированного производства

GCP (англ. Good Clinical Practice) – надлежащая клиническая практика

GDP (англ. Good Distribution Practice) – надлежащая дистрибьюторская практика

GEp (англ. Good Engineering Practice) – надлежащая инженерная практика

GLP (англ. Good Laboratory Practice) – надлежащая лабораторная практика

GMP (англ. Good Manufacturing Practice) – надлежащая производственная практика

GPhP (англ. Good Pharmacopoeial Practice) – надлежащая фармакопейная практика

GPQCL (англ. WHO Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories) – надлежащая практика для лабораторий контроля качества лекарственных средств ВОЗ

GRP (англ. Good Regulatory Practice) – надлежащая регуляторная практика

GSP (англ. Good Storage Practice) – надлежащая практика хранения лекарственных средств

GxP (англ. Good ... Practice) – система надлежащих практик

НАССР (англ. Hazard Analysis and Critical Control Points) – анализ рисков и критических контрольных точек

ICH (англ. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) – Международная конференция по гармонизации требований к регистрации лекарственных средств для медицинского применения

ICMRA (англ. International Coalition of Medicines Regulatory Authorities) – Международная коалиция регуляторных органов

ИРЕС (англ. International Pharmaceutical Excipient Council) – Международный совет по фармацевтическим вспомогательным веществам

ISO (англ. International Organization for Standardization) – Международная организация по стандартизации

LIMS (англ. Laboratory Information Management System) – система менеджмента лабораторных данных

MRA (англ. Mutual recognition agreements) – взаимные соглашения о признании

NMRA (англ. The National medicines regulatory authorities) – национальный орган по регулированию лекарственных средств

OOS (англ. Out-of-Specification Result) – отклонение от требований спецификации

PAT (англ. Process analytical technology) – процессно-аналитическая технология

PIC/S (англ. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) – Схема сотрудничества фармацевтических инспекций

QCL (англ. quality control laboratories) – лаборатория контроля качества ЛС

WHOPIR (англ. WHO Public Inspection Reports) – отчеты об инспекциях ВОЗ

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Александров А.А.* Новые вызовы и возможности для системы качества (ICH Q10). Промышленное обозрение. Фармацевтическая отрасль. 2008; 4 (9): 19–21. [Электронный ресурс] URL: <http://www.vialek.ru/press/articles/634>.
2. *Александрова Е.Л.* Материалы II Всероссийской GMP-конференции. Геленджик, 2017.
3. *Пыхтин А.В.* Аудит систем качества: уч. пособие. Оренбург: ГОУ ОГУ, 2008. 113 с.
4. *Белобрагин В.Я., Самородов В.А., Герасимов Б.И., Трофимов А.В., Пахомова С.А., Пономарева О.С.* Управление качеством продукции. РИА «Стандарты и качество», 2005.
5. *Береговых В.В., Пятигорская Н.В.* Концепция «Стратегии развития фармацевтической промышленности до 2020 года». Медицинская наука и практика. Наномедицина России. Состояние и перспективы. 2009; 1: 108–109.
6. *Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И.* и др. Организация производства и контроля качества лекарственных средств. М.: РАМН, 2013. 647 с.
7. *Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И.* и др. Системный подход к регистрации лекарственных средств в России и за рубежом. М.: РАМН, 2013. 282 с.
8. *Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р., Корнеева Л.В.* GMP как элемент обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Ремедиум. 2014; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gmp-kak-elementobespecheniya-kachestva-bezopasnosti-i-effektivnosti-lekarstvennyh-preparatov>.
9. *Васильев А.Н., Реутская Л.А., Байдуллаева Ш.А., Горячев Д.В., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р.* Качество лекарственных препаратов. Суть вопроса и зарубежный опыт. Ремедиум. 2014; 10.
10. ВОЗ: семинар по преквалификации для производителей противотуберкулезных лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: <https://www.apteka.ua/article/80544>.
11. *Гозепол К.* Самоинспекции / внутренний аудит. Фармацевтическая отрасль. 2011;1(24): 84–89. [Электронный ресурс] URL: [https://archive.promoboz.com/n1\\_24/84-89.pdf](https://archive.promoboz.com/n1_24/84-89.pdf).
12. ГОСТ Р 56430-2015/GNTF/SG3/N18:2010. Система менеджмента качества. Изделия медицинские. Руководство по корректирующим и предупреждающим действиям и связанным процессам системы менеджмента качества. [Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200122020>.

13. ГОСТ Р ИСО 19011-2012. Руководящие указания по аудиту систем менеджмента. [Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200095049>.

14. ГОСТ Р ИСО 22000-2019. Системы менеджмента безопасности пищевой продукции. Требования к организациям, участвующим в цепи создания пищевой продукции.

15. ГОСТ Р ИСО 9000-2015. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь. [Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200124393>.

16. ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Системы менеджмента качества. Требования. [Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200124394>.

17. *Гэд Ш.К.* и др. Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование: Практическое руководство. Пер. с англ. под ред. В.В. Береговых. СПб.: ЦОП «Профессия», 2013. 960 с.

18. *Шеремет Д., Суйц В.П.* Аудит: Учебник - 2-е издание; М.: ИНФРА-М, 2000.

19. Евразийская экономическая комиссия: официальный сайт. [Электронный ресурс] URL: <http://eec.eaeunion.org/ru/act/txnreg/deptexreg/LS1/Pages/orls.aspx>.

20. Евразийская экономическая комиссия: официальный сайт. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. [Электронный ресурс] URL: [http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Sog1\\_LS\\_Itoq.pdf](http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Sog1_LS_Itoq.pdf).

21. Жизненный цикл лекарственных средств. Под ред. Ю.В. Олефира, А.А. Свистунова. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 280 с.

22. *Иванов А.И., Хабриев Р.У., Сударев И.В., Гандель В.Г.* Классификация документации системы менеджмента качества предприятия – производителя лекарственных средств. Ремедиум. 2008;8.

23. *Иванова О.А., Авакян А.Э., Макарова В.И., Иванова И.В.* Исследование доступности ЛС населению различных регионов Российской Федерации в современных условиях модернизации здравоохранения. Экология человека. 2005;10.

24. *Ивашечкова Н.С., Беляев В.В.* Фармацевтическая система качества – обеспечение качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств. Сеченовский вестник (электронное приложение к журналу). 2016; 2 (24): 16–17.

25. *Ивашечкова Н.С., Береговых В.В.* Государственный контроль качества лекарственных средств в России. В сб.: Итоги научных исследований (сб. ст. Межд. науч.-практ. конф.). 2015; 188–192.

26. *Ковалева Е.Л., Баландина И.А., Митькина Л.И.* Международный и отечественный опыт в сфере регулирования допуска фармацевтических



субстанций и вспомогательных веществ в производство лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2011; 1. [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnyy-i-otechestvennyy-opyt-v-sfereregulirovaniya-dopuska-farmatsevticheskikh-substantsiy-i-vspomogatelnyh-veschestv-v> .

27. *Ковалева Е.К.* Анализ критических стадий в производстве лекарственных средств из растительного сырья: дис. ... канд. фарм. наук. М., 2014. 139 с.

28. Кодекс профессиональной этики аудиторов. [Электронный ресурс] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72147936/#review>.

29. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 г. № 193-IV. [Электронный ресурс] URL: [https://kodeksy.kz/ka/o\\_zdorove\\_naroda\\_i\\_sisteme\\_zdravoohraneniya.htm](https://kodeksy.kz/ka/o_zdorove_naroda_i_sisteme_zdravoohraneniya.htm).

30. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Серия технических докладов ВОЗ, 823. Приложение 2. Временное руководство по инспекции производителей фармацевтических препаратов. [Электронный ресурс] URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39645/WHO\\_TRS\\_823\\_\(part1\)\\_rus.pdf;jsessionid=08EEFEC5236D7F56EAAFC6CD4D91AEE7?sequence=2](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39645/WHO_TRS_823_(part1)_rus.pdf;jsessionid=08EEFEC5236D7F56EAAFC6CD4D91AEE7?sequence=2).

31. Комментарии к руководству Европейского союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии. Под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, С.В. Максимова. М.: Перо, 2014. 488 с.

32. *Конюшкова А.Н., Савченко А.Ю., Давыдова К.С., Раменская Г.В., Кулес В.Г.* Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических ЛС. Требования ВОЗ и Министерства здравоохранения Канады. Ремедиум. 2011;7.

33. *Корецкая Л.В.* Тенденции в технологиях продвижения лекарственных препаратов. Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2017;2.

34. *Крашенинников А.Е., Матвеев А.В., Егорова Е.А.* Разработка и внедрение в систему фармаконадзора информационных баз данных нежелательных реакций и их значение в повышении безопасности ЛС. Вестник ВолгГМУ. 2018;3(67): 8–12.

35. *Литовкина М.И.* Роль Всемирной организации здравоохранения в контроле лекарственной безопасности. Вопросы современной юриспруденции: сб. ст. по матер. XXI межд. науч.-практ. конф. Новосибирск: СибАК, 2013.

36. *Маличенко В.С.* Международно-правовые механизмы обеспечения безопасности обращения лекарственных средств: дис. ... канд. юрид. наук. М., 2015. 196 с.

37. *Меркушова Н.И., Терентьев А.Е.* Перспективы и проблемы формирования интегрированных систем менеджмента на предприятиях. УЭКС. 2012;1(37). [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/>

perspektivy-i-problemy-formirovaniya-integrirovannyhsistem-menedzhmenta-na-predpriyatiyah (дата обращения: 10.03.2020).

38. *Мешковский А.П.* Диалоги о качестве. Фармацевт-практик. [Электронный ресурс] URL: <http://fp.com.ua/articles/dialogi-o-kachestve>.

39. *Мешковский А.П.* Еще одна попытка. Россия подала предварительную заявку на вступление в авторитетную глобальную организацию. Российская газета. 2017; 233(7399). [Электронный ресурс] URL: <https://rg.ru/2017/10/13/rf-podala-zaiavku-navstuplenie-v-shemu-sotrudnichestva-farminspekci.html>.

40. *Мешковский А.П.* К вопросу о международном сотрудничестве в сфере лекарственного обеспечения населения. Медицинские технологии, оценка и выбор. 2015; 2: 24–32.

41. *Мешковский А.П.* Роль инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие надлежащей производственной практике в обеспечении качества лекарственных препаратов на рынке. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 1 (23). [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-inspektirovaniyaproizvoditeley-lekarstvennyh-sredstv-na-sootvetstvie-nadlezhaschey-proizvodstvennoypraktike-v-obespechenii>.

42. *Мешковский А.П., Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И., Иващенко Н.С., Шабалина М. М.* Фармацевтическая промышленность Индии. Ремедиум. 2017; 5. [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmatsevticheskayapromyshlennost-indii>.

43. *Мешковский А.П., Роннингер С.* Практика инспектирования по GMP. Перспективы сближения национальных подходов, взаимного использования и признания результатов. Новости GMP, 2017.

44. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Первый сертификат соответствия Правилам GMP ЕАЭС. [Электронный ресурс] URL: <http://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/pervyy-sertifikat-sootvetstviya-leksredstv>.

45. Минпромторг России отчитался об инспектировании производителей лекарственных средств на соответствие требованиям GMP. Разработка и регистрация лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: <http://pharmjournal.ru/novosti-regulyatorov/minpromtorg-rossii-otchitalsya-obinspektirovanii-proizvoditelejlekarstvennyh-sredstv-na-sootvetstvie-trebovaniyam-gmp>.

46. *Мионов А.Н., Сакаева И.В., Матюшин А.А., Шпрах З.С., Косарева Т.В.* Система регуляторных органов Европы в сфере обращения ЛС. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013; 2.

47. *Мионова М.М., Ковалева Е.Л.* Оценка качества вспомогательных веществ на этапе регистрации лекарственных препаратов. Химико-фармацевтический журнал. 2015; 49 (6): 34–39.

48. *Мионова М.М., Ковалева Е.Л.* Требования к производству вспомогательных веществ, используемых в составе лекарственных средств (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2015; 49 (5): 52–56.

49. Научные рекомендации ЕМА. [Электронный ресурс] URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>.

50. *Николенко Н.С., Береговых В.В.* Международные подходы к формированию системы качества фармацевтического инспектората. Ремедиум. 2019; (12): 44–53. DOI: 10.21518/1561-5936-2019-12-44-53.

51. *Николенко Н.С., Пятигорская Н.В., Береговых В.В.* Анализ регуляторных требований в сфере инспектирования производителей лекарственных средств. Высшая школа: научные исследования: Мат-лы межвузов. науч. конгресса. Москва, 24 января 2020 г. Т. 1. М.: Инфинити, 2020. С. 63–71.

52. *Нифантьев О.Е.* GMP – надлежащая производственная практика в вопросах и ответах. Выпуск 3. Самоинспекция. М., 2003. С. 144.

53. О введении в действие стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)». [Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru/document/901755081>.

54. *Орлов В.А.* Обзор руководства PIC/S по классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP. Ремедиум. 2019;(3):34–39. DOI:10.21518/1561-5936-2019-3-34-39.

55. *Орлов В.А., Шестаков В.Н.* К вопросу об оценке перспектив присоединения России к PIC/S. Ремедиум. 2016;12.

56. *Богданова Н.А., Рябова М.А.* Основы аудита: уч. пособие. Ульяновск: УлГТУ, 2009. 229 с.

57. Официальный сайт ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик». Типичные несоответствия иностранных фармплощадок по главам Правил GMP. [Электронный ресурс] URL: <https://gilsinp.ru/?news=tipichnyenesootvetstviya-inostrannyh-farmploshhadok-poglavam-pravil-gmp>.

58. Правила независимости аудиторов и аудиторских организаций одобрены Советом по аудиторской деятельности 19 декабря 2019 г. (протокол № 51). [Электронный ресурс] URL: [https://m.minfin.ru/ru/document/?id\\_38=122972-pravila\\_nezavisimosti\\_auditorov\\_i\\_auditorskikh\\_organizatsii](https://m.minfin.ru/ru/document/?id_38=122972-pravila_nezavisimosti_auditorov_i_auditorskikh_organizatsii).

59. Правила cGMP США [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>.

60. Практикум по технологии лекарственных форм: уч. пособие. 3-е изд., перераб. и доп. Под ред. И.И. Краснюка. М.: Академия, 2007. 426 с.

61. *Шестаков В.Н.* Что такое хорошо и что такое плохо в фармацевтическом производстве / Шестаков В.Н., Подпружников Ю.В. – М.: 2017. – 180 с.: ил.

62. Приказ Минздрава России от 25.01.2019 г. № 23н «Об утверждении административного регламента Министерства здравоохранения Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по регистрации лекарственных средств, предназначенных для обращения на общем рынке

лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78». [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_320345/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320345/).

63. Приказ Минпромторга России от 12.04.2016 г. № 1153 «Об утверждении реестра инспекторов, осуществляющих инспектирование производителей лекарственных средств на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики». [Электронный ресурс] URL: <http://minpromtorg.gov.ru/docs/#!30785>.

64. Приказ Минпромторга России от 12.12.2013 г. № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств». [Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru/document/499066488>.

65. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 г. № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/70451198/>.

66. Приказ Минпромторга России от 21.12.2015 г. № 4184 «Об определении федерального бюджетного учреждения «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации уполномоченным учреждением на проведение инспектирования». [Электронный ресурс] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71246208/>.

67. Приказ Минпромторга России от 26.05.2016 г. № 1714 «Об утверждении административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче заключений о соответствии производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики». [Электронный ресурс] URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71362624/>.

68. Приказ Минфина России от 09.01.2019 г. № 2н «О введении в действие международных стандартов аудита на территории Российской Федерации и о признании утратившими силу некоторых приказов Министерства финансов Российской Федерации». [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420280489>.

69. Приказ Минфина России от 14.11.2018 г. № 232н «Об утверждении Порядка проведения квалификационного экзамена лица, претендующего на получение квалификационного аттестата аудитора». [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_326035](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_326035).

70. Проект. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О лицензировании отдельных видов деятельности». [Электронный ресурс] URL: <https://regulation.gov.ru/projects#npa=96424>.

71. Аладышева Ж.И., Береговых В.В., Демина Н.Б., Николенко Н.С. и др. Промышленная фармация. Путь создания продукта: монография. Под ред. А.Л. Хохлова и Н.В. Пятигорской. М., 2019. 394 с.

72. Пятигорская Н.В., Береговых В.В., Аладышева Ж.И., Беляев В.В., Мешковский А.П., Пятигорский А.М. Система автоматизированного документооборота Системы управления качеством фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP. Вестник РАМН. 2017;2. [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-avtomatizirovannogo-dokumentooborota-sistemyupravleniya-kachestvom-farmatsevticheskogo-predpriyatiya-v-sootvetstvii-s>.

73. Пятигорская Н.В., Ивашечкова Н.С., Береговых В.В., Мешковский А.П., Аладышева Ж.И., Пятигорский А.М., Ишмухаметов А.А. Структурированный подход к проведению самоинспекции фармацевтической системы качества на производстве лекарственных средств. Ремедиум. 2017; 10. С. 48–54. [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturirovannyy-podhod-k-provedeniyu-samoinspektsiifarmatsevticheskoy-sistemy-kachestva-na-proizvodstve-lekarstvennyh-sredstv>.

74. Пятигорская Н.В., Мешковский А.П., Береговых В.В., Аладышева Ж.И., Беляев В.В., Пятигорский А.М., Ивашечкова Н.С. Управление изменениями условий регистрации лекарственных препаратов: новое руководство ICH Q12. Вестник Российской академии медицинских наук. 2018;73(3):181–189.

75. Пятигорская Н.В., Самылина И.А., Береговых В.В. и др. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств из растительного сырья: уч.-метод. пособие. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.

76. Пятигорская Н.В., Чикин А.Д., Сапожникова Э.А., Ивашечкова Н.С. РАТ – основа для современных фармацевтических исследований, производства и гарантии качества. История возникновения. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; 3 (4): С. 48–52.

77. Решение коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата». [Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru/document/551086559>.

78. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207780/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207780/).

79. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207379](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379).

80. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 93 «О признании результатов инспектирования производства лекарственных

ных средств». [Электронный ресурс] URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411966/cncd\\_21112016\\_93](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411966/cncd_21112016_93).

81. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 82 «Об утверждении общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государств – членов Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207371/92d3e3d03094ed76da5c15fa72b687f1cebd5931/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207371/92d3e3d03094ed76da5c15fa72b687f1cebd5931/).

82. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 82 «Об утверждении общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государств – членов Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс] URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd\\_21112016\\_82](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd_21112016_82).

83. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 83 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций». [Электронный ресурс] URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411936/cncd\\_21112016\\_83](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411936/cncd_21112016_83).

84. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 90 «Об утверждении Порядка формирования и ведения реестра фармацевтических инспекторов Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс] URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411957/cncd\\_21112016\\_90](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411957/cncd_21112016_90).

85. *Рождественский Д.* Административные вопросы надлежащей производственной практики ЕАЭС. Новости GMP. 2019; 2 (19). [Электронный ресурс] URL: <https://gmpnews.ru/2020/02/administrativnyye-voprosy-nadlezhashhej-proizvodstvennojpraktiki-eaes>.

86. Роль ВОЗ в мерах по обеспечению наличия качественной, безопасной, эффективной и доступной медицинской продукции. Рабочая группа государств-членов по некондиционной/поддельной/ложно маркированной/фальсифицированной/контрафактной медицинской продукции. А/SSFFC/WG/2 Пункт 4 предварительной повестки дня. [Электронный ресурс] URL: [http://apps.who.int/gb/sf/pdf\\_files/A\\_SSFFC\\_WG2-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/sf/pdf_files/A_SSFFC_WG2-ru.pdf).

87. *Ростова Н.Б., Кудряшова А.И.* Информация о ЛС. Национальное регулирование и международные подходы. Российский медицинский журнал. 2015; 5.

88. Руководящие принципы ВОЗ в отношении обеспечения гарантированного качества лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/guidelines/ru](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/guidelines/ru).

89. *Свиштунов А.А., Аладышева Ж.И., Пятигорская Н.В., Береговых В.В., Беляев В.В., Ивашечкова Н.С., Шабалина М.М., Апазов А.Д., Неволлина Е.В.* Профессиональные стандарты в области промышленной фармации. Ремедиум. 2015; 10: 12–19.

90. *Столыпин В., Гурарий Л.* Требования GMP к упаковке лекарственных средств (часть 1). Ремедиум. 2004; 10.

91. *Толочко В.М., Артюх Т.А.* Сравнительные аспекты элементов системы обеспечения качества ЛС за рубежом и в Украине. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2014; 11(182).

92. Указ президента Российской Федерации от 06.06.2019 № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».

93. ФБУ «ГИЛС и НП»: официальный сайт. [Электронный ресурс] URL: <https://gilsinp.ru>.

94. ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик»: официальный сайт. Россия сможет присоединиться к PIC/S и выйти на новые фармацевтические рынки [Электронный ресурс] URL: <https://gilsinp.ru/?news=rossiya-smozhet-prisoedinitnya-k-pic-s-i-vyjti-na-novye-farmatsevticheskie-rynki>.

95. Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 № 273-

ФЗ. [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_140174/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/)

96. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

[Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350).

97. Федеральный закон от 30.12.2008 № 307-ФЗ «Об аудиторской деятельности». [Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru/document/902135946>.

98. *Хосева Е.Н., Морозова Т.Е.* Организация контроля качества, эффективности и безопасности ЛС на государственном уровне за рубежом и в России. Качественная клиническая практика. 2013; 2: 53–58.

99. *Цыганова Л.В., Тухомирова О.И., Дриняев В.* Комбинированный аудит интегрированной системы менеджмента фармпредприятия. Ремедиум. 2006; 12: 51–54.

100. *Чукреева Н.В.* Исторические этапы эволюции систем обеспечения и контроля качества лекарственных средств. Ремедиум. 2016; 6: 44–49. DOI: 10.21518/1561-5936-2016-6-44-50.

101. *Hoен E.F., Hogerzeil H.V., Quick J.D., Sillo H.B.* A quiet revolution in global public health: The World Health Organization's Prequalification of Medicines Programme. J Public Health Policy. 2014 May; 35 (2): 137–161.

102. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France). [Электронный ресурс] URL: режим доступа: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agenced-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agenced-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)

103. An official website of AGES - Austrian Agency for Health and Food Safety Ltd. (официальный сайт Австрийского агентства по охране здоровья и безопасности пищевых продуктов). [Электронный ресурс] URL: <https://www.ages.at/en/healthy-life-forhumans-animals-and-plants>.

104. An official website of the European Union. [Электронный ресурс] URL: [https://europa.eu/european-union/index\\_en](https://europa.eu/european-union/index_en).

105. An official website of the ICH: официальный сайт. [Электронный ресурс] URL: <https://www.ich.org/home.html>.

106. An official website of the PIC/S. [Электронный ресурс] URL: [www.picscheme.org](http://www.picscheme.org).

107. An official website of The Sweden Medical Products Agency (MPA). [Электронный ресурс] URL: <https://www.lakemedelsverket.se/en>.

108. An official website of WHO. [Электронный ресурс] URL: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/norms\\_standards/en](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/norms_standards/en).  
Нормы, стандарты, руководства ВОЗ.

109. An official website of WHO, Essential medicines and health products, Guidelines. [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/guidelines/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/guidelines/en/).

110. Australian International agreements and arrangements for GMP clearance. [Электронный ресурс] URL: <https://www.tga.gov.au/international-agreements-and-arrangements-gmp-clearance>.

111. *Brooke K. Higgs*. Inspection Trends. American Society for Quality Richmond, VA Section. March 8, 2016. [Электронный ресурс] URL: <http://www.fda.gov>.

112 CFR – Code of Federal Regulations Title 21, Part 211. [Электронный ресурс] URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>.

113. CFR – Code of Federal Regulations, Title 21, Part 210. [Электронный ресурс] URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=210>.

114. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. European Commission. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilationcommunity-procedures-inspections-exchange-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilationcommunity-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf).

115. *Brower V*. Counterfeit and substandard malaria drugs in Africa. *Lancet Infect Dis*. 2017 Oct;17(10):1026–1027.

116. *Hennig M., Hundt F., Busta S., Mikus S., Sanden P.H., Sörgel A., Ruppert T*. Current practice and perspectives in CRO oversight based on a survey performed among members of the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (vfa). *Ger Med Sci*. 2017; Jan 26; 15: Doc02.

117. Di Morris Deficiency Data Review April 2011 to March 2012. April 2012. MHRA. [Электронный ресурс] URL: <http://www.gov.uk/>.

118. *Narayan H., Thomas S.H., Eddleston M., Dear J.W., Sandilands E., Bateman D.N*. Disproportionate effect on child admissions of the change in Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency guidance for management of paracetamol poisoning: an analysis of hospital admissions for paracetamol overdose in England and Scotland. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Dec; 80(6): 1458–1463.



119. *Gobbini E., Pilotto S., Pasello G., Polo V., Di Maio M., Arizio F., Galetta D., Petrillo P., Chiari R., Matocci R., Di Costanzo A., Di Stefano T.S., Aglietta M., Cagnazzo C., Sperduti I., Bria E., Novello S.* Effect of Contract Research Organization Bureaucracy in Clinical Trial Management: A Model From Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018 Mar; 19 (2): 191–198.

120. EudraLex. Volume 4: Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. [Электронный ресурс]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).

121. *Verma A., Sachan D., Elhence P., Pandey H., Dubey A.* Events at blood collection area due to nonconforming blood bags and plateletpheresis kits: need for timely corrective and preventive actions. *Transfusion*. 2012 Jul; 52 (7 Pt 2): 1622–1627.

122. Finnish Medicines Agency (официальный сайт Агентства по безопасности и развитию в области фармацевтики Финляндии). [Электронный ресурс] URL: [https://www.fimea.fi/web/en/supervision/pharmaceutical\\_industry](https://www.fimea.fi/web/en/supervision/pharmaceutical_industry).

123. Food and Drug Administration. Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry. [Электронный ресурс] URL: <http://www.vialek.ru/press/articles/636>.

124. German central health authority for medicines and medical equipment (официальный сайт Центрального органа Германии по охране здоровья в отношении лекарственных средств и медицинского оборудования). [Электронный ресурс] URL: <https://www.zlg.de/440>.

125. Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7. [Электронный ресурс] URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf>.

126. Guidelines on the formalized risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use. Official Journal of the European Union. [Электронный ресурс] URL: [https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321\(02\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321(02)&from=EN).

127. Health Canada [Электронный ресурс] URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>.

128. Inspection Guides FDA. [Электронный ресурс] URL: <https://www.fda.gov/inspectionscompliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/inspection-guides>.

129. Inspection documents WHO. [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/inspections/en](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/inspections/en).

130. Investigations Operations Manual FDA. [Электронный ресурс] URL: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminalinvestigations/inspection-references/investigations-operations-manual>.

131. *Pashkov V., Soloviov A., Olefir A.* *Wiad Lek.* Legal aspects of counteracting the trafficking of falsified medicines in the european union. 2017;70(4):843–849].

132. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. Preuss C.V., Kalava A., King K.C. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.

133. *Meshkovskij A., Rönninger S.* GMP Inspection practice: a case for global benchmarking, convergence, and mutual reliance/recognition. The GMP News. 2017:2–9 (Rus.). [Электронный ресурс] URL: <https://gmpnews.ru/2017/04/praktikainspektirovaniya-po-gmp>.

134. *Mylona S., Donovan E.* Module 09 – Good Practice and Inspections, Presentation at the 2nd International Awareness Session – The EU Medicines Regulatory System and the European Medicines Agency, March 8–9, 2018. [Электронный ресурс] URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-module-9-good-practiceinspections\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-module-9-good-practiceinspections_en.pdf).

135. National Security Agency of Medicines and Health Products (France). [Электронный ресурс] URL: <http://ansm.sante.fr/Decisions/Autorisations-pour-les-operateursDemandes-dautorisations-pour-les-operateurs>.

136. *Ye Y., Wang W., Zhao H., He F., Zhong K., Yuan S., Wang Z.* National Survey on Internal Quality Control Practice for Lipid Parameters in Laboratories of China from 2014 to 2016. Clin Lab. 2017 Sep 1;63(9):1411–1419.

137. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Annual report 2015. PS/W 11/2016. 4 July 2016.

138. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): official website. [Электронный ресурс] URL: <https://picscheme.org/en/picscheme>.

139. Pharmaceutical Quality System (ICH Q10). [Электронный ресурс] URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q10\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Guideline.pdf).

140. *Veronin M.A., Nutan M.T., Dodla U.K.* Quantification of active pharmaceutical ingredient and impurities in sildenafil citrate obtained from the Internet. Ther Adv Drug Saf. 2014 Oct;5(5):180–189.

141. Recommendation on Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates. PI 002-3, 25 September 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.picscheme.org>.

142. Risk classification guide for drug good manufacturing practices observations. Health Canada. [Электронный ресурс] URL: <https://www.canada.ca/content/dam/hcsc/documents/services/drugs-health-products/compliance-enforcem>.

143. *Kelesidis T., Falagas M.E.* Substandard/counterfeit antimicrobial drugs. Clin Microbiol Rev. 2015 Apr;28(2):443–464.

144. *Petersen A., Held N., Heide L.*; Difam-EPN Minilab Survey Group. Surveillance for falsified and substandard medicines in Africa and Asia by local organizations using the low-cost GPHF Minilab. PLoS One. 2017 Sep 6;12(9):e0184165.

145. The drug and health products inspections database (DHPID) of Health Canada [Электронный ресурс] URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/>

services/inspectingmonitoring-drug-health-products/drug-health-product-inspections.html.

146. The Food and Drug Administration (FDA): the official website. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). [Электронный ресурс] URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforcedfda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>.

147. The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients (2006) // International Pharmaceutical Excipients Council. [Электронный ресурс] URL: [http://ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC\\_PQG\\_GMP\\_Guide\\_2006\(1\).pdf](http://ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC_PQG_GMP_Guide_2006(1).pdf).

148. The PIC/S Inspectorates' Academy (PIA). [Электронный ресурс] URL: <https://www.picscheme.org/en/pia-about>.

149. The Therapeutic Goods Administration (TGA) of the Australian Government Department of Health. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.tga.gov.au/>

150. *Van Zyl A.J.* et al. Making Medicines Better. International and national trends with a focus on WHO, PIC/S, China and India. 2007. Pharmacy Training and Development project, Department of Pharmacy, Medical University of Southern Africa.

151. WHO Technical Report Series. Annex 8. Quality systems requirements for national Good manufacturing practice inspectorates. 2002; 902. [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/QualitySystemRequirementsNationalGMPInspectoratesTRS902Annex8.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QualitySystemRequirementsNationalGMPInspectoratesTRS902Annex8.pdf?ua=1)

152. World Health Organization (WHO) Technical Report Series, Annex 5: Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipient. 1999; 885. [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/SupplementaryGMPPharaceuticalExcipientsTRS885Annex5.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/SupplementaryGMPPharaceuticalExcipientsTRS885Annex5.pdf?ua=1)

## ПРИЛОЖЕНИЕ А. Структура Правил надлежащей производственной практики (ВОЗ, PIC/S, США, ЕС, ЕАЭС, Россия)

Табл. А.1. Содержание руководства ВОЗ по GMP, описывающее общие Правила GMP при производстве ЛС

<b>Введение</b> <b>Общие принципы</b> <b>Глоссарий</b> Управление качеством в фармацевтической промышленности: философия и основные элементы	
Раздел/приложение	Предмет
Раздел 1	Фармацевтическая система качества
Раздел 2	Надлежащая производственная практика при производстве фармацевтических продуктов
Раздел 3	Санитария и гигиена
Раздел 4	Квалификация и валидация
Раздел 5	Претензии
Раздел 6	Отзыв продукции
Раздел 7	Контрактное производство и анализ
Раздел 8	Самоинспекция, аудиты качества, аудит и утверждение поставщиков
Раздел 9	Персонал
Раздел 10	Обучение
Раздел 11	Гигиена персонала
Раздел 12	Помещения
Раздел 13	Оборудование
Раздел 14	Материалы
Раздел 15	Документация
Раздел 16	Производство
Раздел 17	Контроль качества
TRS 957, Приложение 2	Активные фармацевтические ингредиенты (нерасфасованные лекарственные вещества)
TRS 885, Приложение 5	Фармацевтические вспомогательные вещества
TRS 823, Приложение 1	Правила отбора проб исходных материалов
TRS 961, Приложение 6	Стерильные фармацевтические продукты
TRS 996, Приложение 3	Биологические продукты
TRS 863, Приложение 7	Фармацевтические продукты для клинических испытаний
TRS 1010, Приложение 2	Лекарственные продукты из растительного сырья
TRS 908, Приложение 3	Радиофармацевтические продукты
TRS 970, Приложение 2	Вода для фармацевтического использования в фармацевтике

**Табл. А.2.** Содержание руководства GMP PIC/S

Глава/приложение	Предмет
Глава 1	Управление качеством
Глава 2	Персонал
Глава 3	Помещения и оборудование
Глава 4	Документация
Глава 5	Производство
Глава 6	Контроль качества
Глава 7	Контрактное производство и анализ
Глава 8	Претензии и отзыв продукции
Глава 9	Самоинспекция
Приложение 1	Производство стерильных медицинских продуктов
Приложение 2	Производство биологических медицинских продуктов для использования человеком
Приложение 3	Производство радиофармацевтических препаратов
Приложение 4	Производство ветеринарных медицинских продуктов, отличных от иммунологических
Приложение 5	Производство иммунологических ветеринарных медицинских продуктов
Приложение 6	Производство медицинских газов
Приложение 7	Производство лекарственных продуктов из растительного сырья
Приложение 8	Отбор проб исходных и упаковочных материалов
Приложение 9	Производство жидкостей, кремов и мазей
Приложение 10	Производство аэрозольных препаратов для ингаляции под давлением с дозаторами
Приложение 11	Компьютеризированные системы
Приложение 12	Применение ионизирующего излучения при производстве медицинских продуктов
Приложение 13	Производство медицинских препаратов для клинических исследований
Приложение 14	Производство продуктов, изготовленных из крови и плазмы крови человека
Приложение 15	Квалификация и валидация
Приложение 16	Уполномоченное лицо и выпуск серии
Приложение 17	Выпуск по параметрам
Приложение 18	Руководство GMP для активных фармацевтических ингредиентов
Приложение 19	Контрольные и архивные образцы
Приложение 20	Управление рисками при обеспечении качества
Глоссарий	

Табл. А.3. Содержание части 211 Правил GMP США

Раздел	Предмет
<b>Общие положения</b>	
Раздел В	Организация и персонал
Раздел С	Здания и помещения
Раздел D	Оборудование
Раздел Е	Контроль компонентов первичной упаковки и укупорочных средств
Раздел F	Производство и контроль процесса
Раздел G	Упаковка и итоговый контроль продукта
Раздел H	Хранение и поставки
Раздел I	Контроль качества
Раздел J	Документация
Раздел К	Возвращенные и некачественные лекарственные препараты

Табл. А.4. Содержание Правил GMP ЕС

Раздел	Предмет
Введение	
<b>Часть I Правил GMP ЕС, описывающая основные требования к производству ЛС</b>	
Раздел 1	Управление качеством
Раздел 2	Персонал
Раздел 3	Недвижимость и оборудование
Раздел 4	Документация
Раздел Глава 5	Производство
Раздел 6	Контроль качества
Раздел 7	Контрактное производство и анализ
Раздел 8	Претензии и отзыв продукции
Раздел 9	Самоинспекции
<b>Части II Правил GMP ЕС, описывающей основные требования к производству АФС, используемых в качестве исходных материалов</b>	
Раздел 1	Введение
Раздел 2	Управление качеством
Раздел 3	Персонал
Раздел 4	Здания и помещения
Раздел 5	Производственное оборудование
Раздел 6	Документация и записи

Продолжение таблицы А.4

Раздел 7	Управление материалами
Раздел 8	Производство и оперативный производственный контроль
Раздел 9	Упаковка и идентификационная маркировка АФИ и промежуточных продуктов
Раздел 10	Хранение и распределение
Раздел 11	Лабораторный контроль
Раздел 12	Валидация
Раздел 13	Контроль изменений
Раздел 14	Отбраковка и повторное использование материалов
Раздел 15	Претензии и отзывы
Раздел 16	Производители, привлеченные по контракту (включая лаборатории)
Раздел 17	Агенты, посредники, коммерсанты, дистрибьюторы, переупаковщики и перемаркировщики
Раздел 18	Особые указания для АФИ, произведенных путем культивирования/ ферментации клеток
Раздел 19	ААФ для применения в клинических испытаниях
Раздел 20	Глоссарий
<b>Часть III. Документы, связанные с Правилами GMP</b>	
Мастер-файл производственной площадки	
Управление рисками для качества (ICH Q9)	
Фармацевтическая система качества (ICH Q10)	
<b>Приложения к Правилам GMP ЕС, относящиеся к конкретным руководящим документам</b>	
Приложение 1	Производство стерильных медицинских продуктов
Приложение 2	Производство биологических медицинских продуктов, предназначенных для человека
Приложение 3	Производство радиофармацевтических препаратов
Приложение 4	Производство ветеринарных медицинских продуктов (за исключением иммунологических ветеринарных продуктов)
Приложение 5	Производство иммунологических ветеринарных медицинских продуктов
Приложение 6	Производство медицинских газов
Приложение 7	Производство медицинских продуктов из растительного сырья
Приложение 8	Отбор образцов исходных и упаковочных материалов
Приложение 9	Производство жидкостей, кремов и мазей
Приложение 10	Производство аэрозольных препаратов под давлением с системой дозирования для ингаляций
Приложение 11	Компьютеризированные системы

Приложение 12	Применение ионизирующего излучения при производстве медицинских продуктов
Приложение 13	Производство экспериментальных медицинских продуктов
Приложение 14	Производство продуктов, полученных из крови или плазмы крови человека
Приложение 15	Квалификация и валидация
Приложение 16	Сертификация уполномоченным лицом и выпуск производственной серии
Приложение 17	Выпуск по параметрам
Приложение 19	Контрольные и архивные образцы
Глоссарий	

Табл. А.5. Содержание Правил GMP ЕАЭС

Раздел	Предмет
<b>Часть I. Основные требования</b>	
Глава 1	Фармацевтическая система качества
Глава 2	Персонал
Глава 3	Помещения и оборудование
Глава 4	Документация
Глава 5	Производство
Глава 6	Контроль качества
Глава 7	Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг)
Глава 8	Претензии, дефекты качества и отзывы продукции
Глава 9	Самоинспекция
<b>Часть II. Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходных материалов</b>	
Раздел 1	Введение
Раздел 2	Управление качеством
Раздел 3	Персонал
Раздел 4	Здания и помещения
Раздел 5	Технологическое оборудование
Раздел 6	Документация и записи
Раздел 7	Работа с материалами
Раздел 8	Технологический процесс и контроль в процессе производства
Раздел 9	Упаковка и идентифицирующая маркировка АФС и промежуточной продукции
Раздел 10	Хранение и реализация



Продолжение таблицы А.5

Раздел 11	Лабораторный контроль
Раздел 12	Валидация
Раздел 13	Контроль изменений
Раздел 14	Отклонение и повторное использование материалов
Раздел 15	15. Претензии и отзывы
Раздел 16	16. Производство по контракту (включая лабораторный контроль качества)
Раздел 17	17. Поставщики или лица, действующие от их имени (агенты, брокеры и трейдеры), дистрибьюторы, предприятия по переупаковке или перемаркировке
Раздел 18	18. Специальное руководство по АФС, производимым путем культивирования клеток или ферментации
Раздел 19	19. АФС, предназначенные для клинических исследований (испытаний)
<b>Часть III. Документы, связанные с Правилами GMP ЕАЭС</b>	
Глава I	Пояснения по составлению досье производственной площадки
Глава II	Управление рисками для качества
Глава III	Фармацевтическая система качества
Глава IV	Международные гармонизированные требования к сертификации серии
<b>Приложения к Правилам GMP ЕАЭС</b>	
Приложение 1	Требования к производству стерильных лекарственных средств
Приложение 2	Требования к производству биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения
Приложение 3	Требования к производству радиофармацевтических лекарственных препаратов
Приложение 4	Требования к производству ветеринарных лекарственных средств (кроме иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств)
Приложение 5	Требования к производству иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств
Приложение 6	Требования к производству медицинских газов
Приложение 7	Требования к производству лекарственных растительных препаратов
Приложение 8	Требования к отбору проб исходных и упаковочных материалов
Приложение 9	Требования к производству жидких и мягких лекарственных форм
Приложение 10	Требования к производству дозированных аэрозольных лекарственных препаратов под давлением для ингаляций
Приложение 11	Требования к компьютеризированным системам
Приложение 12	Требования к использованию ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов

Приложение 13	Требования к лекарственным препаратам для клинических исследований
Приложение 14	Требования к производству лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы
Приложение 15	Требования к квалификации и валидации
Приложение 16	Требования к подтверждению уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска
Приложение 17	Требования к выпуску по параметрам
Приложение 19	Требования к контрольным и архивным образцам

### ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Список руководящих документов ВОЗ, касающихся инспекций на соответствие требованиям Правил GMP

Табл. Б.1. Список руководящих документов ВОЗ, касающихся инспекций на соответствие требованиям Правил GMP

	Перечень основных документов (дата издания)
<b>Руководства по инспекционной практике</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Руководство по надлежащей практике для документарной проверки соответствия Правилам GMP, GLP и GCP лекарственных средств с целью принятия регуляторных решений, Приложение 9, технический отчет ВОЗ, серия 1010 (2018 г.)</li> <li>2. Надлежащая практика торговли и распространения для фармацевтической продукции, исходные материалы. Приложение 6, технический отчет ВОЗ, серия 996 (2016 г.)</li> <li>3. Базовое руководство, регламентирующее допустимое время хранения (дозированного сырья, промежуточных продуктов). Приложение 4, технический отчет ВОЗ, серия 992 (2015 г.)</li> <li>4. Надлежащая практика управления данными и документацией (обеспечение целостности данных). Приложение 5, серия технических докладов ВОЗ, номер 996 (2016 г.)</li> <li>5. Руководство по надлежащей производственной практике: отчет об инспекции (пересмотренный), включая образец сертификата GMP (2016 г.)</li> <li>6. Руководство ВОЗ по работе с отклонениями и управлению рисками качества (проект 2013 г.)</li> <li>7. Руководство по управлению рисками качества. Серия технических докладов ВОЗ, № 981, Приложение 2 (2013 г.)</li> <li>8. Руководство по составлению основного мастер-файла (2011 г.)</li> <li>9. Предрегистрационные инспекции. Приложение 7, серия технических докладов ВОЗ 902 (2002 г.)</li> <li>10. Требования к системам качества инспекторов в сфере надлежащей производственной практики. Приложение 8, серия технических докладов ВОЗ 902 (2002 г.)</li> </ol>

Продолжение таблицы Б.1

	<p>11. Инспектирование каналов системы распределения ЛС. Приложение 6, серия технических докладов ВОЗ 885 (1999 г.) 12. Инспектирование фармацевтических производителей ЛС. Приложение 2, серия технических докладов ВОЗ 823 (1992 г.)</p>
<p><b>Руководства по производственной практике</b></p>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Руководство по стабильности активных фармацевтических ингредиентов и готовых фармацевтических продуктов (2018 г.)</li><li>2. Дополнительные руководящие указания по надлежащей производственной практике для систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха для нестерильных фармацевтических лекарственных форм (2018 г.)</li><li>3. Надлежащая производственная практика для биологических продуктов (2016 г.)</li><li>4. Рекомендации по требованиям к качеству, когда растительный артемизинин используется в качестве исходного материала при производстве активных противомаларийных фармацевтических ингредиентов (2015 г.)</li><li>5. Надлежащая производственная практика для фармацевтических продуктов: основные принципы (2014 г.)</li><li>6. Надлежащая производственная практика: вода для фармацевтического использования (2012 г.)</li><li>7. Руководство по хранению и транспортировке термолабильных фармацевтических продуктов (2011 г.)</li><li>8. Надлежащая практика производства стерильных фармацевтических продуктов (2011 г.)</li><li>9. Руководство ВОЗ по разработке основного досье производственной площадки ЛС. Приложение 14, серия технических докладов ВОЗ 961 (2011 г.)</li><li>10. Руководство ВОЗ по трансферу технологии в фармацевтическом производстве. Приложение 7, технический отчет ВОЗ, серия 961 (2011 г.)</li><li>11. Надлежащая производственная практика для активных фармацевтических ингредиентов (2010 г.)</li><li>12. Надлежащая производственная практика для фармацевтических продуктов, содержащих опасные вещества (2010 г.)</li><li>13. Надлежащая производственная практика: активные фармацевтические ингредиенты (2010 г.)</li><li>14. Дополнительные руководящие указания по надлежащей производственной практике: валидация (2006 г.)</li><li>15. Применение методологии анализа опасностей и критических контрольных точек (НАССР) к фармацевтическим препаратам (2003 г.)</li><li>16. Надлежащая производственная практика для радиофармацевтических продуктов (2003 г.)</li><li>17. Надлежащая производственная практика: дополнительные рекомендации по изготовлению вспомогательных веществ (1999 г.)</li></ol>

	<p>18. Надлежащая производственная практика: дополнительные руководящие указания по производству фармацевтических препаратов для клинических испытаний (1996 г.)</p>
<p><b>Руководства для лабораторий и подрядных исследовательских организаций</b></p>	<p>19. Надлежащая практика для фармацевтических лабораторий контроля качества (2010 г.)</p> <p>20. Надлежащая практика для лабораторий фармацевтической микробиологии (2011 г.)</p> <p>21. Руководство для организаций, проводящих исследования биоэквивалентности <i>in vivo</i> (2016 г.)</p> <p>22. Руководство по выбору препаратов сравнения для оценки эквивалентности взаимозаменяемых генерических препаратов (2015 г.)</p> <p>23. Руководящие указания по надлежащей клинической практике для испытаний фармацевтических препаратов (1995 г.)</p> <p>24. Рекомендации по подготовке мастер-файла контрактных исследований организация. Приложение 7, серия технических докладов ВОЗ 957 (2010 г.)</p> <p>25. Руководство по требованиям регистрации для установления взаимозаменяемости (2015 г.)</p> <p>26. Вопросы, которые следует учитывать при инспекции био-вейверных данных (2016 г.)</p> <p>27. Предложение об отказе от требований биоэквивалентности <i>in vivo</i> для Примерного перечня ВОЗ основных ЛС немедленного высвобождения, твердых пероральных лекарственных форм (2006 г.)</p>
<p><b>Руководства по процедурам предварительной квалификации</b></p>	<p>28. Руководство по представлению документации на готовый фармацевтический продукт из нескольких источников (дженерик) для программы ВОЗ по преквалификации ЛС: часть, касающаяся качества (2012 г.)</p> <p>29. Руководство по подаче документации на готовый продукт с несколькими источниками (дженерик). Подготовка досье продукции в едином формате технической документации (2011 г.)</p> <p>30. Руководство по представлению документации для предварительной квалификации готовой фармацевтической продукции, утвержденное строгими регулируемыми органами (2014 г.)</p> <p>31. Руководство по предоставлению документации для предварительной квалификации готовой фармацевтической продукции инноватора, утвержденное строгими регулируемыми органами (2011 г.)</p> <p>32. Рекомендации по изменению преквалифицированного продукта (2013 г.)</p> <p>33. Процедура оценки принципиальной приемлемости активных фармацевтических ингредиентов для использования в фармацевтической продукции (2009 г.)</p> <p>34. Порядок предварительной квалификации фармацевтической продукции (2011 г.)</p>

**ПРИЛОЖЕНИЕ В. Краткое содержание руководств ВОЗ  
по инспектированию лабораторий контроля качества лекарственных  
средств, совместной процедуре инспектирования,  
порядку освобождения от инспектирования**

**ИНСПЕКЦИИ ЛАБОРАТОРИЙ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Инспекции лабораторий контроля качества ЛС (англ. quality control laboratories, QCL) бывают трех типов:

- первоначальная инспекция;
- последующая инспекция;
- регулярная инспекция.

**Первоначальная инспекция**

Первоначальная или первая инспекция QCL обычно назначается заявителю в течение шести месяцев после принятия лабораторного информационного файла (англ. laboratory information file, LIF) QCL и руководства по качеству и объявляется за один-два месяца до проведения инспекции.

Первоначальная инспекция QCL состоит из следующих этапов:

- обзор LIF и руководство по качеству, представленные заявителем;
- проверка QCL для оценки соответствия требованиям Правил надлежащей практике ВОЗ для лабораторий контроля качества лекарственных средств (англ. WHO Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories, WHO GPQCL), надлежащей практике ВОЗ для фармацевтической микробиологической лаборатории и соответствующим элементам надлежащей производственной практики ВОЗ (GMP);
- подготовка и пересылка отчета об инспекции с перечислением всех замечаний и выводов заявителю в течение 30 дней с последнего дня проверки;
- предоставление заявителем по просьбе ВОЗ и в течение 30 дней после получения этого запроса не более двух типов предлагаемых планов CAPA для исправления несоответствий, обнаруженных в ходе инспекции;
- рассмотрение ВОЗ предлагаемых планов CAPA, которые могут включать в себя последующую инспекцию в течение шести месяцев с последнего дня предыдущей инспекции, если полученные письменные ответы не считаются достаточными и особенно если «критические» несоответствия были сделаны в ходе инспекции;
- если было сделано не менее шести «основных» несоответствий, инспекция может быть закрыта на основании принятия плана CAPA; что касается «других» наблюдений, выполнение плана CAPA подтверждается во время следующей инспекции, которая будет обычной проверкой;
- размещение на официальном веб-сайте отчета о публичных инспекциях ВОЗ (англ. WHO Public Inspection Reports, WHOPIR), если считается, что

данная QCL соответствует требованиям Правил GPQCL ВОЗ, надлежащей практики ВОЗ для фармацевтических микробиологических лабораторий и соответствующих элементов GMP ВОЗ.

### **Последующая инспекция**

Может быть проведена последующая инспекция для проверки реализации плана CAPA QCL. Обычно он проводится в течение шести месяцев после последней проверки.

Обычная инспекция производственного участка QCL состоит из следующих этапов:

- обзор представленного плана CAPA и отчет об их оценке;
- осмотр объекта с целью оценки соблюдения требований Правил GPQCL ВОЗ, надлежащей практики ВОЗ в области фармацевтических микробиологических лабораторий и соответствующих элементов Правил GMP ВОЗ;
- подготовка и пересылка отчета об инспекции с перечислением всех замечаний и выводов заявителю в течение 30 дней с Последнего дня проверки
- размещение на веб-сайте отчета об инспекции (WHOPIR), если лаборатория соответствует требованиям Правилам GPQCL, надлежащей практики ВОЗ по фармацевтической микробиологической лаборатории и соответствующим элементам GMP ВОЗ.

Если последующая инспекция показывает, что реализация плана CAPA не была удовлетворительной, QCL должна пройти дополнительную инспекцию, чтобы получить предварительную квалификацию.

### **Регулярная инспекция**

Регулярная инспекция предварительно квалифицированной QCL проводится для подтверждения того, что QCL продолжает соответствовать Правилам GPQCL ВОЗ, надлежащей практике ВОЗ для фармацевтических микробиологических лабораторий и GMP ВОЗ.

Планирование регулярных инспекций для QCL использует подход, основанный на оценке риска. Это означает, что в нем учитываются последние результаты инспекций (т. е. количество «основных» и «других» несоответствий), если это применимо, любые жалобы, полученные от закупочных учреждений ООН в отношении работы лаборатории, количество образцов, которые она проверила/провалила, и тип сообщенных результатов, не соответствующих спецификации, изменения в высшем руководстве и любые существенные недавние изменения, сделанные в лаборатории, касающиеся оборудования, аналитических методов или ключевого персонала.

Регулярные инспекции назначаются через 18 месяцев и 36 месяцев после предыдущей инспекции ВОЗ и за один-два месяца до проведения инспекции.

Регулярная инспекция предварительно квалифицированного QCL состоит из следующих этапов:

- обзор текущей LIF;

---

– рассмотрение предыдущего отчета об инспекции и плана CAPA, а также изменений, внесенных в процедуры, и известных проблем с качеством, возникших после предыдущей инспекции, при подготовке к инспекции на месте;

– инспекция QCL с целью оценки соблюдается ли соответствие требованиям Правил GPQCL, надлежащей практике ВОЗ для фармацевтических микробиологических лабораторий и GMP ВОЗ;

– подготовка и пересылка отчета об инспекциях с перечислением всех несоответствий и выводов заявителю в течение 30 дней с последнего дня инспекции;

– представление заявителем по запросу ВОЗ и в течение 30 дней после получения этого запроса не более двух предложенных планов CAPA для исправления несоответствий, обнаруженных в ходе инспекции;

– рассмотрение ВОЗ предлагаемых планов CAPA, которые могут включать в себя последующую инспекцию в течение шести месяцев с последнего дня предыдущей инспекции, если полученные письменные ответы не считаются достаточными и особенно если какие-либо «критические» несоответствия были сделаны в ходе инспекции;

– если не было сделано «критических» и сделано менее шести «основных» несоответствий, инспекция может быть закрыта на основании принятия плана CAPA; для «других» несоответствий выполнение плана CAPA будет подтверждено во время следующей инспекции;

– размещение на официальном веб-сайте отчета о публичных инспекциях ВОЗ (WHOPIR), если было подтверждено соответствие требованиям Правил GPQCL, надлежащей практикой ВОЗ для фармацевтических микробиологических лабораторий и соответствующими элементами GMP ВОЗ.

Если регулярная инспекция обнаружит, что предыдущая реализация плана CAPA была неудовлетворительной, объект должен пройти дополнительную инспекцию.

Кроме того, QCL может быть исключена из преквалифицированного списка ВОЗ.

Руководящие документы инспекции лабораторий контроля качества ЛС:

1. Надлежащая практика для фармацевтических лабораторий контроля качества (2010 г.).

2. Надлежащая практика для лабораторий фармацевтической микробиологии (2011 г.).

## **СОВМЕСТНАЯ ПРОЦЕДУРА ИНСПЕКЦИЙ**

Политика инспекции ВОЗ заключается в проведении инспекций, когда и где это возможно, в сотрудничестве с регулирующими партнерами.

Поэтому ВОЗ предлагает национальным органам по регулированию ЛС (англ. the national medicines regulatory authorities, NMRA) заинтересованных государств – членом ВОЗ участвовать в ее инспекциях, будь то места произ-

водства АФС, готовой фармацевтической продукции, подрядных исследовательских организаций, или лабораторий контроля качества.

Совместная процедура была определена для этой деятельности.

Она определяет цели совместных проверок как:

- оптимизацию использования инспекционных ресурсов ВОЗ;
- наращивание опыта и навыков инспекторов NMRA из стран с низким уровнем дохода, в частности;
- содействие использованию результатов инспекций ВОЗ в рамках национальной нормативной среды для получения информации и принятия решений;
- содействие международной гармонизации инспекционных подходов и методов посредством совместных инспекций и обмена результатами.

Руководящие документы по совместной процедуре проведения инспекций:

1. Совместная процедура между ВОЗ и NMRA в инспекционной деятельности (16 января 2010 г.).

2. Процедура сотрудничества между ВОЗ и NMRA в инспекционной деятельности (Приложение В): выражение заинтересованности (18 января 2010 г.).

3. Процедура сотрудничества между ВОЗ и NMRA в инспекционной деятельности (Приложение С): общий график инспекций (18 января 2010 г.).

4. Процедура сотрудничества между ВОЗ и NMRA в инспекционной деятельности (Приложение D): форма для назначения наблюдателя или соинспектора (18 января 2010 г.).

5. Процедура сотрудничества между ВОЗ и NMRA в инспекционной деятельности (Приложение E): подробная информация о внешнем эксперте (18 января 2010 г.).

6. Процедура сотрудничества между ВОЗ и NMRA в инспекционной деятельности (Приложение F): положения по оценке досье готового продукта (18 января 2010 г.).

7. Процедура сотрудничества между ВОЗ и NMRA в инспекционной деятельности (Приложение G): назначение в качестве наблюдателя или соинспектора в инспекционной группе ВОЗ: шаблон письма (18 января 2010 г.).

8. Процедура сотрудничества между ВОЗ и NMRA в инспекционной деятельности (Приложение H): назначение наблюдателя или соинспектора: шаблон письма для руководителя (18 января 2010 г.).

## **ОСВОБОЖДЕНИЕ/ОТКАЗ ОТ ИНСПЕКЦИИ**

Если в последнее время имеются удовлетворительные, актуальные и надежные доказательства соответствия требованиям Правил GMP ВОЗ, инспекция на месте может быть отменена или отложена.

### **Для производства АФС или ГЛС**

Освобождение от проведения инспекции может быть предоставлено для производственного участка АФС и/или ГЛС, если в течение последних двух



---

лет была проведена инспекция национальных органов по регулированию ЛС, действующих в соответствии с эквивалентными стандартами и строгостью, и был объявлен положительный результат. В таких случаях ВОЗ проведет документарную проверку и решит, можно ли предоставить отказ от всей или части инспекции на месте.

В ходе документарной проверки ВОЗ рассмотрит:

1. Отчеты об инспекциях, подготовленные другими национальными органами по регулированию ЛС, действующими в соответствии с эквивалентными стандартами и строгостью.

2. Степень, в которой объем этой инспекции применим к операциям, связанным с продуктом, проходящим преквалификацию; это особенно важно в отношении крупных площадок, для которых инспекционный охват операций для продукта, прошедшего предварительную квалификацию, может быть недостаточным.

3. Выполнение и подтверждение приемлемого выполнения любых корректирующих и предупреждающих действий, связанных с наблюдениями, сделанными в ходе этой инспекции.

4. Обновленный основной мастер-файл или лабораторного информационного файла.

5. Копия лицензии на производство ЛС.

6. Перечень всех ЛС, производимых на предприятии.

7. Самый последний обзор качества продукта для соответствующего готового продукта(ов).

8. Запись о серийном производстве и упаковке для соответствующего готового продукта.

9. Список любых отзывов, произошедших за последние три года.

10. Письменное подтверждение от уполномоченного лица о том, что в течение предыдущего года была проведена полная самоинспекция или внешний аудит, посвященный готовому продукту.

Для лабораторий контроля качества ЛС отказ от инспекции может быть предоставлен после следующей проверки: информация обо всех инспекциях и внешних аудитах, проведенных в течение последних трех лет на соответствие стандартам, которые, по крайней мере, эквивалентны рекомендованным стандартам качества ВОЗ для лабораторий контроля качества ЛС; соответствующих корректирующих и предупреждающих действий и окончательных результатах контрольных аудитов; копия действующего разрешения/лицензии на проведение контроля качества; перечень всех утвержденных в настоящее время испытаний и/или экспертиз, утвержденных компетентным национальным органом; письменное подтверждение от представителя службы обеспечения качества лаборатории о том, что в течение предыдущего года была проведена полная самоинспекция; подробная информация о любых жалобах, полученных относительно результатов анализа, выполненного лабораторией, информация об участии в любых программах аттестации.

**ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Краткое содержание документов ВОЗ:  
роли и обязанности инспекционной группы, этапы планирования  
инспекции ВОЗ, этапы проведения инспекции ВОЗ, типы инспекции  
производства активных фармацевтических ингредиентов и готовой  
фармацевтической продукции для прохождения процедуры  
преквалификации ВОЗ**

**РОЛИ И ОБЯЗАННОСТИ ИНСПЕКЦИОННОЙ ГРУППЫ**

Инспекционная группа ВОЗ обычно состоит из:

- главного (ведущего) инспектора (обычно сотрудник ВОЗ)
- соинспектора, который обучен, обладает знаниями и опытом проведения инспекций;

Соинспекторы могут быть инспекторами из стран – членов PIC/S, и/или других национальных органов по регулированию ЛС, чей опыт был подтвержден, например, путем участия в ротационных инспекциях ВОЗ или программах наблюдений;

– наблюдателей, которые могут включать персонал из местных или других инспекционных органов, а также стажеров-инспекторов; наблюдатели не считаются инспекторами, но должны соблюдать те же стандарты поведения, что и инспекторы; количество наблюдателей ограничено;

– квалифицированных переводчиков (при необходимости), которые способствуют коммуникации между инспекционной группой и персоналом производственной площадки на протяжении всей инспекции.

**Инспекционные роли и обязанности**

Ведущий инспектор несет ответственность за все этапы инспекции. Он/она имеет право принимать окончательные решения относительно проведения проверки и замечаний, сделанных в ходе проверки. Главным инспектором обычно является сотрудник ВОЗ. Однако ВОЗ может делегировать эту роль внешнему консультанту, когда это будет сочтено целесообразным. Во время инспекции ВОЗ ведущий инспектор, со-инспектор(ы) и производитель, контрактная исследовательская организация (CRO) или лаборатория контроля качества (QCL) несут ответственность за обеспечение надлежащего проведения и удовлетворительных результатов инспекции.

В дополнение к обязанностям инспектора, как описано ниже, ведущий инспектор:

- планирует и готовит инспекцию;
- связывается с производителем;
- помогает с выбором членов инспекционной группы;
- определяет объем инспекции;
- готовит предварительный план инспекции, рабочие документы и информационные документы и контролирует организацию поездок инспекторов;

– представляет инспекционную группу вместе с производителем/CRO/QCL;

– контролирует инспекторов во время инспекции;

– сообщает о любых препятствиях, касающихся инспекции, производителю и ВОЗ до или во время инспекции;

– подготавливает и представляет общий результат инспекции после консультации с другими инспекторами производителю/CRO/QCL на заключительном совещании после консультации с другими инспекторами;

– составляет окончательный отчет об инспекции для рассмотрения и утверждения сотрудником ВОЗ, который несет общую ответственность за инспекцию;

– отправляет отчет об инспекции производителю/CRO/QCL;

– следит за выполнением корректирующих и предупреждающих действий (план CAPA), предложенными и предпринятыми инспектируемым предприятием в отношении любых замечаний, сделанных в ходе инспекции;

– когда это применимо, проверяет, что корректирующие действия были предприняты в согласованные сроки и были показаны как эффективные.

Каждый соинспектор:

– использует установленные методы контроля для обеспечения согласованности в процессе контроля;

– планирует и выполняет назначенные обязанности объективно, эффективно и результативно в рамках инспекции;

– гарантирует конфиденциальность документов и информации вовремя и после инспекции;

– соответствует стандарту поведения ВОЗ;

– проявляет вежливость, такт при проведении инспекции;

– соответствует требованиям преквалификации ВОЗ для инспекций;

– собирает, анализирует и документирует объективные доказательства для установления степени соответствия системы качества и эффективности ее внедрения;

– устанавливает степень, в которой процедуры, документы и другая доступная информация понимаются и используются персоналом производителя/CRO/QCL своевременно;

– доводит до сведения главного инспектора любые указания или наблюдения, которые могут повлиять на результаты инспекции, требуют более углубленной инспекции или являются препятствием для надлежащего проведения инспекции;

– сводит к минимуму сбои в работе персонала/персонала CRO/QCL и процессов во время инспекции и соответствует любым требованиям безопасности и гигиены труда или другим требованиям производителя;

– помогает ведущему инспектору в подготовке отчета об инспекции;

– помогает производителю/CRO/QCL понять требования преквалификации ВОЗ;

– когда и где это применимо, предоставляется информация для подтверждения того, что корректирующие действия, которые были или будут предприняты, будут эффективными.

### **Производитель, CRO или QCL**

После получения информации о несоответствиях в устной форме на заключительном совещании и после получения отчета об инспекции, а также, если были сделаны какие-либо замечания, производитель, CRO или QCL несет ответственность за:

– выполнение как вертикального, так и горизонтального анализа вопросов, возникших в результате каких-либо конкретных несоответствий, для оценки степени основного несоответствия и любого воздействия на другие области производства (в случае производителя) и контроля (в случае изготовителя или QCL), или на различных проведенных исследованиях (в случае CRO);

– определение первопричины всех выявленных несоответствий;

– определение исправлений и корректирующих действий, которые необходимо предпринять для надлежащего решения непосредственно связанных и системных проблем;

– представление плана CAPA в течение 30 дней с момента получения отчета об инспекции;

– своевременное выполнение и проверка эффективности корректирующих действий;

– информирование ВОЗ о завершении этих действий по мере необходимости;

– информирование ВОЗ о любых последующих значительных изменениях в системе качества.

## **ЭТАПЫ ПЛАНИРОВАНИЯ ИНСПЕКЦИИ ВОЗ**

### **Сроки и время, выделенное для инспекции**

Сроки и время проведения инспекции согласовываются всеми участниками под руководством ведущего инспектора и документируются в плане инспекции.

В случае производителя даты, предлагаемые для проведения инспекции, должны быть в течение времени, когда:

– активна производственная линия продукта, прошедшего предквалификационную оценку (если во время одной и той же проверки проверяются несколько продуктов, должна быть активна производственная линия хотя бы для одного из них);

– проводятся мероприятия по контролю качества;

– будет присутствовать ключевой персонал системы управления качеством, контроля качества и производственной линии.

В случае контрактной исследовательской организации, даты, предложенные для инспекции, будут основаны на рекомендации руководителя по оценке ЛС, а также в то время, когда могут быть охвачены как клинические, так и биоаналитические аспекты соответствующего исследования.

В случае лаборатории контроля ЛС качества даты инспекции будут предложены после принятия файла лабораторной информации, а также в то время, когда каждый из отделов лаборатории контроля качества ЛС может быть проверен по физико-химическим, приборным и микробиологическим вопросам.

Продолжительность времени, выделенного для инспекции, будет варьироваться в зависимости от сложности и объема инспекции.

После того, как инспекция была назначена производителю, контрактная исследовательская организация или лаборатории контроля качества ЛС могут попросить предоставить обновленный файл производства (site manufacturing file), мастер-файл контрактной исследовательской организации или руководство по качеству, в зависимости от ситуации.

План инспекции обычно предоставляется предприятию за одну-две недели до проверки.

План включает:

- объем и цель;
- список членов инспекционной группы;
- дату и место инспекции, а также ожидаемое время и продолжительность каждой инспекционной деятельности;
- язык выездных инспекций.

Все инспекции проводятся на английском языке. Чтобы обеспечить бесперебойную и эффективную инспекцию, соответствующие документы управления качеством более высокого уровня должны быть доступны на английском языке. Требования к письменному и устному переводу, если таковые имеются, обсуждаются с производителем задолго до инспекции.

## **ЭТАПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИНСПЕКЦИИ ВОЗ**

### **1. Вступительное совещание**

Вступительное совещание проводится с тем, чтобы инспекционная группа и группа на производстве могли обмениваться информацией о процессе инспекции и месте/исследовании или лаборатории контроля качества ЛС, подлежащей инспекции, а также подтвердить объем, цели и план инспекции, наличие контактных лиц на производстве. Время, указанное в предварительном плане инспекции, может служить ориентиром. Эта встреча обычно ограничивается одним часом.

### **2. Ожидаемые результаты инспекции**

Инспекция производственного участка направлена на подтверждение адекватности и эффективности технических/производственных процес-

сов и их эффективного контроля. Система управления качеством, включая эффективное внедрение документированных и проверенных процедур производителя, имеет решающее значение и должна быть наглядно устойчивой.

Поэтому документы и записи со всех уровней системы качества будут рассмотрены, и инспекторы будут искать доказательства их уместности, а также их эффективного и последовательного выполнения. Как официальные, так и неофициальные собеседования с персоналом на всех уровнях, а также обсуждения с экспертами в данной области составляют важную и основную часть процесса инспекции.

Кроме того, доказательства будут собираться на месте путем:

- проверки документации, включая стандартные рабочие процедуры и записи;
- визуальное наблюдение за деятельностью сотрудников;
- визуального наблюдения за условиями окружающей среды;
- интервью для констатации факта до того, как какие-либо замечания будут окончательно оформлены.

### **3. Ежедневное подведение итогов**

Вопросы, выявленные в ходе проверки документации, а также наблюдения, сделанные во время визуального обзора производственной и лабораторной деятельности или во время собеседований, будут сообщаться в качестве обратной связи, обычно на ежедневной основе, на совещании, запланированном на начало каждого дня инспекции.

Производителю/CRO/QCL будет предоставлена возможность прокомментировать любое несоответствие, сделанное инспекторами, прежде чем оно будет отображено в отчете об инспекции. Они должны воспользоваться возможностью, чтобы исправить любые возможные недоразумения или факты по мере их возникновения и на ежедневных встречах. Несоответствие, даже если оно будет немедленно исправлено, будет отмечено инспектором и станет частью окончательного отчета о проверке (с примечанием относительно его исправления).

Если производитель, CRO или QCL желают оспорить выявленное несоответствие, необходимо предоставить обоснование, подтверждающее их мнение, включая полное подтверждающее доказательство.

### **4. Заключительное совещание**

Заключительное совещание завершает инспекцию и проводится в присутствии всей инспекционной группы и группы высшего руководства производителя / CRO / QCL. Могут быть приглашены другие сотрудники.

Главный инспектор подводит итоги инспекции и представляет результаты инспекции, включая области, охваченные и не охваченные, ограничения инспекции или продукта / CRO / QCL, вопросы, вызывающие беспокой-

ство, а также список несоответствий. Инспекторы дают предварительную оценку несоответствиям, чтобы указать их порядок важности в отношении осуществления корректирующих и предупреждающих действий.

### **5. Отчет об инспекции**

В отчете об инспекции будут изложены основные выводы и любые выявленные вопросы и подведены общие итоги инспекции. Он будет включать в себя список наблюдений, для которых потребуется план CAPA.

Несоответствия классифицируются как:

«Критические» – т. е. существует потенциальный риск причинения вреда пользователю продукта;

«Основные» – наблюдается значительное отклонение от требований Правил GMP ВОЗ;

«Другое» – т.е. наблюдались/имели место незначительные ошибки или незначительные отклонения от требований Правил GMP ВОЗ.

Ориентировочный срок для выдачи ВОЗ отчета об инспекции – 30 дней после посещения «на месте». Если отчет об инспекции не может быть выдан в течение этого времени, производителя, CRO или QCL уведомляют о задержке.

### **6. Последующие действия производителя, CRO или QCL**

Если во время инспекции не было сделано никаких замечаний, производитель, CRO или QCL будет считаться соответствующим требованиям ВОЗ. Но в большинстве случаев некоторые несоответствия будут сделаны и потребуют действий со стороны производителя, CRO или QCL.

Если было сделано менее шести основных несоответствий, предприятие, как правило, будет считаться соответствующим требованиям ВОЗ после того, как инспекционная группа представит и примет удовлетворительные результаты плана CAPA. В случае критических несоответствий или большого числа основных несоответствий, будет считаться, что предприятие работает на недопустимом уровне соответствия требованиям ВОЗ, и ожидаются активные корректирующие меры по усовершенствованию. В таких случаях должен быть представлен план CAPA, и предприятие обычно требует повторной инспекции, прежде чем будет принято окончательное решение о приемлемости предприятия и эффективности плана CAPA.

Для каждого наблюдения или несоответствия предлагаемый план CAPA должен включать:

- анализ корневых причин и оценку риска и воздействия;
- исправление в случае необходимости;
- корректирующее действие для предотвращения повторения;
- предупреждающие действия;
- график;
- план оценки эффективности реализации корректирующих действий.

## **ТИПЫ ИНСПЕКЦИИ ПРОИЗВОДСТВА АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ И ГОТОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ ДЛЯ ПРОХОЖДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ ПРЕКВАЛИФИКАЦИИ ВОЗ**

Инспекции производств АФС и ГЛС бывают четырех типов:

- первоначальная;
- последующая;
- повседневная (регулярная);
- специальная (при возникновении причины).

### **Первоначальная**

Первоначальная или первая инспекция производителя ЛС проводится только после того, как соответствующее досье ЛС было принято для оценки для предварительной квалификации. Такая проверка будет необходима, если недостаточно данных, полученных в результате недавних инспекций, проведенных другими национальными агентствами по регулированию ЛС, действующих в соответствии с эквивалентными стандартами. В ходе инспекции будет оцениваться уровень соответствия требованиям GMP ВОЗ.

Производственный участок АФС может быть проверен как часть инспекции АФС для предварительной квалификации или как часть инспекции ЛС для предварительной квалификации.

Если первоначальная инспекция считается необходимой, она обычно планируется в течение шести месяцев после принятия решения о проведении инспекции соответствующего ЛС и объявляется за один-два месяца до проведения инспекции.

Процедура первоначальной инспекции производственного участка ЛС состоит из:

- проверки основного мастер-файла, представленного заявителем на момент подачи досье;
- просмотр досье ЛС для получения информации, имеющей отношение к проверке (такой как информация о производственном процессе, источниках основных исходных материалов, аналитических методах, спецификациях, данных о стабильности, данных проверки), при подготовке к проверке на месте;
- осмотр производственной площадки для оценки соответствия требованиям Правил GMP ВОЗ;
- подготовка и пересылка отчета об инспекции с перечислением всех несоответствий и выводов заявителю в течение 30 дней с последнего дня инспекции;
- предоставление заявителем по запросу ВОЗ и в течение 30 дней с момента получения запроса не более двух предлагаемых планов CAPA для исправления несоответствий, обнаруженных в ходе инспекции;



– рассмотрение ВОЗ предлагаемых планов САРА, которые могут включать в себя последующую инспекцию в течение 6 месяцев с последнего дня предыдущей инспекции, если полученные письменные ответы не считаются достаточными, особенно если в ходе инспекции были сделаны какие-либо «критические» несоответствия;

– если не было сделано «критических» и менее шести «основных» замечаний, инспекция обычно считается пройденной на основании принятия плана САРА; для «других» несоответствий выполнение плана САРА подтверждается во время следующей инспекции;

– размещение на официальном веб-сайте ВОЗ отчета о публичных инспекциях ВОЗ, если считается, что производитель соответствует требованиям Правил GMP ВОЗ.

### **Последующая**

В некоторых случаях может быть проведена дополнительная инспекция для проверки выполнения плана САРА производителем. Обычно она проводится в течение шести месяцев после предыдущей инспекции (первоначальной или обычной).

Последующая инспекция производственной площадки ЛС состоит из:

– обзора представленных планов САРА и отчетов об их эффективности;

– осмотр производственной площадки, чтобы оценить, является ли выполнение плана САРА удовлетворительным;

– подготовка и пересылка отчета об инспекции с перечислением всех несоответствий и выводов заявителю в течение 30 дней с последнего дня инспекции;

– размещение на официальном веб-сайте отчета о публичных инспекциях ВОЗ (WHOPIR), если в настоящее время считается, что производитель соответствует требованиям GMP ВОЗ.

Если последующая инспекция покажет, что внедрение плана САРА является неудовлетворительным, производитель должен пройти дополнительную инспекцию.

Если повторная инспекция проводится через шесть месяцев, это будет полная, обычная проверка. То есть она не будет ограничиваться только проверкой планов САРА, которые были запрошены ВОЗ в ответ на предыдущую инспекцию.

### **Повседневная (регулярная)**

Регулярные инспекции предприятий, которые производят предварительно квалифицированные ЛС, или предприятий, которые производят АФС, используемые при производстве предварительно квалифицированных ГЛС, проводятся для проверки того, что предприятия продолжают соответствовать требованиям Правил GMP ВОЗ и для мониторинга любых потенциальных опасений.

Регулярная инспекция назначается через 12–36 месяцев после предыдущей инспекции ВОЗ и объявляется за один-два месяца до проведения. Для составления плановых инспекций используется подход, основанный на оценке риска: то есть при оценке необходимости и частоты проверок принимается во внимание сложность изготовления лекарственной формы, уровень соблюдения требований Правил GMP ВОЗ, изменения (например, в отношении ассортимента продукции, ключевого персонала, оборудования, помещений), о которых был уведомлен ВОЗ и/или инспекционная группа со времени предыдущей инспекции, и существующие проблемы качества, о чем свидетельствует, например, отзыв продукта или жалобы.

Регулярная инспекция производственного участка ЛС состоит из следующих этапов:

- запрос и просмотр обновленного основного мастер-файла;
- рассмотрение предыдущего отчета об инспекции и представленных планов CAPA, а также любых изменений или проблем с качеством, которые были доведены до сведения инспекционной группы со времени предыдущей инспекции при подготовке к проведению инспекции на месте;
- инспекция производственного участка для оценки соответствия требованиям Правил GMP ВОЗ и, в некоторых случаях, выполнение планов CAPA, определенных как необходимые во время первоначальной или более ранней обычной инспекции;
- представление заявителем по просьбе ВОЗ и в течение 30 дней после получения этого запроса не более двух предлагаемых планов CAPA для исправления несоответствий, выявленных в ходе инспекции;
- рассмотрение ВОЗ предлагаемых планов CAPA, которые могут включать в себя последующую инспекцию – в течение шести месяцев после последнего дня предыдущей инспекции – если полученные письменные ответы не считаются достаточными, и особенно если обнаружены «критические» несоответствия в ходе инспекции;
- если не было сделано «критических» и менее шести «основных» замечаний, инспекция может быть завершена на основании принятия плана CAPA; что касается «других» несоответствий, выполнение плана CAPA будет подтверждено во время следующей инспекцией;
- размещение на официальном веб-сайте отчета о публичных инспекциях ВОЗ (WHOPIR), если было подтверждено, что это предприятие продолжает соответствовать требованиям Правил GMP ВОЗ.

Если обычная инспекция обнаружит, что предыдущая реализация плана CAPA была неудовлетворительной или во время инспекции, были сделаны «критические» замечания, производитель должен пройти повторную инспекцию.

### **Специальная (по причине)**

Специальная инспекция производственного участка ЛС может быть запланирована в случае, если:

- получение информации о том, что производство ЛС может более не соответствовать требованиям Правил GMP ВОЗ;
- строгий регулирующий орган (SRA) выпустил предупреждение о качестве производства и/или ЛС;
- жалобы на качество, безопасность, эффективность ЛС, произведенных на предприятии от любого представителя общественности.

Специальная инспекция фокусируется на конкретных причинах (предупреждение, жалоба и т. д.), которые инициировали проверку и обычно планируются в кратчайшие сроки.

Специальная инспекция может быть объявлена производителю, или, в крайнем случае, пройти без предупреждения. Специальные инспекции часто планируются совместно с SRA, которые зарегистрировали ЛС, изготовленные на данном предприятии.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Перечень руководств и документов PIC/S

Табл. Д.1. Документы PIC/S для инспекторов

Перечень	Ссылка
1. Руководство по надежности GMP инспекции	PI 048-1
2. Участвующие органы в PIC/S	PS / INF 21/2002
3. Конвенция PIC (1970 г.)	Конвенция PIC
4. Чек-лист аудита PIC/S (для присоединения к PIC/C)	PS W 01 2005 (Rev. 2)
5. Руководящие принципы для присоединения к PIC/C	PS W 14 2011 (Rev. 2)
6. Схема PIC/S	PICS 1/95 (Rev. 5)
7. Процедура обработки быстрых оповещений и напоминаний, возникающих в результате дефектов качества	PI 010-5
8. Порядок уведомления об иностранных инспекциях	PI 039-1
9. Требования к системе качества фармацевтических инспекторов	PI 002-3
10. Анкета для компетентных органов, используемых для оценки, переоценки и самостоятельной оценки (с целью присоединения к PIC/S)	PS W 01 2011
11. Стандартная рабочая процедура PIC/S, формат отчета об инспекции	PI 013-3
12. Стандартная рабочая процедура проведения групповых инспекций	PI 031-1

Табл. Д.2. Документы PIC/S для инспекторов

Все	Ссылка
1. Рекомендации: как оценить эффективность фармацевтической системы качества в связи с управлением изменениями, основанными на оценке риска	Проект 2019 г.
2. Памятная записка по оценке внедрения системы управления рисками качества	PI 038-1
3. Памятная записка по особенностям GMP для ЛС, используемых для клинических испытаний	PI 021-2
4. Памятная записка по инспекции биотехнологических производств	PI 024-2
5. Памятная записка по инспекции лабораторий контроля качества лекарственных средств	PI 023-2
6. Памятная записка по инспекции коммунальных служб	PI 009-3
7. Памятная записка о перекрестном загрязнении в общих помещениях	PI 043-1
8. Памятная записка по инспекции медицинских газов	PI 025-2
9. Памятная записка по инспекции процесса упаковки лекарственных средств	PI 028-1

Окончание таблицы Д.2

10. Памятная записка по инспекции АФС	PI 030-1
11. Проект PIC/S надлежащей практики по управлению данными и обеспечению их целостности в регулируемых условиях GMP/GDP	PI 041-1 (проект 3)
12. Надлежащая практика для компьютеризированных систем в регулируемых средах GxP	PI 011-3
13. Руководство по классификацию несоответствий требованиям GMP	PI 040-1
14. Руководство по параметрическому выпуску	PI 005-3
15. Руководство по надлежащей практике приготовления лекарственных средств в учреждениях здравоохранения	PI 010-4
16. Изоляторы, используемые для асептической обработки и проверки стерильности	PI 014-3
17. Руководство PIC/S GMP для учреждений крови	PE 005-3
18. Руководство PIC/S по надлежащей практике дистрибуции (GDP) ЛС	PE 011-1
19. Руководство PIC/S по инспектированию объектов исходной плазмы и складов плазмы	PI 008-3
20. Руководство PIC/S по установлению воздействия на здоровье человека и идентификации рисков при производстве различных лекарственных препаратов	PI 046-1
21. Руководящие принципы PIC/S по оценке рисков применения вспомогательных веществ GMP для ЛС	PI 045-1
22. PIC/S руководящие принципы по надлежащей практике дистрибуции (GDP) для АФС	PI 047-1
23. PIC/S рекомендация по планированию инспекций на основе оценки рисков	PI 037-1
24. Рекомендация по тестированию на стерильность	PI 012-3
25. Разъяснения изменений пересмотренного приложения 1 к руководству PIC/S GMP	PI 032-2
26. Рекомендации по валидации мастер-плана, квалификации эксплуатационной установки, валидации нестерильного процесса, валидации очистки	PI 006-3
27. Валидация асептических процессов	PI 007-6

Табл. Д.3. Документы PIC/S для промышленности

Все	Ссылка
1. Пояснительные записки для производителей ЛС по подготовке мастер-файла	PE 008-4
2. Совместный концептуальный документ PIC/S-EMA по пересмотру приложения 1 (производство стерильных ЛС)	PS W 01 2015
3. Руководство PIC/S GMP	PE 009-14
4. Мастер файл для складов плазмы	PI 020-3
5. Мастер-файл для производителей плазмы	PI 019-3

## **ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Содержание сборника процедур Сообщества по инспектированию и обмену сведениями ЕМА**

### **Введение**

#### **Модель систем качества GMP-инспекторов**

#### **Процедуры, связанные с оперативными оповещениями**

- Обработка сообщений о подозреваемых несоответствиях качества лекарственных препаратов
- Процедура обработки оперативных оповещений в связи с несоответствиями качества

#### **Процедуры, касающиеся GMP-инспекций**

- Инспектирование производителей ЛС или импортеров
- Изложение процедуры для координации проверки GMP-статуса производителей ЛС в третьих странах
- Руководство по профессиональной подготовке и квалификации инспекторов GMP
- Указания по случаям, когда уполномоченным органам целесообразно инспектировать помещения производителей, импортеров и дистрибьюторов действующих веществ и производителей или импортеров вспомогательных веществ, используемых в качестве исходных материалов
- Выдача и актуализация сертификатов GMP
- Модель планирования инспекций фармацевтических производителей на основе оценки риска
- Процедура по работе с серьезным несоответствием требованиям GMP, требующим принятия координированных мер для защиты здоровья населения или животных
- Процедура по работе с информацией о серьезном несоответствии GMP, поступающей от властей третьих стран или международных организаций

#### **Процедуры, связанные с GDP-инспекциями**

- Руководство по подготовке и квалификации инспекторов, инспектирующих оптовых дистрибьюторов
- Процедура GDP-инспектирования (лекарственные препараты для медицинского применения)
- Выдача и актуализация сертификатов GDP (лекарственные препараты для медицинского применения)

#### **Интерпретационные документы**

- Интерпретация союзного формата разрешения производителя/импортера
- Интерпретация союзного формата сертификата GMP

### **Формы, используемые регуляторными органами**

- Отчет о GMP-инспекции: союзный формат
- Союзный базовый формат для разрешения производителя
- Союзный формат для сертификата GMP
- Союзный формат для разрешения на оптовую реализацию (лекарственные препараты для медицинского применения)
- Союзный формат сертификата надлежащей дистрибьюторской практики (лекарственные препараты для медицинского применения)
- Союзный формат для сертификата надлежащей дистрибьюторской практики для действующих веществ, используемых в качестве исходных материалов лекарственных препаратов для медицинского применения
- Отчет о GDP-инспекции: союзный формат (лекарственные препараты для медицинского применения)
- Заключение о несоответствии GMP
- Уведомление о сведениях о серьезном несоответствии GMP, поступающих от ведомств третьих стран или международных организаций
- Заключение о несоответствии надлежащей дистрибьюторской практике (лекарственные препараты для медицинского применения)
- Заключение о несоответствии надлежащей дистрибьюторской практике дистрибьютора действующих веществ, используемых в качестве исходных материалов в лекарственных препаратах для медицинского применения
- Форма запроса для обмена сведениями о держателях разрешений на продажу или держателях разрешений на производство между уполномоченными органами в ЕЭЗ

### **Регистрация производителя, импортера или дистрибьютора действующего вещества (используется в случае лекарственных препаратов для медицинского применения)**

- Союзный формат для регистрации производителя, импортера или дистрибьютора действующего вещества (используется в случае лекарственных препаратов для медицинского применения)

### **Процедуры, связанные с централизованными процедурами**

- Координация GMP-инспекций для центрально разрешенных препаратов

### **История изменений**

## **ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Перечень нормативных правовых актов, соблюдение которых является обязательным при инспектировании производителей ЛС в Российской Федерации**

### **Федеральные законы**

- Федеральный закон от 26.12.2008 № 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля»;
- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Федеральный закон от 27.07.2010 № 210-ФЗ «Об организации предоставления государственных и муниципальных услуг»;
- Федеральный закон от 4.05.2011 № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности».

### **Постановления**

- Постановление Правительства РФ от 05.06.2008 № 438 «О министерстве промышленности и торговли РФ».
- Постановление Правительства РФ от 06.05.2011 № 352 «Об утверждении перечня услуг, которые являются необходимыми и обязательными для предоставления федеральными органами исполнительной власти, Государственной корпорацией по атомной энергии «Росатом» государственных услуг и предоставляются организациями, участвующими в предоставлении государственных услуг, и определении размера платы за их оказание»;
- Постановление Правительства РФ от 16.05.2011 № 373 «О разработке и утверждении административных регламентов исполнения государственных функций и административных регламентов предоставления государственных услуг»;
- Постановление Правительства РФ от 16.08.2012 № 840 «О порядке подачи и рассмотрения жалоб на решения и действия (бездействие) федеральных органов исполнительной власти и их должностных лиц, федеральных государственных служащих, должностных лиц государственных внебюджетных фондов Российской Федерации, государственных корпораций, наделенных в соответствии с федеральными законами полномочиями по предоставлению государственных услуг в установленной сфере деятельности, и их должностных лиц, организаций, предусмотренных частью 1-1 статьи 16 Федерального закона «Об организации предоставления государственных и муниципальных услуг», и их работников, а также многофункциональных центров предоставления государственных и муниципальных услуг и их работников»;
- Постановление Правительства Российской Федерации от 6.07.2012 № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств»;
- Постановление Правительства РФ от 03.12.2015 № 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям Правил надлежащей производственной практики»;



- постановление Правительства РФ от 26.03.2016 № 236 «О требованиях к предоставлению в электронной форме государственных и муниципальных услуг».

### **Приказы**

- Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики»;
- Приказ Минпромторга России от 31.12.2015 № 4369 «Об утверждении Административного регламента по предоставлению Министерством промышленности и торговли Российской Федерации государственной услуги по выдаче документа, который подтверждает, что производство лекарственного препарата для медицинского применения осуществлено в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики, и подлежит представлению по требованию уполномоченного органа страны, в которую ввозится лекарственный препарат»;
- Приказ Минпромторга России от 26.05.2016 № 1714 «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче заключений о соответствии производителей ЛС для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики»;
- Приказ Минпромторга России от 19.10.2016 № 3713 «Об утверждении перечня правовых актов и их отдельных частей (положений), содержащих обязательные требования, соблюдение которых оценивается при проведении мероприятий по контролю в рамках лицензионного контроля деятельности по производству лекарственных средств для медицинского применения, и порядка ведения указанного перечня»;
- Приказ Минздрава России № 979н от 21.12.2016 «Об утверждении требований к объему тары, упаковке и комплектности лекарственных препаратов для медицинского применения»;
- Приказ Минпромторга России от 30.06.2017 № 2132 «Об утверждении Требований к форматам заявлений и иных документов, необходимых для предоставления государственных услуг, в форме электронных документов и признании утратившими силу приказов Минпромторга России от 18.05.2016 № 1575 и от 17.01.2017 г. № 52»;
- Приказ Минпромторга России от 15.08.2019 № 3021 «Об утверждении методики определения размера платы за оказание услуги по инспектированию производителей лекарственных средств (для медицинского применения), производство которых осуществляется за пределами Российской Федерации, на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики в целях выдачи заключений о соответствии производителя лекарственных средств (для медицинского применения) требованиям правил надлежащей производственной практики и предельного размера платы за оказание указанной услуги».

**ПРИЛОЖЕНИЕ 3.**  
**Обзор тем семинаров, проведенных PIC/S**  
**с 1971 по 2018 г.**

**Табл. 3.1.** Обзор тем семинаров, проведенных PIC/S с 1971 по 2018 г.

<b>Год</b>	<b>Тема семинара</b>	<b>Принимающая сторона</b>
2018	Управление рисками через жизненный цикл продукта	Чикаго / США
2017	Лаборатории контроля качества ЛС: как проводить инспекцию	Тайбэй / Китайский Тайбэй
2016	Инспекции будущего	Манчестер / Великобритания
2015	Биофармацевтика (биотехнология и биологические препараты): как проводить инспекцию	Нуса Дуа / Индонезия
2014	Выделенные объекты: да или нет	Париж / Франция
2013	Глобальные цепочки поставок и соблюдение GMP	Оттава / Канада
2012	Квалификация и валидация: сегодня и завтра	Киев / Украина
2011	Надлежащая практика фармацевтической инспекции	Кейптаун / Южная Африка
2010	GMP инспекция производителей традиционных/растительных ЛС	Куала-Лумпур / Малайзия
2009	Инспекция асептического и стерильного производства от АФС до готовых лекарственных форм	Уппсала / Швеция
2008	Надлежащая практика дистрибуции	Краков / Польша
2007	Инспекция производства твердых лекарственных форм	Сингапур / Сингапур
2006	Управление рисками качества и соответствующие темы ICH	Дюссельдорф / Германия
2005	Первичный упаковочный материал, маркировка и предотвращение смешивания	Бухарест / Румыния
2004	Инспекция производителей АФС	Барселона / Испания
2003	Инспекция лабораторий контроля качества ЛС	Братислава / Словацкая Республика
2002	Интерфейс между надлежащей клинической практикой (GCP) и GMP в производстве и аудите ЛС для клинических исследований	Монтелло / Канада
2001	Инженерные коммуникации, используемые производителем фармацевтических препаратов	Прага / Чехия

Продолжение таблицы 3.1

2000	Инспекция продуктов, полученных из биотехнологий	Кольмар / Франция
1999	Нетехнические аспекты инспекции	Оксфорд / Великобритания
1998	Системы качества для фармацевтических инспекторов	Зейст / Нидерланды
1997	Производство и контроль активных фармацевтических ингредиентов	Наантали / Финляндия
1996	Стандарты GMP для активных фармацевтических ингредиентов	Канберра / Австралия
1996	Проверка компьютерных систем	Сидней / Австралия
1995	Инспектирование производства стерильных продуктов – актуальные и перспективные направления	Хверрагерди / Исландия
1994	Квалификация и валидация в фармацевтическом производстве	Дублин / Ирландия
1993	Роль инспекции и тестирования в отношении разрешения на маркетинг	Лувен-ля-Нев / Бельгия
1992	Новые аспекты продуктов, полученных из биотехнологии	Монтекатини-Терме / Италия
1991	Аудит – фармацевтическая инспекция	Felsőtárkány / Венгрия
1990	Кровь и продукты ее переработки	Хиллерёд / Дания
1989	Риски загрязнения при изготовлении парентеральных препаратов	Баден / Австрия
1988	Вода для фармацевтических целей	Jongny / Швейцария
1987	Коммерческая деятельность фармацевтической инспекции	Cambridge / Великобритания
1986	Пластмассы и их фармацевтическое применение	Сигтуна / Швеция
1985	Помещения для фармацевтического производства	Осло / Норвегия
1984	Требования надлежащей производственной практики и контроля качества при производстве биопрепаратов	Франкфурт-на-Майне / Германия
1983	Аспекты безопасности упаковки фармацевтической продукции	Лиссабон / Португалия
1982	Валидация	Дублин / Ирландия
1981	Применение правил GMP в контрольной лаборатории	Будапешт / Венгрия

1980	Надлежащая производственная практика при изготовлении активных ингредиентов	Базель / Швейцария
1980	Инспекция в производстве таблеток	Копенгаген / Дания
1979	PIC основные стандарты GMP-нуждаются в пересмотре?	Хельсинки / Финляндия
1978	Парентеральные ЛП крупного объема	Осло / Норвегия
1978	Надлежащая производственная практика в производстве таблеток	Sunnindale / Великобритания
1977	Современная методология выделения, идентификации и количественного определения наркотических средств и связанных с ними веществ	Уппсала / Швеция
1976	Стабильность фармацевтических продуктов	Зальцбург / Австрия
1975	Отдел контроля качества производителя структурно-функциональные аспекты	Копенгаген / Дания
1974	Изготовление и контроль качества по контракту	Берн / Швейцария
1973	Отбор проб и аналитический контроль	Эдинбург / Великобритания
1972	Качество фармацевтической продукции	Ренн / Франция
1972	Загрязнение при производстве фармацевтической продукции	Стокгольм / Швеция
1971	Аспекты безопасности, связанные с упаковкой и маркировкой фармацевтической продукции	Женева / Швейцария



Пятигорская Наталья Валерьевна  
Николенко Наталья Сергеевна  
Береговых Валерий Васильевич  
Ишмухаметов Айдар Айратович

**Разработка модели  
комплексных аудитов  
фармацевтической  
системы качества**

Формат 70x90 1/8  
Гарнитура Times  
Усл.-п. л. 58,21. Уч.-изд. л. 17,93  
Тираж 300 экз.

Издатель – Российская академия наук

Верстка и печать – УНИД РАН  
Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета  
Российской академии наук (НИСО РАН)  
и распространяется бесплатно