



«Pjatigorsk state pharmaceutical academy (PSPA)»

ПЯТИГОРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ

Организация крупного  
фармпроизводства в соответствии  
со стандартом GMP

Учебное пособие  
(на компакт-диске)

Шевченко А.М.,

Пантюхин А.В., Петров А.Ю.

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
**«ПЯТИГОРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ** Федерального агентства  
по здравоохранению и социальному развитию» ГОУ ВПО **Пятигорская ГФА Росздрава**  
**«Pjatigorsk state pharmaceutical academy (PSPA)»**

# Организация крупного фармпроизводства в соответствии со стандартом GMP

Учебное пособие на компакт-диске

Авторы: проф. Погорелов В.И., доц. Шевченко А.М., асс. Пантюхин А.В., Петров А.Ю.

Рецензенты: проф. Степанова Э.Ф., доц. Джумаев М.А. (Хабаровский ГМУ)

**РЕКОМЕНДОВАНО** к использованию в учебном процессе ЦМС ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» (протокол №2 от 14 сентября 2005 г.)

Учебное пособие на компакт-диске « Организация крупного фармпроизводства в соответствии со стандартом GMP» соответствует действующей примерной программе по дисциплине «Фармацевтическая технология» (специальность 060180 «Фармация»), утвержденной департаментом образовательных программ и стандартов профессионального образования Министерства образования России (М.: 2002 г.).

Предназначено для студентов фармацевтических ВУЗов и фармацевтических факультетов ВУЗов РФ. Может быть использовано для слушателей факультетов повышения квалификации и работниками фармпроизводств при обучении правилам работы в условиях GMP.

Редакционный совет: проф. Е.Н. Вергейчик, проф. В.Г. Беликов, проф. В.И. Погорелов, проф. М.А. Галкин, проф. В.А. Челомбитко, проф. Э.Т. Оганесян, доц. В.В. Гацан, проф. М.Н. Ивашев, доц. В.И. Шульженко.

**Инструкция и лицензионное соглашение**

**Установка видео драйвера Windows Media Player 9**

# ГОСТ Р 52249-2004

УТВЕРЖДЕН  
Постановлением  
Госстандарта России  
от 10 марта 2004 г. N 160-ст  
Дата введения -  
1 января 2005 года

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ  
КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR  
MEDICINAL PRODUCTS (GMP)

# Сведения о стандарте

- 1. Подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) по собственному аутентичному переводу, указанному в пункте 4.
- 2. Внесен Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 "Производство и контроль качества лекарственных средств".
- 3. Утвержден и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 10 марта 2004 г. N 160-ст.
- 4. Настоящий стандарт идентичен Правилам производства лекарственных средств Европейского Союза (ЕС Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products).
- При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации.
- 5. Введен впервые.

# ВВЕДЕНИЕ

- В мировой практике одним из важнейших документов, определяющим требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных, являются

"Правила производства лекарственных средств"

"Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)".

# ВВЕДЕНИЕ

- "Правила производства лекарственных средств" - "Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP). Направлены на:

обеспечение высокого  
уровня качества  
лекарственных средств

обеспечение  
безопасности  
лекарственных средств

гарантирование того, что  
лекарственное средство изготовлено в  
соответствии со своей формулой  
(составом)

не содержит  
посторонних  
включений

маркировано  
надлежащим  
образом

упаковано и сохраняет  
свои свойства в течение  
всего срока годности

# ВВЕДЕНИЕ

- Правила GMP устанавливают требования к:

системе  
управления  
качеством

контролю  
качества

персоналу

помещениям и  
оборудованию

документации

порядку отзыва  
продукции и  
организации  
самоинспекций

рекламациям

производству продукции и  
проведению анализов по контрактам

# ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

- Настоящий стандарт устанавливает требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных.
- Стандарт распространяется на все виды лекарственных средств и устанавливает общие требования к их производству и контролю качества, а также специальные требования к производству отдельных видов лекарственных средств (Приложения 1-18).
- Стандарт не распространяется на обеспечение промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности и безопасности других видов при производстве лекарственных средств, требования к которым приведены в других нормативных документах.





# ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

# 1. Управление качеством

## Принципы

- Производитель лекарственных средств должен организовать их производство так, чтобы лекарственные средства гарантированно соответствовали своему назначению и предъявляемым к ним требованиям и не создавали риска для потребителей из-за нарушения условий безопасности, качества или эффективности. Ответственность за выполнение этих требований несут руководители и все работники предприятия-производителя, а также поставщики и дистрибьюторы.
- Для достижения этой цели на предприятии на основе настоящего стандарта (Правил GMP) должна быть создана система обеспечения качества, включающая в себя организацию контроля качества.
- Следует документально оформить в полном объеме требования к системе обеспечения качества и организовать контроль эффективности ее функционирования. Все звенья этой системы следует укомплектовать квалифицированным персоналом, обеспечить необходимыми помещениями, оборудованием и пр. Ответственность за функционирование системы возлагается, в первую очередь, на руководителей и Уполномоченных лиц.
- Основные принципы обеспечения качества, Правил GMP и контроля качества взаимосвязаны и имеют первостепенное значение в организации производства лекарственных средств.

# Основные требования

I. Все производственные процессы должны быть четко регламентированы и периодически пересматриваться с учетом накопленного опыта. Следует контролировать стабильность производства лекарственных средств с заданным качеством в соответствии со спецификациями на них.

II. Следует проводить аттестацию (валидацию) критических стадий процессов производства, в том числе при внесении существенных изменений в технологический процесс.

III. Следует обеспечить все необходимые условия для выполнения требований настоящего стандарта, в т.ч. включая наличие:

- а) обученного и аттестованного персонала;
- б) необходимых помещений и площадей;
- с) соответствующего оборудования и системы обслуживания;
- д) материалов, средств упаковки и маркировки, удовлетворяющих заданным требованиям;
- е) утвержденных инструкций и методик;
- ф) требуемых условий хранения и транспортирования.

IV. Инструкции и методики должны быть конкретными, изложены ясно и однозначно в письменной форме.

V. Персонал должен быть обучен правильному выполнению инструкций.



VI. В процессе производства следует составлять протоколы (заполняемые в рукописной форме и/или с использованием технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение предусмотренных инструкциями технологических стадий и получение продукции требуемого качества в количестве, соответствующем установленным нормам. Все отклонения необходимо расследовать и протоколировать в полном объеме.

VII. Протоколы на серию, в т.ч. документацию по реализации продукции, должны давать возможность проследить изготовление каждой серии продукции и должны храниться в полном объеме в доступной форме.

**VIII. Порядок реализации (оптовой продажи) продукции должен сводить к минимуму любой риск для ее качества.**

**IX. Следует организовать систему отзыва любой серии продукции из продажи или поставки.**

**X. Рекламации на качество продукции следует тщательно рассматривать, а причины ухудшения качества расследовать с принятием соответствующих мер по их предотвращению.**

# 2. Персонал

## ■ Принципы

- Организация и функционирование производства и системы обеспечения качества лекарственных средств зависят от персонала.
- Предприятие должно быть укомплектовано персоналом необходимой численности и квалификации. Должностные обязанности каждого сотрудника должны быть оформлены документально и усвоены каждым сотрудником. Все сотрудники также должны знать требования настоящего стандарта (Правил GMP), относящиеся к сфере их деятельности, и проходить начальное и повторное обучение в необходимом объеме, в т.ч. по правилам личной гигиены

## ■ Общие положения

- 2.1. Персонал, работающий в производстве лекарственных средств, должен обладать необходимой квалификацией и практическим опытом. Должностные обязанности отдельного сотрудника не должны быть слишком объемными и способствующими его чрезмерной загруженности, отрицательно влияющей на качество продукции.
- 2.2. На предприятии должна быть четкая организационная структура. Служебные обязанности руководящих работников должны быть изложены в должностных инструкциях. Руководители должны обладать достаточными полномочиями для выполнения своих функций. Их полномочия могут быть переданы официально назначенным заместителям, имеющим достаточную квалификацию. Следует исключить дублирование ответственности сотрудников, связанной с выполнением требований настоящего стандарта.



# Руководящие работники

2.3. Руководители производства, руководитель службы (отдела) контроля качества и Уполномоченное лицо (лица) должны быть заняты на предприятии полный рабочий день. Руководители производства и службы (отдела) контроля качества должны быть независимыми друг от друга. На больших предприятиях часть функций, перечисленных в 2.5.-2.7., передается, при необходимости, другим сотрудникам.

- Квалификация Уполномоченного лица должна соответствовать установленным требованиям. Уполномоченное лицо должно входить в штат предприятия-производителя лекарственных средств. Его обязанности могут быть переданы только лицам, имеющим статус Уполномоченного лица.

# Обязанности Уполномоченных лиц:

а) для лекарственных средств, выпущенных в Российской Федерации, Уполномоченное лицо должно гарантировать, что каждая серия продукции была произведена и проверена в соответствии с установленными требованиями;

б) для лекарственных средств, выпущенных вне Российской Федерации, Уполномоченное лицо должно гарантировать, что импортируемая серия продукции прошла проверку в порядке, установленном для России;

в) до выдачи разрешения на выпуск лекарственных средств в сферу обращения Уполномоченное лицо должно документально подтвердить, что каждая серия продукции удовлетворяет соответствующим документам.

# Основные обязанности руководителя производства

**I. Организация производства и хранения продукции в соответствии с документацией с целью обеспечения требуемого качества.**

**II. Утверждение инструкций, связанных с производственным процессом, и обеспечение их точного выполнения.**

**III. Контроль за рассмотрением и подписанием всех производственных протоколов лицами, имеющими необходимые полномочия, до передачи их в службу контроля качества.**

**IV. Контроль за работой своего подразделения, содержанием помещений, эксплуатацией и техническим обслуживанием оборудования.**

**V. Контроль за проведением работ по аттестации (валидации).**

**VI. Организация первичного и последующего обучения производственного персонала.**

# Основные обязанности руководителя службы контроля качества

I. Утверждение или отклонение исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции.

II. Оценка протоколов на серию продукции.

III. Проведение необходимых испытаний.

IV. Утверждение спецификаций, инструкций по отбору проб, методик испытаний и других методик по контролю качества.

V. Допуск к работе специалистов-аналитиков, работающих по контракту, и контроль за их деятельностью.

**VI. Контроль работы подведомственного отдела, обслуживания его помещений и оборудования.**

**VII. Контроль проведения аттестации (валидации).**

**VIII. Организация первичного и последующего обучения персонала подведомственного отдела.**

# Гигиена персонала

- 2.13. На предприятии должны быть разработаны правила личной гигиены персонала с учетом особенностей конкретного производства. Правила должны содержать инструкции, регламентирующие требования к состоянию здоровья, соблюдению гигиены и порядку ношения одежды. Инструкции должны соблюдать все сотрудники, которые связаны с нахождением в производственных помещениях и помещениях контроля качества. Руководство предприятия несет ответственность за выполнение персоналом правил гигиены и организацию необходимого обучения.
- 2.14. Все лица, принимаемые на работу, должны проходить медицинский осмотр. На предприятии должны быть инструкции с перечнем показателей состояния здоровья, которые могут оказать влияние на качество продукции. В случаях, связанных с производственной необходимостью или состоянием здоровья, сотрудники должны проходить повторный медицинский осмотр.
- 2.15. Лица с инфекционными заболеваниями и повреждениями на открытых участках тела не допускаются к производству лекарственных средств.
- 2.16. Одежда входящего в производственные помещения должна соответствовать назначению этого помещения.
- 2.17. В производственных и складских зонах запрещаются курение, прием пищи или питье, жевание резинки, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных средств. Не допускается любая деятельность, нарушающая правила гигиены в производственных помещениях или других местах, которая может оказать отрицательное влияние на качество продукции.
- 2.18. Непосредственный контакт операторов с открытой продукцией или любыми деталями оборудования, контактирующими с продукцией, не допускается.
- 2.19. Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук.
- 2.20. Специальные требования, относящиеся к производству отдельных видов продукции, например стерильных препаратов, даны в Приложениях к настоящему стандарту.

# Технологическая одежда

для химико-фармацевтической, микроэлектроники, космической, пищевой промышленности и медицины






# Комплектация одежды в соответствии с международным стандартом ISO

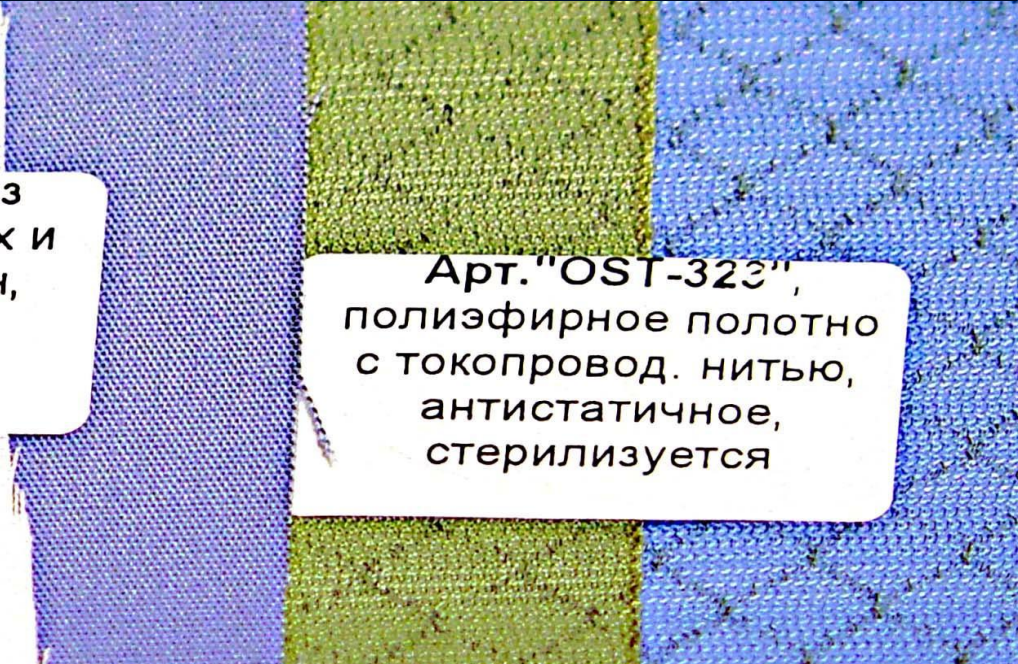
Элемент комплекта одежды	Классы чистого помещения ISO					
	3	4	5	6	7	8
Комбинезон	+	+	+	+	+	+
Капюшон	+	+	+	+	+	+
Шапочка	+	+	+	+	+	+
Бахилы высокие	+	+	+	+	+	+
Бахилы низкие					+	+
Обувь	+	+	+	+	+	+
Куртка				+	+	+
Брюки				+	+	+
Халат						+
Маска для лица	+	+	+	+	+	+
Маска для бороды	+	+	+	+	+	+
Перчатки	+	+	+	+	+	+
Нижнее белье	+	+	+	+	+	+
Носки	+	+	+	+	+	+

\* применяется при необходимости  
 \*\* шапочка под капюшон (рекомендуется)

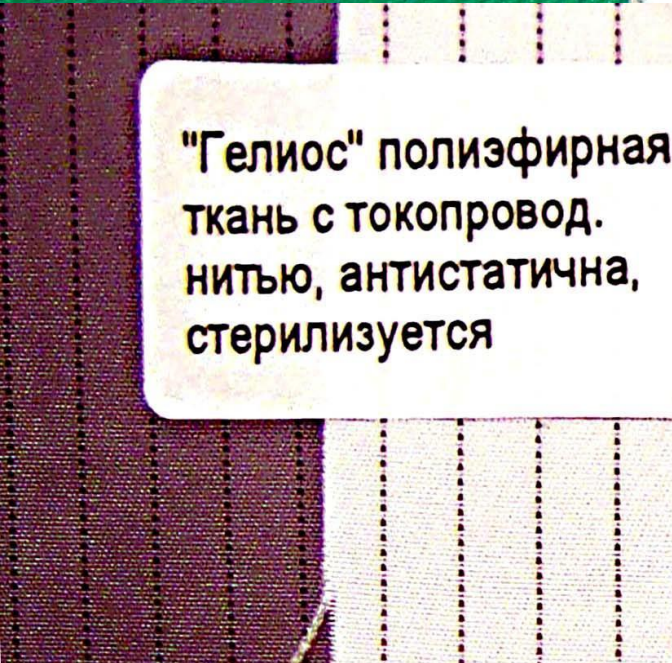
# Материал для технологической одежды



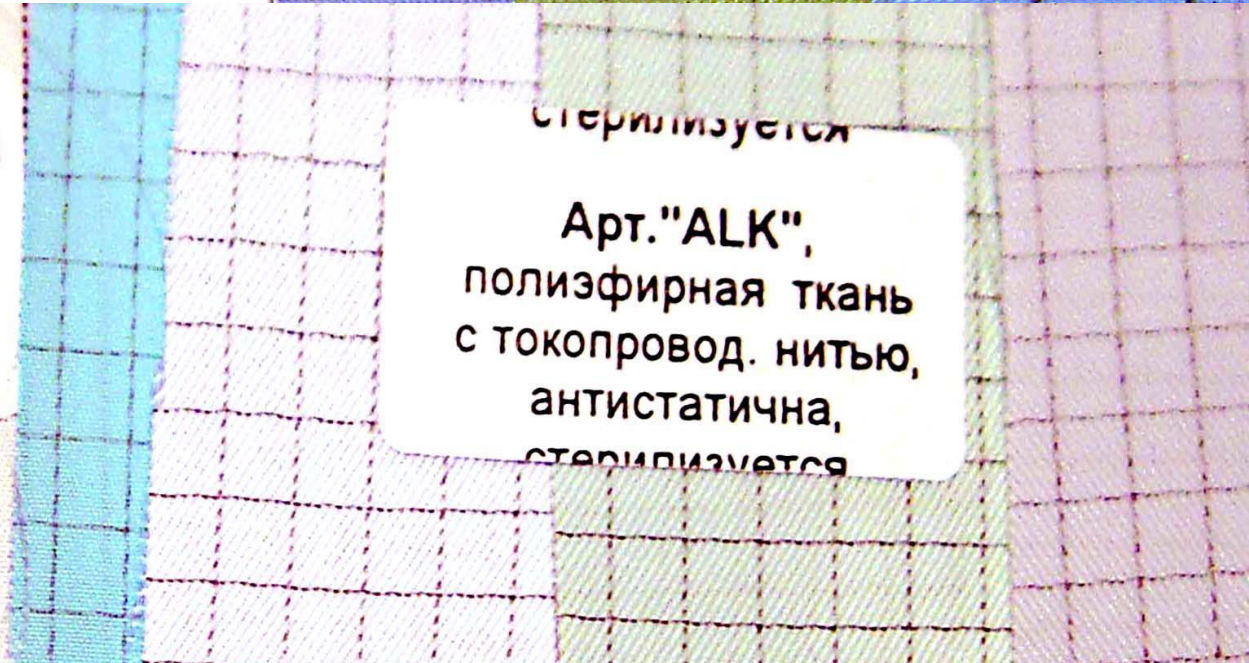
Арт."КГ", ткань из смеси полиэфирных и хлопковых волокон, не антистатична, стерилизуется



Арт."OST-323", полиэфирное полотно с токопровод. нитью, антистатичное, стерилизуется



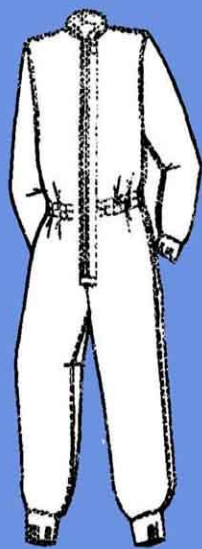
"Гелиос" полиэфирная ткань с токопровод. нитью, антистатична, стерилизуется



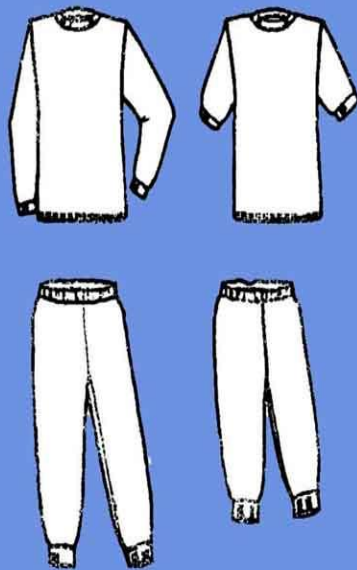
Арт."АLK", полиэфирная ткань с токопровод. нитью, антистатична, стерилизуется

# Элементы одежды

Рекомендуемый состав комплекта технологической одежды для работы в чистых помещениях класса 100-1000; А и В



Комбинезоны



Бельё  
(пододежный костюм)



маска многоуровневая использованная

## Шлемы:



№1/1



№1/2



№2/2



№2/1



№2/3

эластичная трикотажная бейка

встроенная маска



Перчатки текстильные

## Бахилы:



носки

застежка "Велькро" ("липучка")

эластичная лента



№7



№2



№4



№5



№3



№8



№1



№6

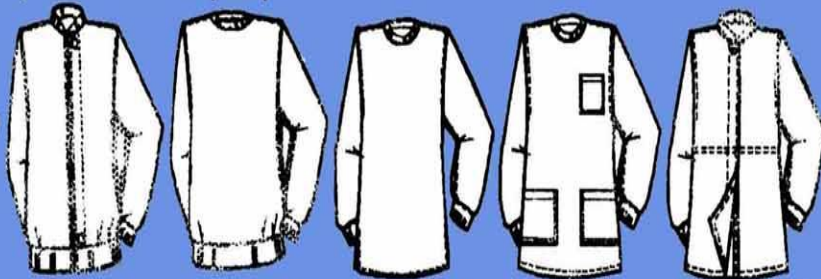
резиновая подошва

подошва из основного материала

# Элементы одежды

Рекомендуемый состав комплекта технологической одежды для работы в чистых помещениях класса 1000-100000; С и D

- костюм (блузон или халат и брюки)
- шапочка
- бахилы
- маска
- белье
- перчатки
- носки



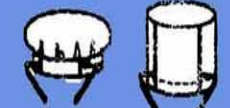
блузон №102    блузон №113/М    блузон №104    блузон №106    блузон №107 (с внутренней полкой)



халат 103/1 укороченный    халат №103/2 укороченный    блузон №105    брюки №35/1    брюки №35

(№103 - стандартная длина)

головные уборы:



берет №3    шапочка №1



шапочка №4    перчатки текстильные

белье (пододежный костюм)

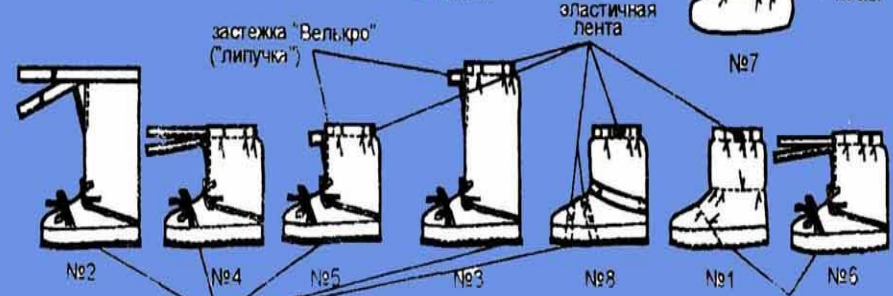


футболка №1    футболка №2    брюки №3    бриджи №4



маска многоразового использования

бахилы:



резиновая подошва



носки    бризжки №7

подошва из основного материала

# Элементы одежды

Элементы комплекта  
одежды для  
чистых помещений

Пододежный  
костюм  
(100% хлопок)



Носки  
(100% хлопок)



Перчатки



Обувь



Бахилы  
на полужесткой подошве



Шлем



Шапочка



Маска для лица



**Комбинезон  
для чистых  
помещений**



**Костюм  
для чистых  
помещений**



# 3. Помещения и оборудование

## ■ Принципы

- Место расположения, проект, строительство, монтаж, оснащение и обслуживание помещений и оборудования должны соответствовать характеру выполняемых работ. Планировка помещений и конструкция оборудования должны минимизировать риск ошибок, предусматривать проведение эффективной уборки и обслуживания с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи и, в общем случае, устранения любого фактора, ухудшающего качество продукции.

## ■ Помещения. Общие положения

- 3.1. Риск загрязнения материалов и продукции, создаваемый окружающей средой производственных помещений (зданий), должен быть минимальным при условии соблюдения всех мер защиты.
- 3.2. При эксплуатации помещений следует выполнять меры предосторожности, при этом проведение технического обслуживания и ремонта не должно оказывать вредного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны выполняться в соответствии с письменными инструкциями.
- 3.3. Освещение, температурный режим, влажность и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного отрицательного влияния на работу оборудования и лекарственные средства во время их изготовления и хранения.
- 3.4. При проектировании и эксплуатации помещений следует предусмотреть максимальную защиту от проникания в них насекомых или животных.
- 3.5. В помещения не допускаются лица, не имеющие права доступа в них. Производственные, складские помещения и помещения контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.

# Оборудование

- 3.34. Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания оборудования должны соответствовать его назначению.
- 3.35. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции.
- 3.36. Конструкция производственного оборудования должна обеспечивать удобство и возможность его очистки. Операции по очистке оборудования должны выполняться в соответствии с подробными письменными инструкциями. Оборудование следует содержать в сухом и чистом состоянии.
- 3.37. Инвентарь и материалы для очистки не должны быть источниками загрязнения.
- 3.38. Оборудование должно быть установлено так, чтобы, по возможности, исключить риск загрязнения или выполнения ошибочных действий.
- 3.39. Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять какую-либо опасность. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции, в такой степени, чтобы это могло представлять опасность.
- 3.40. Погрешность приборов для измерения массы и другого измерительного оборудования должна соответствовать производственным и контрольным операциям, в которых они используются.
- 3.41. Периодичность калибровки (поверки) измерительных, регистрирующих, контрольных приборов и оборудования для измерения массы должна соответствовать указанной в соответствующих методиках. Результаты калибровки (поверки) должны быть документированы.
- 3.42. Стационарные трубопроводы должны быть маркированы с указанием проходящих по ним веществ и, если требуется, направления потока.
- 3.43. Системы трубопроводов для воды очищенной и воды для инъекций (дистиллированной, деионизированной и др.) следует обрабатывать в соответствии с инструкциями, в которых указаны уровни действия по микробному загрязнению и требуемые корректирующие меры.
- 3.44. Неисправное оборудование должно быть изъято из зоны производства и контроля качества или обозначено соответствующим образом.



# Основные положения GMP

Помещения

Блоковая  
организация  
производства

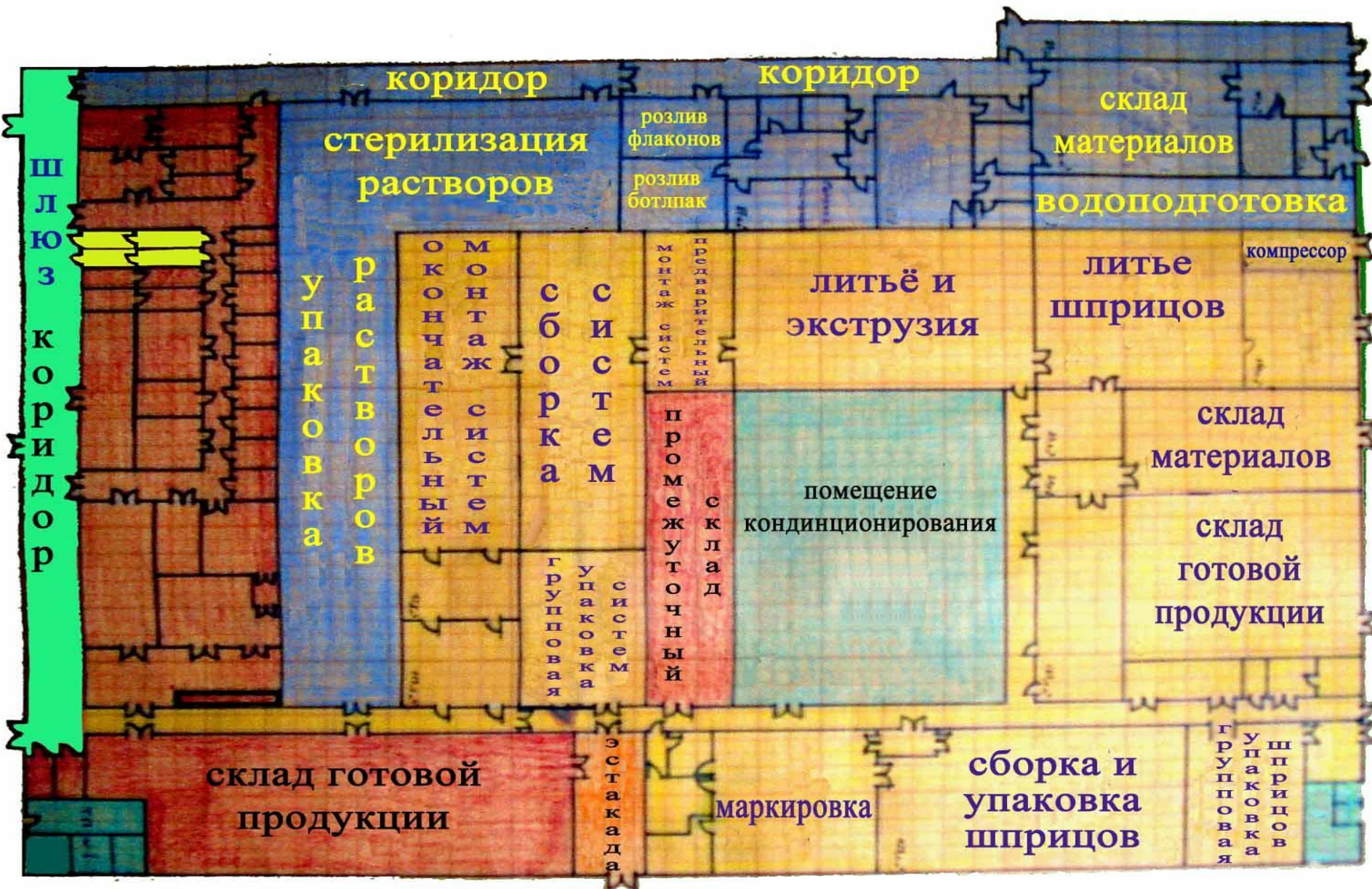
Расположение  
цехов в виде  
отдельных  
блоков

Деление цехов  
по классам  
чистоты  
помещений

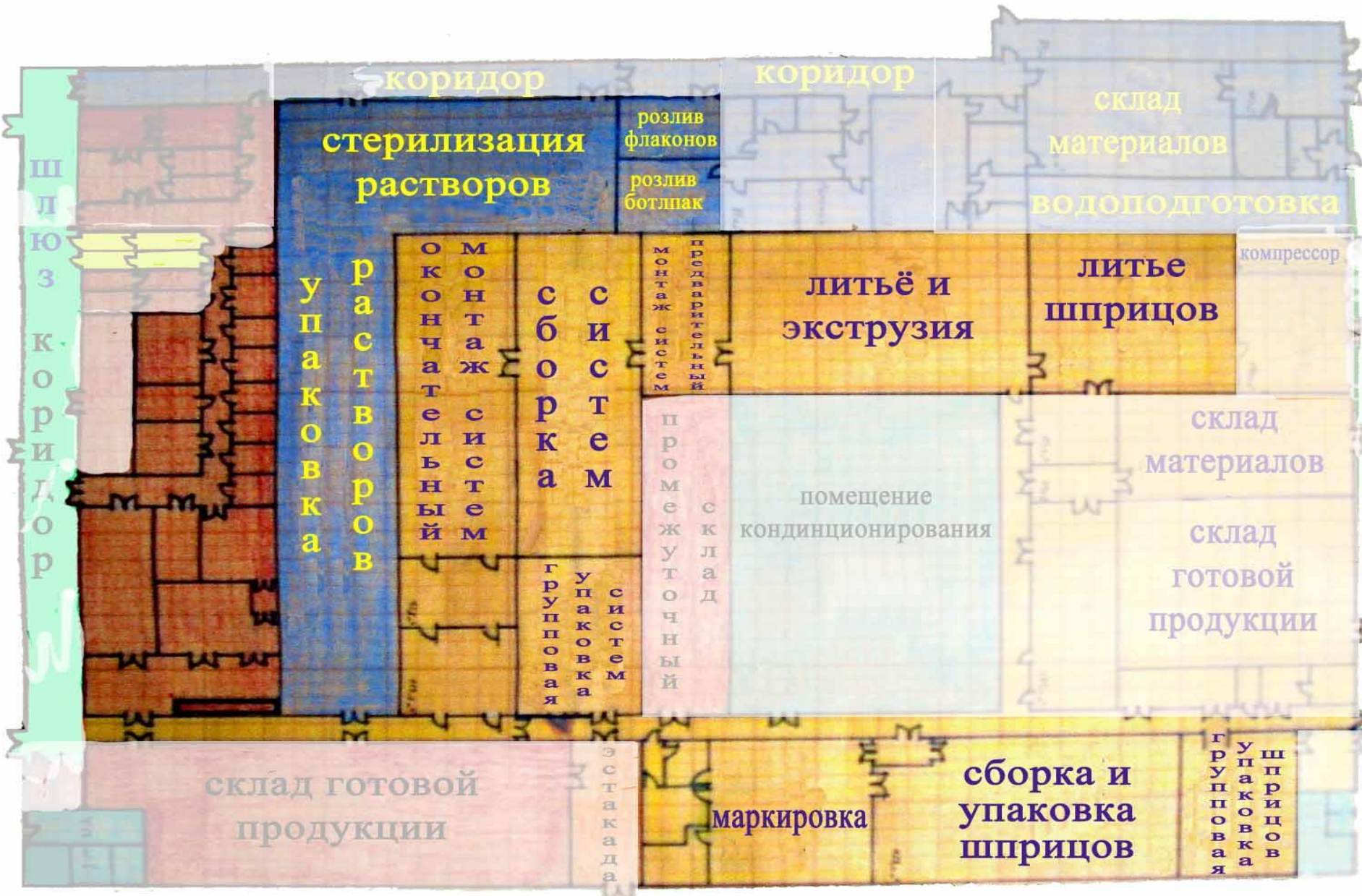
Расположение  
производственных  
цехов – не должны  
иметь наружных  
стен,  
производственные  
помещения  
оделены от  
наружных стен  
коридорами и  
вспомогательными  
помещениями



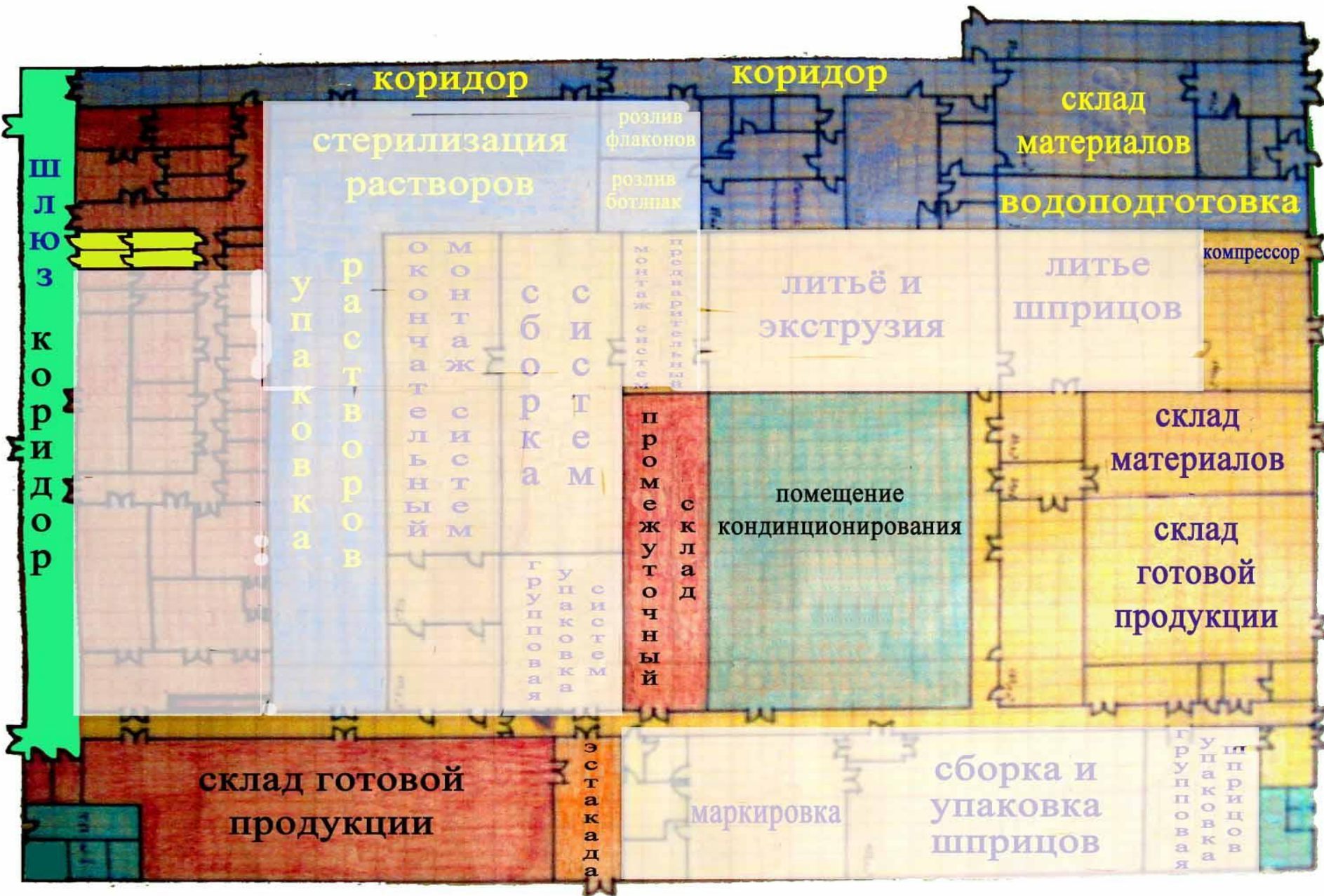
# Общий план производственных помещений



# План производственных помещений

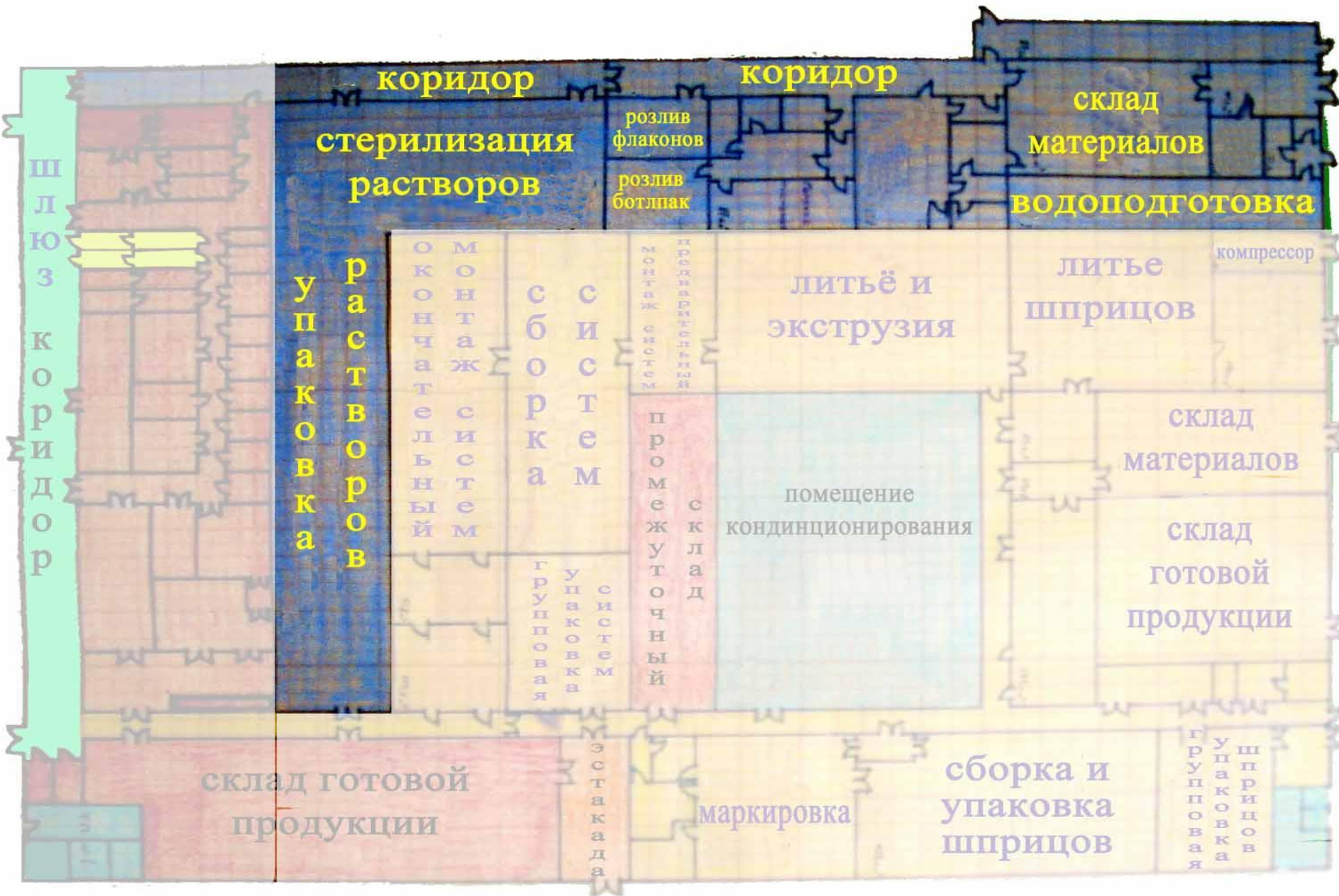


# План вспомогательных помещений

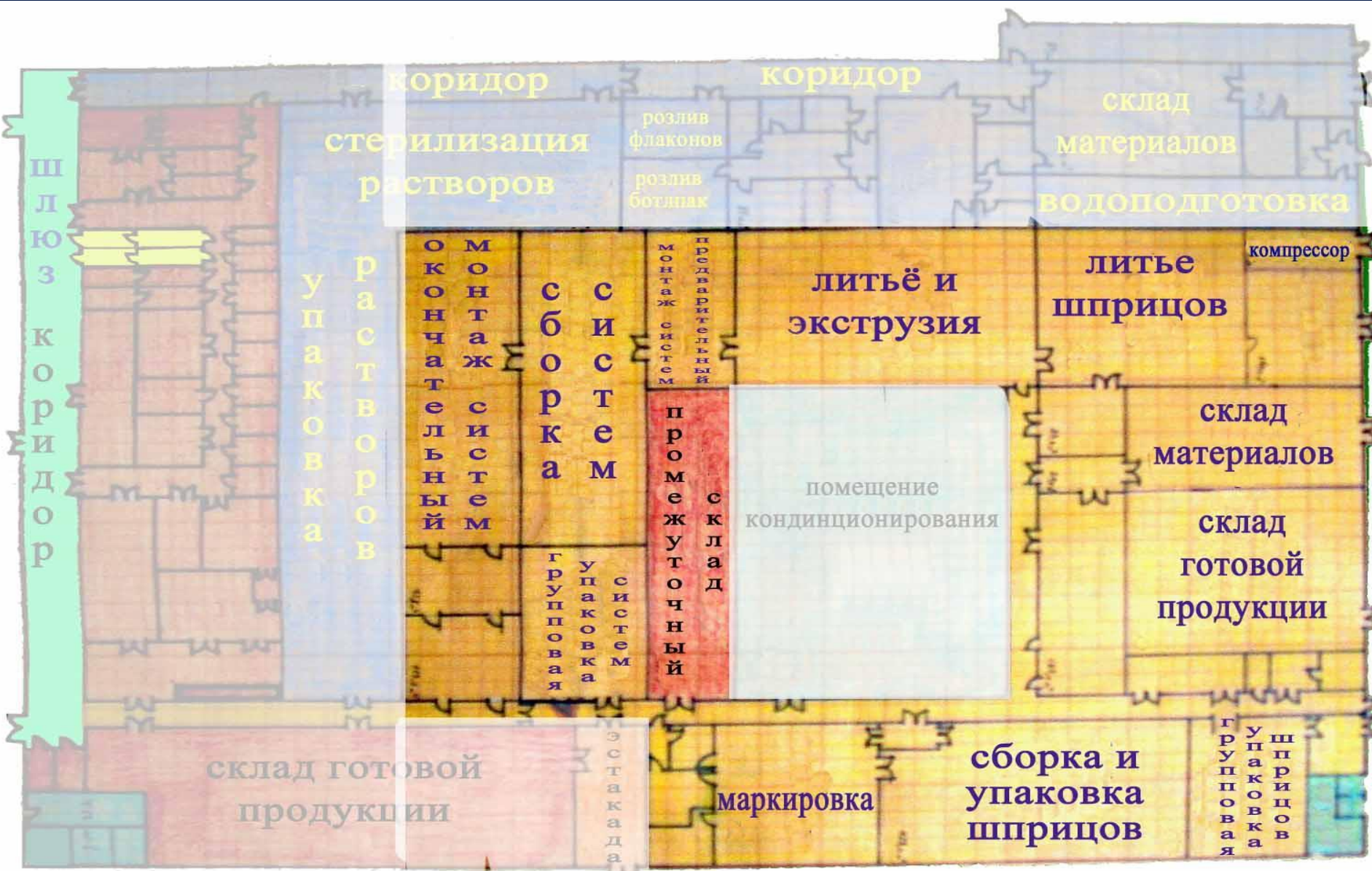




# Цех инфузионных растворов



# Цех одноразовых шприцов и инфузионных систем





# Основные положения GMP

Помещения

Внутренняя отделка помещений

разрешается использовать только материалы  
имеющие соответствующий сертификат

Окраска стен и  
специальное  
покрытие пола

Закругленные  
углы

Подвесные потолки  
(силикон)

Закрытые светильники

Герметизированные двери

Стеклянные перегородки и вакуумные стеклопакеты  
в дверях и между производственными помещениями

# Внутренняя отделка помещений

## Наружные окна

Вакуумные  
стеклопакеты

Светозащитная  
пленка



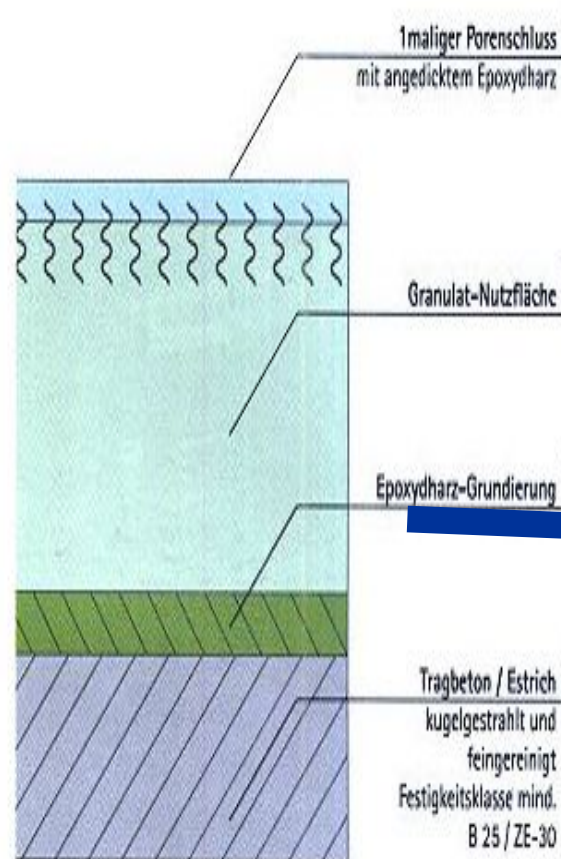
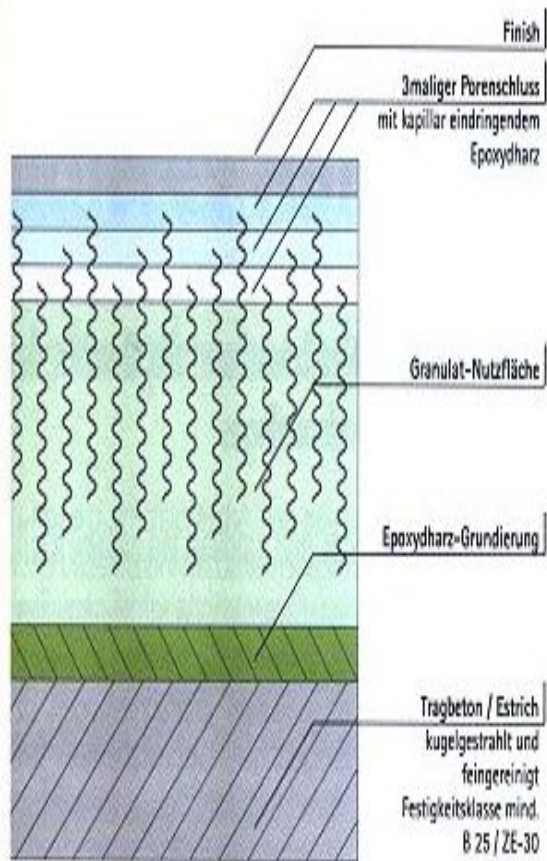
# Внутренняя отделка помещений

Отделка стен

Многослойное  
покрытие пола  
полимерными  
материалами

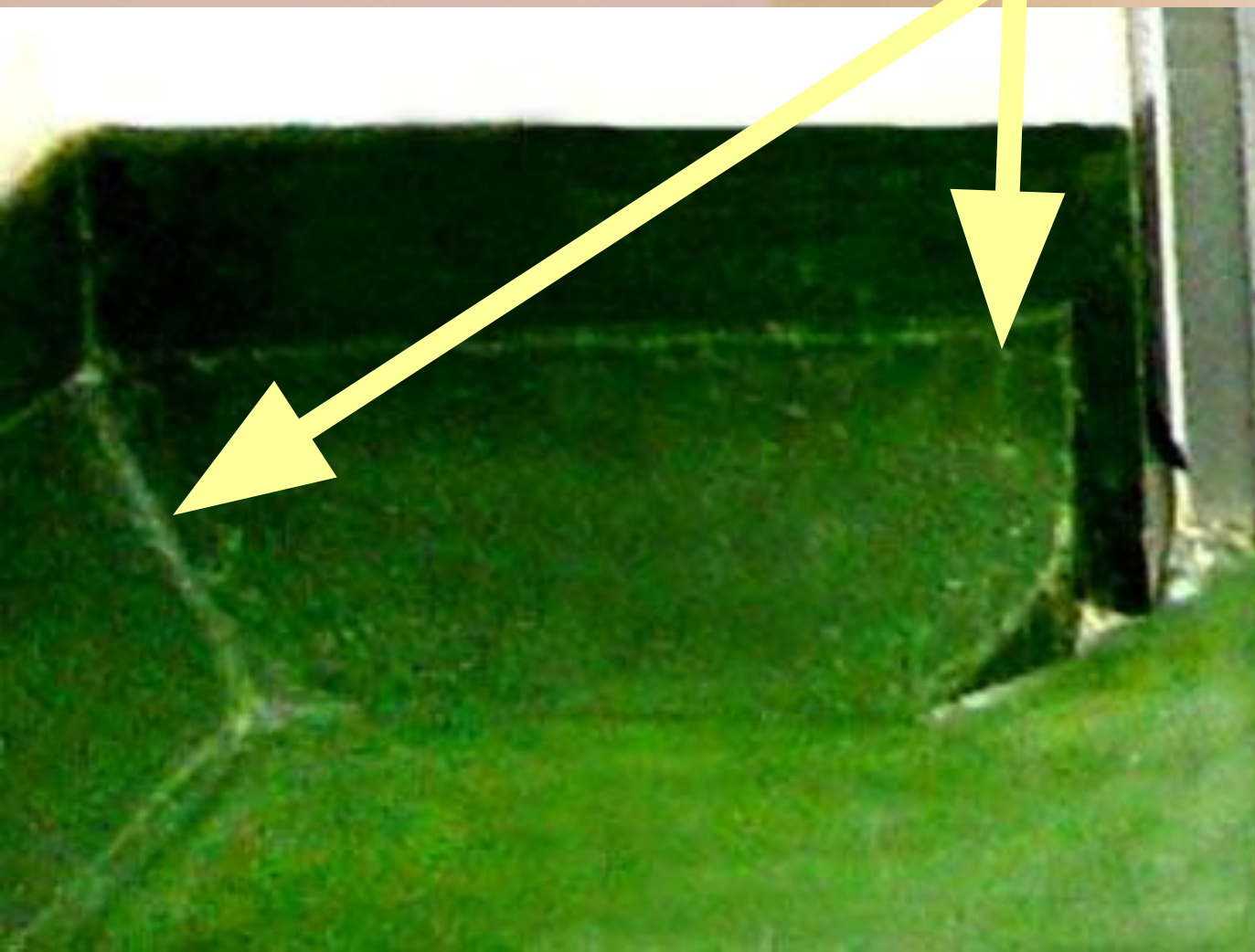


# Внутренняя отделка помещений

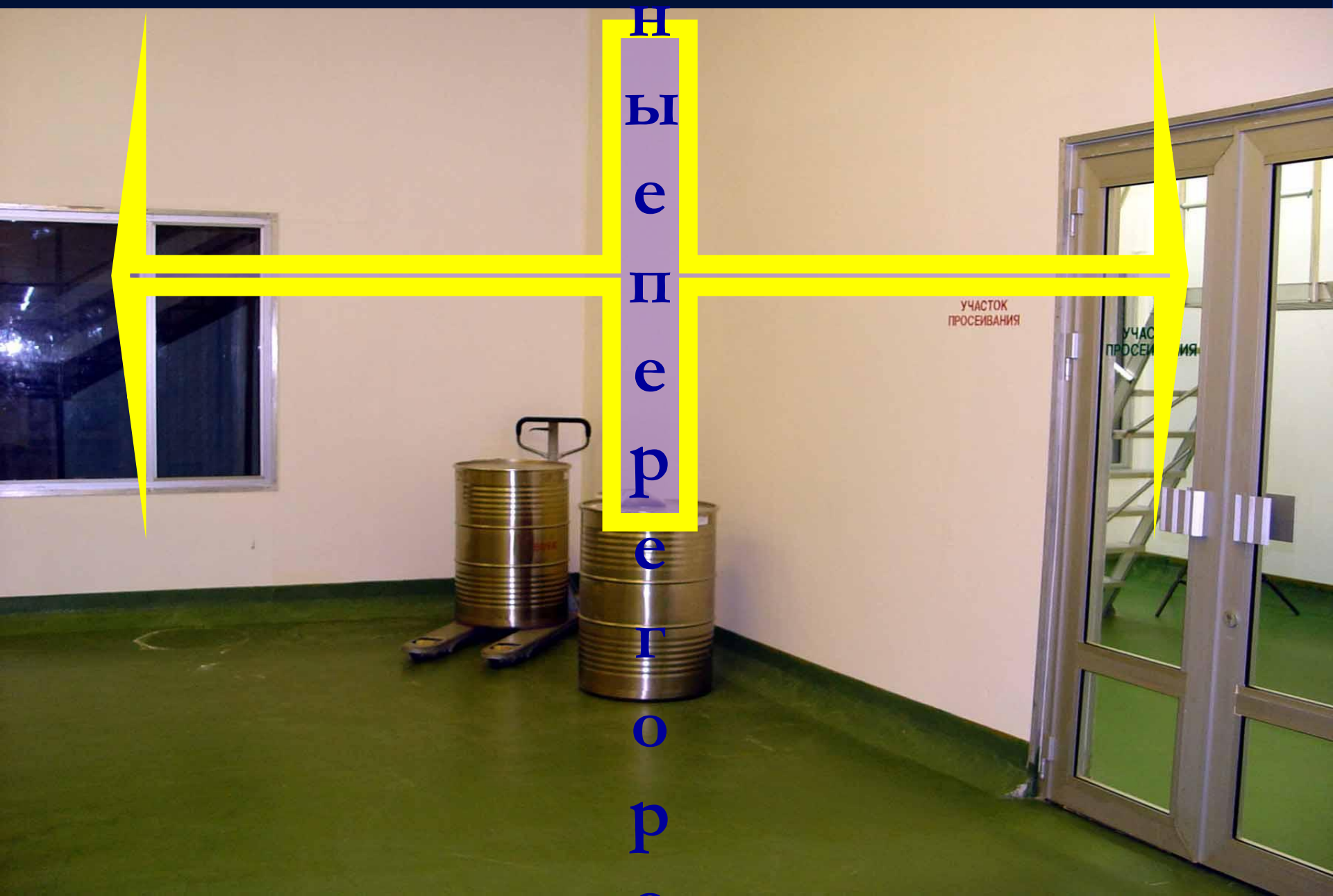


# Внутренняя отделка помещений

Закругленные углы



# Внутренняя отделка помещений



Н

Н

ы

п

е

р

е

г

о

р

с

УЧАСТОК  
ПРОСЕИВАНИЯ

УЧАСТ  
ПРОСЕИ  
ИЯ

# Внутренняя отделка помещений



Подвесные  
«силиконовые»  
ПОТОЛКИ

Закрытые  
осветительные приборы

# Внутренняя отделка помещений

## Двери

Автоматическая и  
ручная  
блокировка





# Внутренняя отделка помещений

## Двери

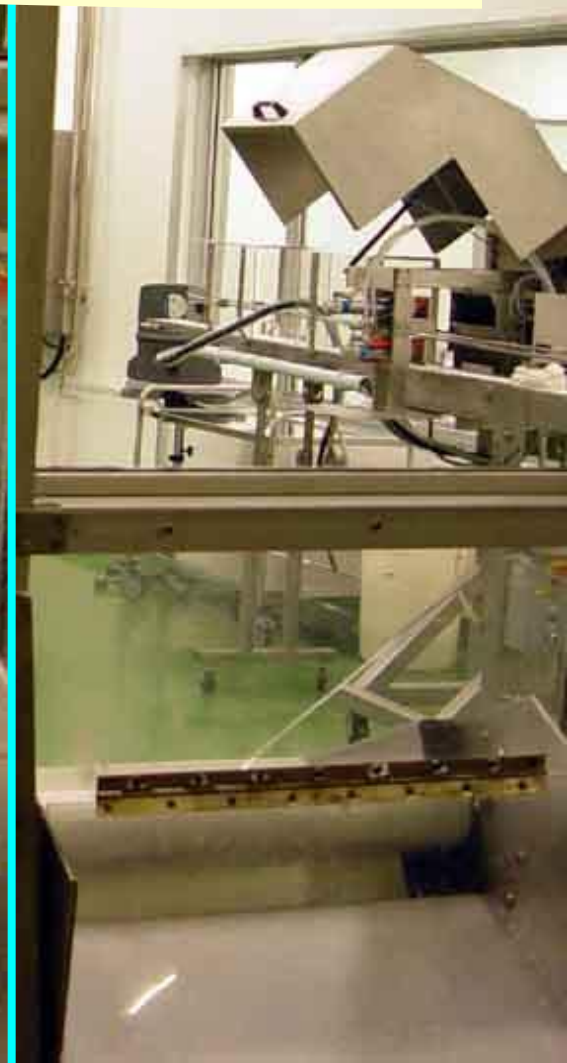
Герметизация

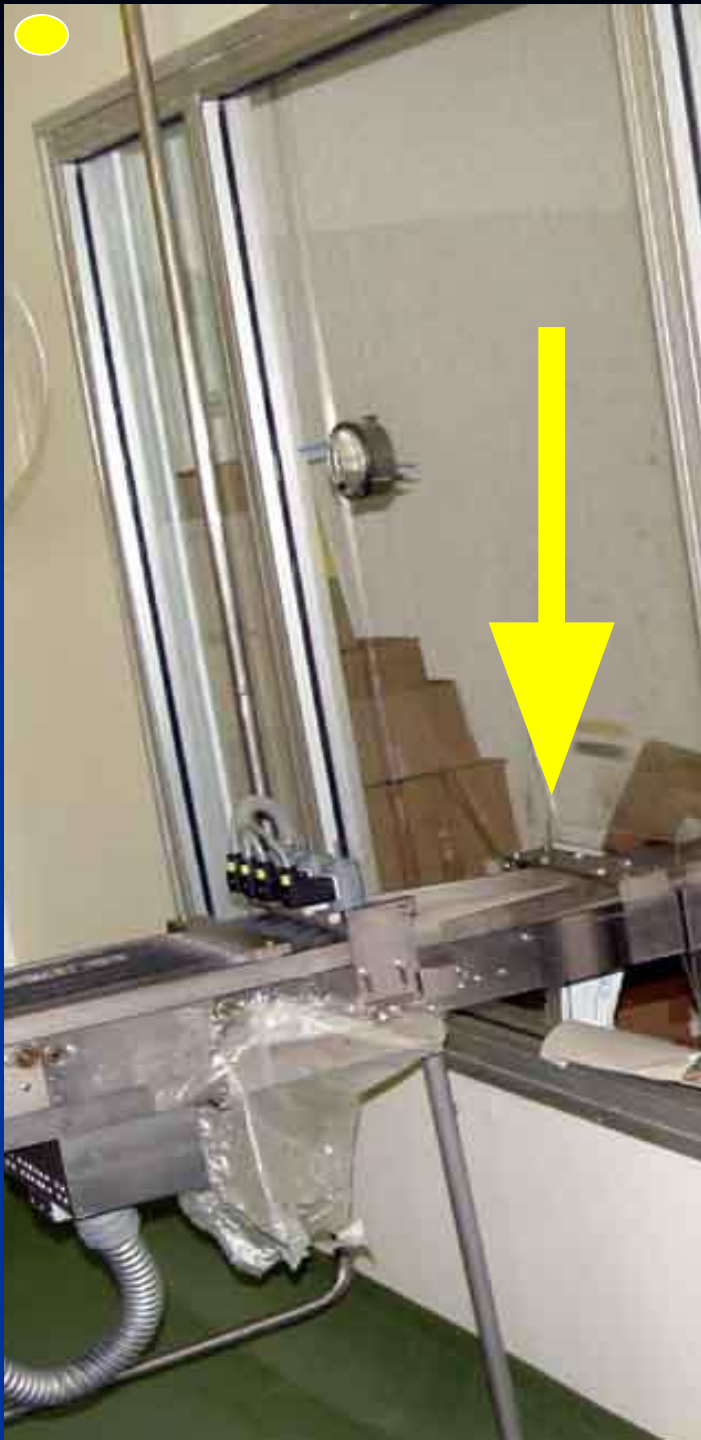




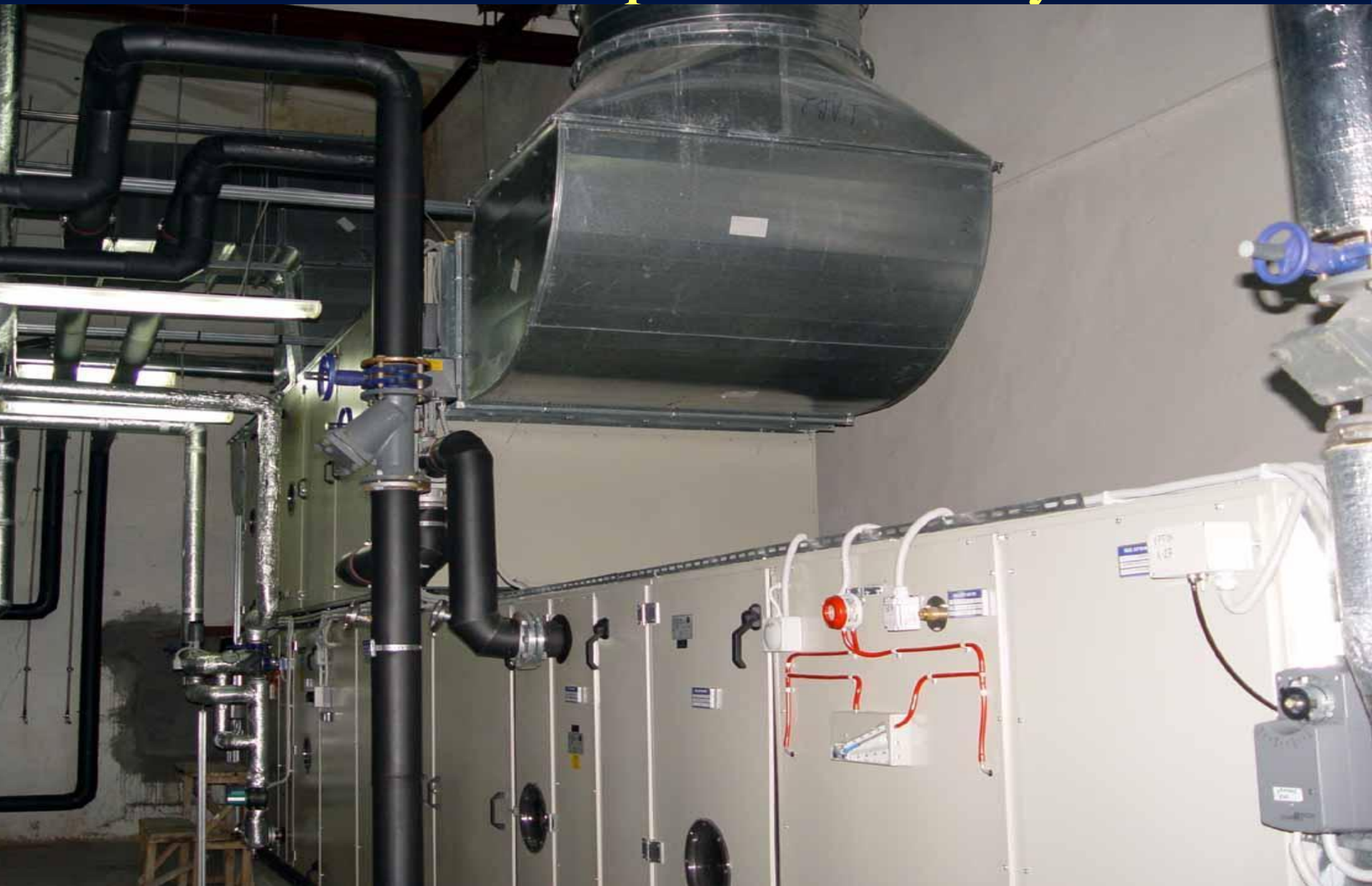


Разделение помещений по классам чистоты прозрачными перегородками с технологическими люками (окнами)





# Система очистки и кондиционирования воздуха



# Система очистки и кондиционирования воздуха



Жалюзи с автоматической регулировкой подачи воздуха



Датчик разницы давления воздуха между помещениями







# Основные положения GMP

Санитарный режим

```
graph TD; A[Санитарный режим] --> B[Спецодежда]; A --> C[Подготовка воздуха]; A --> D[Подготовка воды]; A --> E[Санитарная обработка помещений и технологического оборудования]; A --> F[Предварительная подготовка сырья, материалов, тары]; A --> G[Постоянный мониторинг микробиологической загрязненности помещений, воздуха, воды, сырья, вспом. материалов, тары, медосмотр персонала];
```

Спецодежда

Подготовка воздуха

Подготовка воды

Санитарная обработка помещений и технологического оборудования

Предварительная подготовка сырья, материалов, тары

Постоянный мониторинг микробиологической загрязненности помещений, воздуха, воды, сырья, вспом. материалов, тары, медосмотр персонала

# Санитарный режим

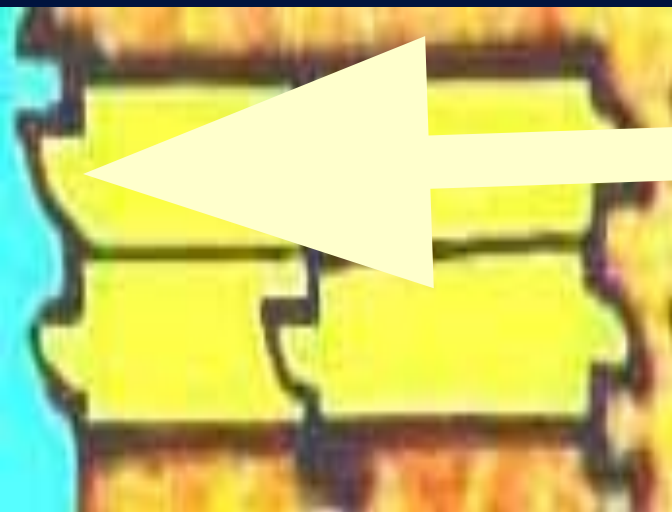
Вход в производственные  
помещения через шлюз

Шлюз для персонала М

Шлюз для персонала Ж



# Устройство шлюза для персонала



~~Входная  
дверь в  
шлюз из  
коридора~~

# Устройство шлюза для персонала



Комната  
предваритель  
ной  
ПОДГОТОВКИ

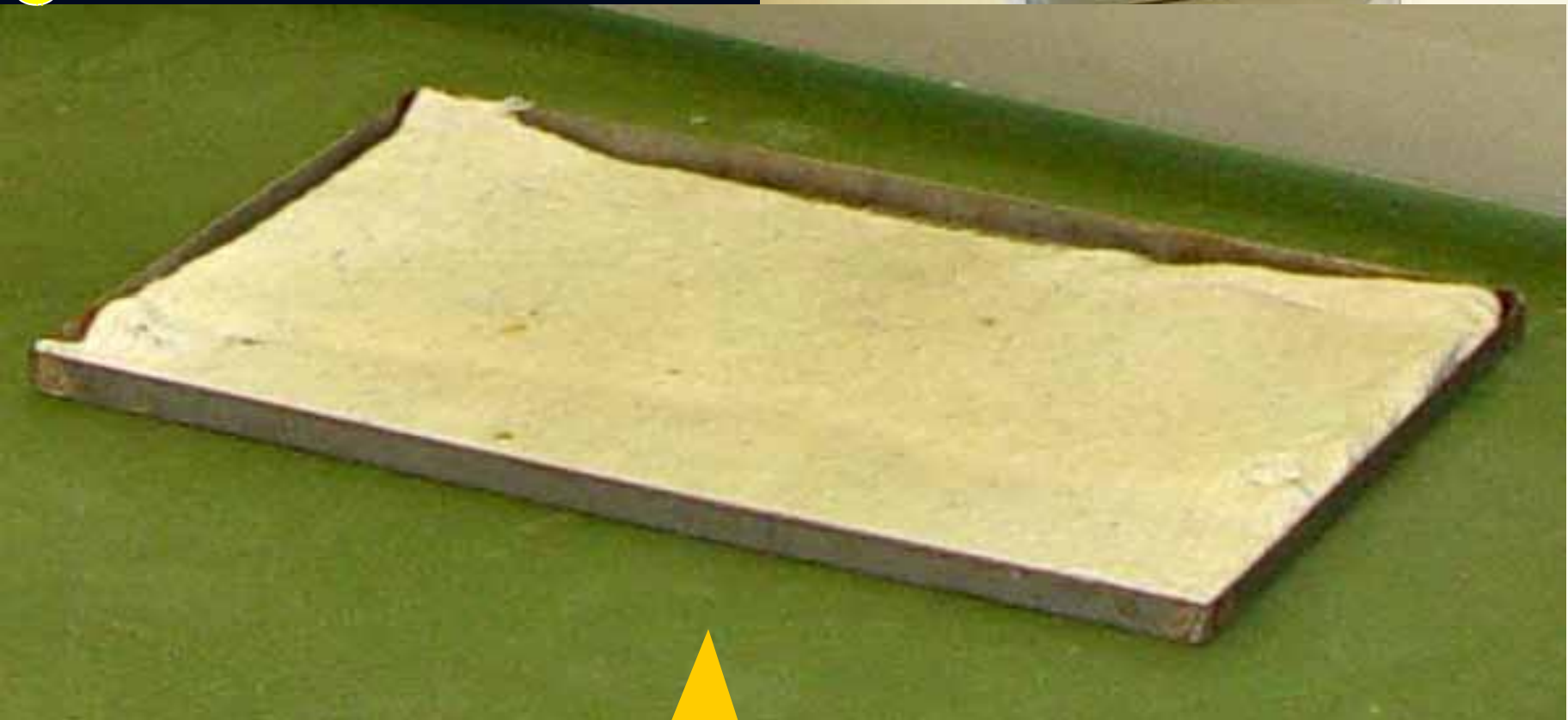
Н  
О  
А  
В  
Ч  
е  
с  
К  
О

Полка для  
гражданской обуви

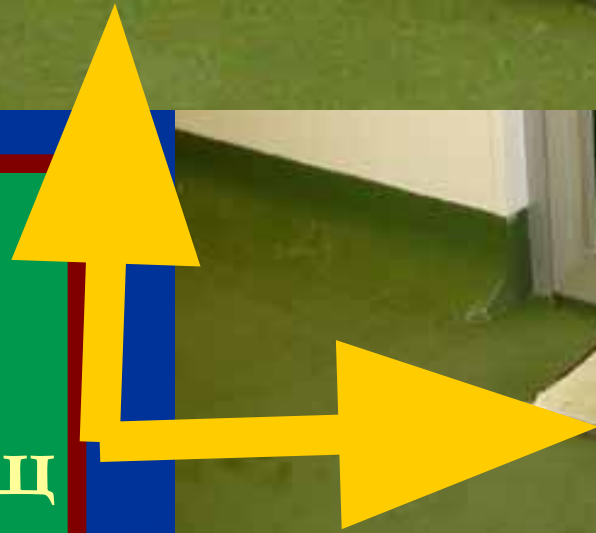
Полка для  
Технологической  
обуви

Вешалка для  
гражданской  
одежды

Раздевалка (шлюз)  
(вид со стороны  
производства)



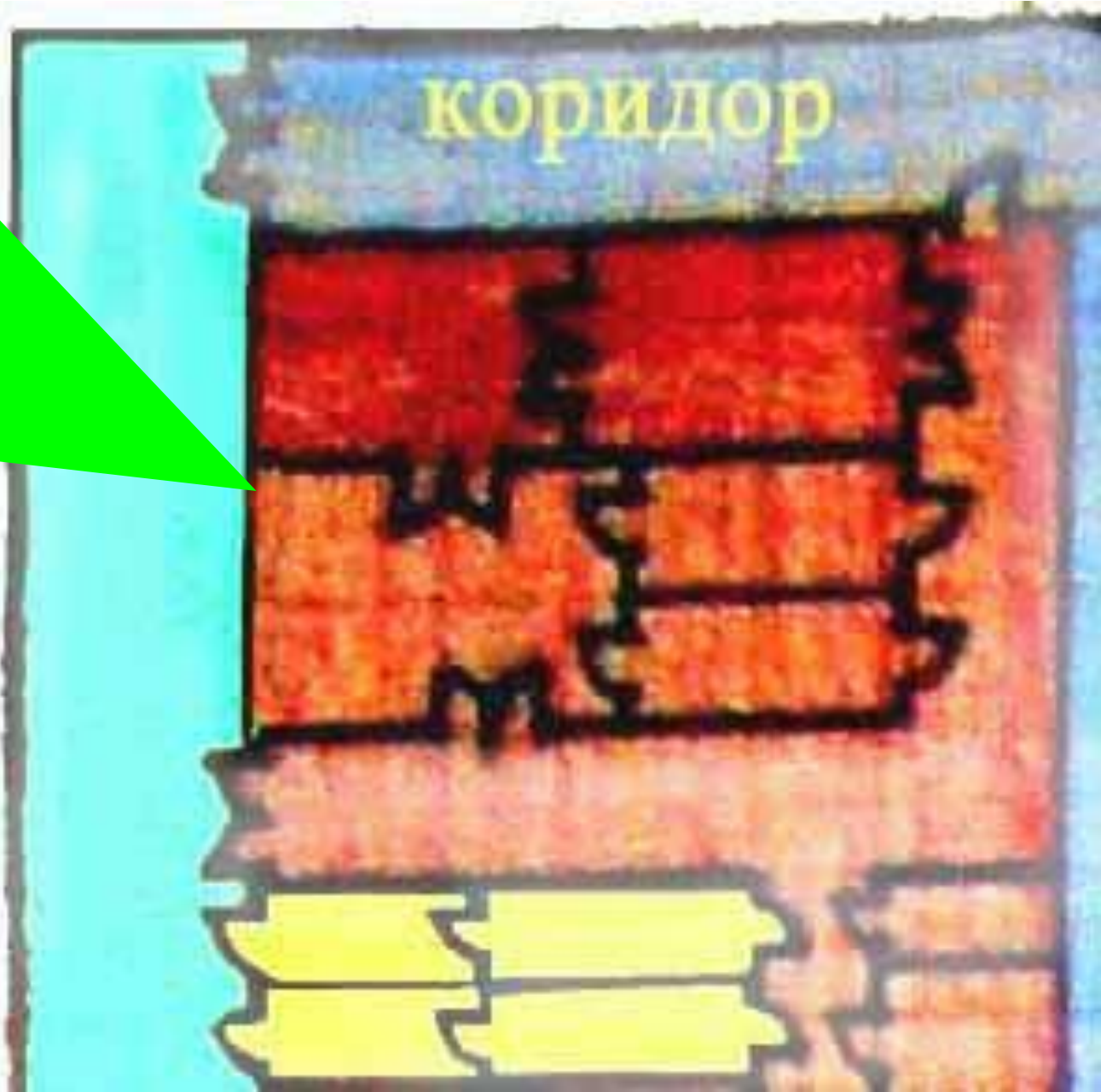
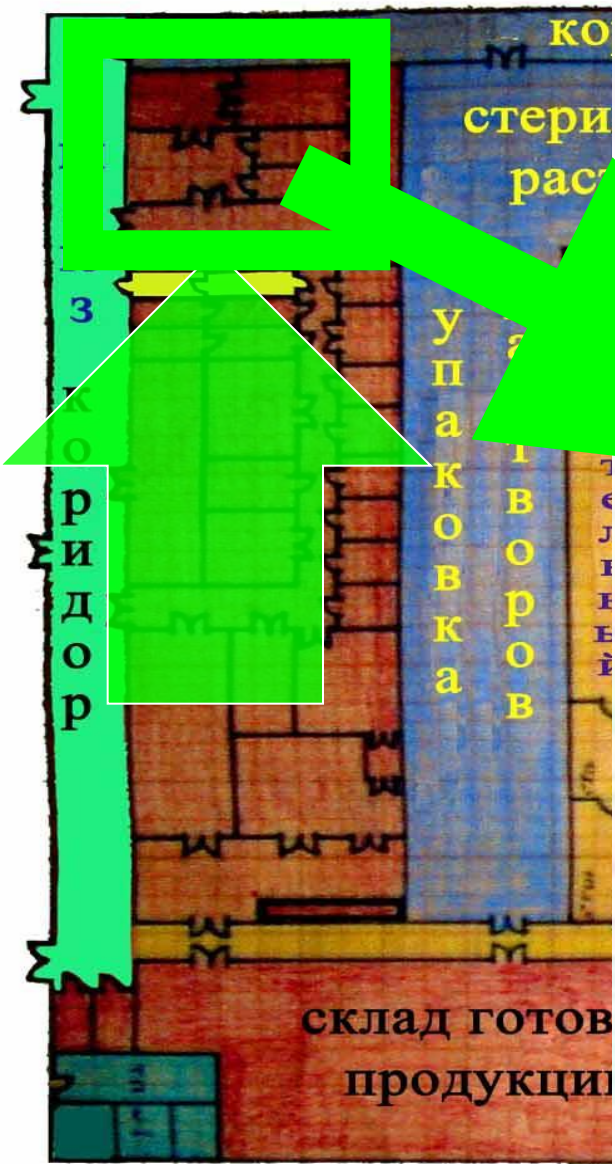
**Коврик  
пропитанный  
дезинфицирующ  
им раствором**







# Шлюз для материала



# Склад сырья и материалов (промежуточный)



# 4. Документация

## ■ Принципы

- Правильно составленная документация является важной частью системы обеспечения качества. Четкое оформление документации позволяет предотвратить ошибки, возможные при устном общении, и проследить все этапы производства конкретной серии продукции. Спецификации, промышленные регламенты, инструкции, методики и протоколы серии продукции должны быть оформлены надлежащим образом и не должны содержать ошибок.

## ■ Общие положения

- 4.2. Следует ввести четкую систему разработки, оформления, распространения и пересмотра документов. Должен быть установлен порядок их выдачи, внесения изменений и изъятия. Документы должны соответствовать регистрационному досье.
- 4.3. Документы должны быть подписаны и утверждены лицами, имеющими право подписи, с указанием даты.
- 4.4. Документ не должен допускать двусмысленного толкования. Название, вид и назначение документа должны быть четкими и ясными. Документ должен иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту его проверки. Копии с документов должны быть ясными и четкими. Способ снятия копий с рабочих документов должен исключать возможность появления ошибок.

## 4.1. Виды документов:

**спецификация (specification)**

**промышленный регламент,  
технологическая инструкция и  
инструкция по упаковке  
(manufacturing formulae, processing  
and packaging instructions):**

**инструкция, методика,  
процедура (procedure)**

**протокол на серию (record)**

# спецификация (specification)

- документ, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств;
- 4.10. Спецификации составляются и утверждаются на исходные, упаковочные материалы и готовую продукцию. При необходимости составляются спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию.

Спецификации на исходные и упаковочные материалы

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию

Спецификации на готовую продукцию

# промышленный регламент, технологическая инструкция и инструкция по упаковке

документы, определяющие все используемые исходные материалы и операции по производству и упаковке продукции;

- Для каждого вида продукции и размера серии продукции должен быть разработан и утвержден промышленный регламент.
- Промышленный регламент включает в себя данные о продукте и технологические инструкции.
- Промышленный регламент может содержать инструкции по упаковке и другие разделы.
- 4.14. Данные о продукте включают в себя:
  - а) наименование и код в соответствии со спецификацией;
  - б) описание лекарственной формы, ее дозировки и размер серии;
  - в) перечень всех исходных материалов с точным наименованием в соответствии с принятой номенклатурой и указанием их кодов, а также указанием всех веществ, которые могут преобразовываться в ходе технологического процесса;
  - д) ожидаемый выход готовой продукции с указанием допустимых пределов и выход промежуточных продуктов (при необходимости).

- 4.15. Технологические инструкции включают в себя:
- а) данные о месте нахождения производства и основном оборудовании;
- б) инструкции по подготовке основного оборудования (например, по очистке, сборке, калибровке (поверке), стерилизации) или ссылки на них;
- с) подробное поэтапное описание технологического процесса (например, по контролю материалов, предварительной обработке, последовательности внесения материалов, времени перемешивания, температуре и т.д.);
- d) описание всех видов внутрипроизводственного контроля с указанием допустимых пределов;
- е) условия хранения нерасфасованной продукции (в т.ч. требования к упаковке, маркировке) и специальные условия хранения (при необходимости);
- f) специальные меры предосторожности

# инструкция, методика, процедура (procedure)

- документ, содержащий указания по выполнению отдельных видов операций (например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации оборудования);



# протокол на серию (record)

документ, отражающий ход производства каждой серии продукции, в т.ч. разрешение на ее реализацию, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

## Протоколы на серию продукции

- На каждую серию продукции составляется протокол (протокол на серию продукции). Протоколы хранятся в установленном порядке. Протоколы должны быть составлены в соответствии с промышленными регламентами и технологическими инструкциями. Методика составления протоколов должна исключать ошибки при их заполнении. В протоколе должен быть указан номер произведенной серии продукции.
- Перед началом любого технологического процесса необходимо проверить и оформить протокол о том, что оборудование и рабочее место находятся в чистом состоянии, не содержат остатков предыдущего продукта, документации и материалов, не относящихся к данному процессу, и готовы к использованию.

## Протоколы на упаковку серии продукции

- Для каждой серии или части серии продукции должны составляться протоколы на упаковку, которые хранятся в установленном порядке. Протоколы должны быть основаны на действующих инструкциях по упаковке. Методика составления протоколов должна исключать ошибки при заполнении. В протоколах указываются номер серии и количество нерасфасованной продукции, подлежащей упаковке, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции.

- 4.5. Документы следует регулярно пересматривать и актуализировать. При пересмотре документа необходимо исключить использование устаревшей версии.
- 4.6. Не допускается оформление документов в рукописном виде. При необходимости данные в документ вносят четким, разборчивым почерком так, чтобы внесенные данные нельзя было удалить. Для внесения данных в документе должно быть предусмотрено достаточно свободного места.
- 4.7. При внесении изменений в документы следует проставлять дату внесения изменения и подпись лица, сделавшего это изменение. При необходимости следует указать причину внесения изменений. Внесенные изменения не должны препятствовать восприятию исходного текста.
- 4.8. Протоколы следует оформлять одновременно с выполнением соответствующих действий таким образом, чтобы можно было проследить все основные операции при производстве лекарственных средств. Протоколы следует хранить не менее одного года со дня окончания срока годности готовой продукции.
- 4.9. Запись данных может выполняться с использованием электронной техники, фотографирования или других средств, обеспечивающих надежное хранение информации в соответствии с инструкциями по использованию этих средств. Следует проверять точность записей. При ведении документации в электронном виде право доступа или изменения данных в компьютере могут иметь только лица с соответствующими полномочиями, при этом следует вести протокол изменений и изъятий. Для ограничения доступа к электронной базе данных следует использовать систему паролей или других средств; внесение особо важных данных должно проверяться независимым способом. При хранении протоколов на серии продукции в электронном виде для защиты от потери информации необходимо создавать резервные копии на магнитных носителях, микрофильмах, бумаге или иных надежных средствах. В период хранения эти данные должны быть доступными.

# 5. Производство

## ■ Принципы

- Для получения продукции требуемого качества технологические операции следует выполнять согласно промышленному регламенту и соответствующим инструкциям, требованиям настоящего стандарта, нормативных документов и регистрационного досье.

## ■ Общие положения

- 5.1. Производственный процесс и его контроль должны выполняться квалифицированным персоналом.
- 5.2. Все операции с материалами и продукцией (например, приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, подготовка, приготовление, упаковка и отгрузка) должны выполняться согласно письменным инструкциям или методикам и, при необходимости, протоколироваться.
- 5.3. Все поступающие материалы должны быть проверены на соответствие заказу. Тару и упаковку следует очищать и маркировать.
- 5.4. Факты повреждения тары и упаковки, которые могут оказать отрицательное влияние на качество материалов, следует расследовать и протоколировать с последующим сообщением в отдел контроля качества.
- 5.5. Поступающие 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 или отгрузку.
- 5.6. Приемка промежуточной и нерасфасованной продукции выполняется по правилам, действующим для исходных материалов.
- 5.7. Все материалы и продукцию следует хранить в соответствующих условиях, определяемых производителем, в порядке, обеспечивающем разделение серий продукции и ее оборот на складе.

5.8. Для гарантии отсутствия отклонений за допустимые пределы следует обеспечить контроль выхода продукции и количественное сопоставление его с данными промышленного регламента.

- 5.9. Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении при отсутствии защиты от риска перепутывания или перекрестного загрязнения.
- 5.10. Продукция и материалы должны быть защищены от микробного и других видов загрязнений на всех этапах производства.
- 5.11. При работе с сухими материалами и продуктами необходимо принимать особые меры предосторожности по предотвращению образования и распространения пыли, особенно при работе с сильнодействующими и сенсибилизирующими веществами.
- 5.12. В ходе выполнения технологического процесса на всех материалах, упаковках с нерасфасованной продукцией, основном оборудовании и помещениях должны быть обозначения (маркировка) с указанием производимой продукции или материала, его дозировкой (при необходимости) и номера серии. При необходимости следует указывать стадию технологического процесса.
- 5.13. Обозначения (маркировка) на упаковке, оборудовании или помещениях должны быть четкими, однозначными, установленной формы. Кроме применения буквенных обозначений рекомендуется использовать цветовую маркировку, указывающую статус продукции (например, "Карантин", "Принято", "Отклонено", "Чистое" и т.п.).
- 5.14. Следует контролировать правильность соединения трубопроводов и другого оборудования, служащего для транспортирования продукции из одной зоны в другую.
- 5.15. Не допускается отклонение от инструкций. При необходимости письменное разрешение на отклонение от инструкций должно быть получено от компетентных лиц и отдела контроля качества.
- 5.16. В производственные помещения может входить только персонал, имеющий право доступа в них.
- 5.17. Как правило, в помещениях и на оборудовании, предназначенных для производства лекарственных средств, не допускается изготовление продукции немедицинского назначения.





# 6. Контроль качества

## ■ Принципы

- Контроль качества связан с отбором проб, проведением испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, инструкций и других документов, с организацией работы, документированием и процедурами выдачи разрешений на реализацию. Цель контроля качества - не допустить к использованию или реализации материалы или продукцию, не удовлетворяющие требованиям качества. Служба контроля качества выполняет исследования, проверки и участвует в принятии любых решений, касающихся качества продукции. основополагающим принципом обеспечения контроля качества является независимость отдела контроля качества (раздел 1).

## ■ Общие положения

- 6.1. На каждом предприятии, выпускающем лекарственные средства, должен быть отдел контроля качества, независимый от других подразделений. Руководитель этого отдела должен иметь необходимый опыт и квалификацию. К отделу контроля качества относятся одна или несколько контрольных лабораторий. Для выполнения своих функций отдел должен быть обеспечен всеми необходимыми ресурсами.
- 6.2. Основные обязанности начальника отдела контроля качества изложены в разделе 2. На отдел возлагаются также обязанности по разработке, аттестации (валидации), внедрению всех инструкций (методик) по контролю качества; хранению контрольных образцов материалов и продукции; контролю правильности маркировки упаковок с материалами и продукцией; обеспечению контроля стабильности продукции; участию в расследовании рекламаций, связанных с качеством продукции, и т.п. Все эти функции должны выполняться в соответствии с утвержденными инструкциями с оформлением протоколов (при необходимости).
- 6.3. При оценке качества готовой продукции следует рассматривать все сопутствующие факторы, в т.ч. условия производства, результаты внутрипроизводственного контроля, анализ производственной документации (в т.ч. документации на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и состояние окончательной упаковки готовой продукции.
- 6.4. Сотрудники отдела контроля качества должны иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения анализа.

# Организация работы контрольных лабораторий

## Документация

**К документации по контролю качества относятся:**

- - спецификации;
- - методики отбора проб;
- - методики и протоколы проведения испытаний (в т.ч. аналитические операционные листы и/или лабораторные журналы);
- - аналитические отчеты и/или паспорта;
- - результаты контроля окружающей среды в производственных помещениях;
- - протоколы аттестации (валидации) аналитических методов;
- - методики и протоколы калибровки (поверки) приборов и обслуживания аппаратуры.



# Отбор проб

- **Отбор проб должен проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями, включающими в себя:**
  - - методику отбора проб;
  - - перечень используемого оборудования;
  - - количество отбираемых проб;
  - - инструкции по разделению отобранной пробы на части (при необходимости);
  - - тип и характеристики тары для отбора проб;
  - - нанесение маркировки на тару с отобранными пробами;
  - - специальные меры предосторожности, особенно относительно стерильных и опасных веществ;
  - - условия хранения;
  - - инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб

# Проведение испытаний

Аналитические методики должны быть аттестованы (валидированы). Все испытания, приведенные в нормативной документации, должны быть выполнены в соответствии с утвержденными методиками.

Полученные результаты испытаний должны оформляться документально с тщательной проверкой всех внесенных данных. Все расчеты должны тщательно проверяться.

Проводимые испытания следует оформлять документально с указанием:

- a) наименования материала или продукции и дозированной формы;
- b) номера серии и наименования производителя и/или поставщика;
- c) ссылки на соответствующие спецификации и методики испытаний;
- d) результатов испытаний, в т.ч. наблюдения, вычисления и ссылки на все паспорта анализов;
- e) даты проведения испытаний;
- f) фамилий и инициалов лиц, проводивших испытание;
- g) фамилий и инициалов лиц, подтверждавших проведение испытаний и результаты вычислений;
- h) однозначного заключения о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другого решения о статусе продукции), даты и подписи ответственного лица.

**Подготовка  
производства**

Контроль качества санитарной обработки и подготовки к производству помещений оборудования, спецодежды

Контроль на соответствие НД всех исходных компонентов, в т. ч. тары и упаковочных матер.

**Производственный процесс**

Контроль все параметров технологического процесса

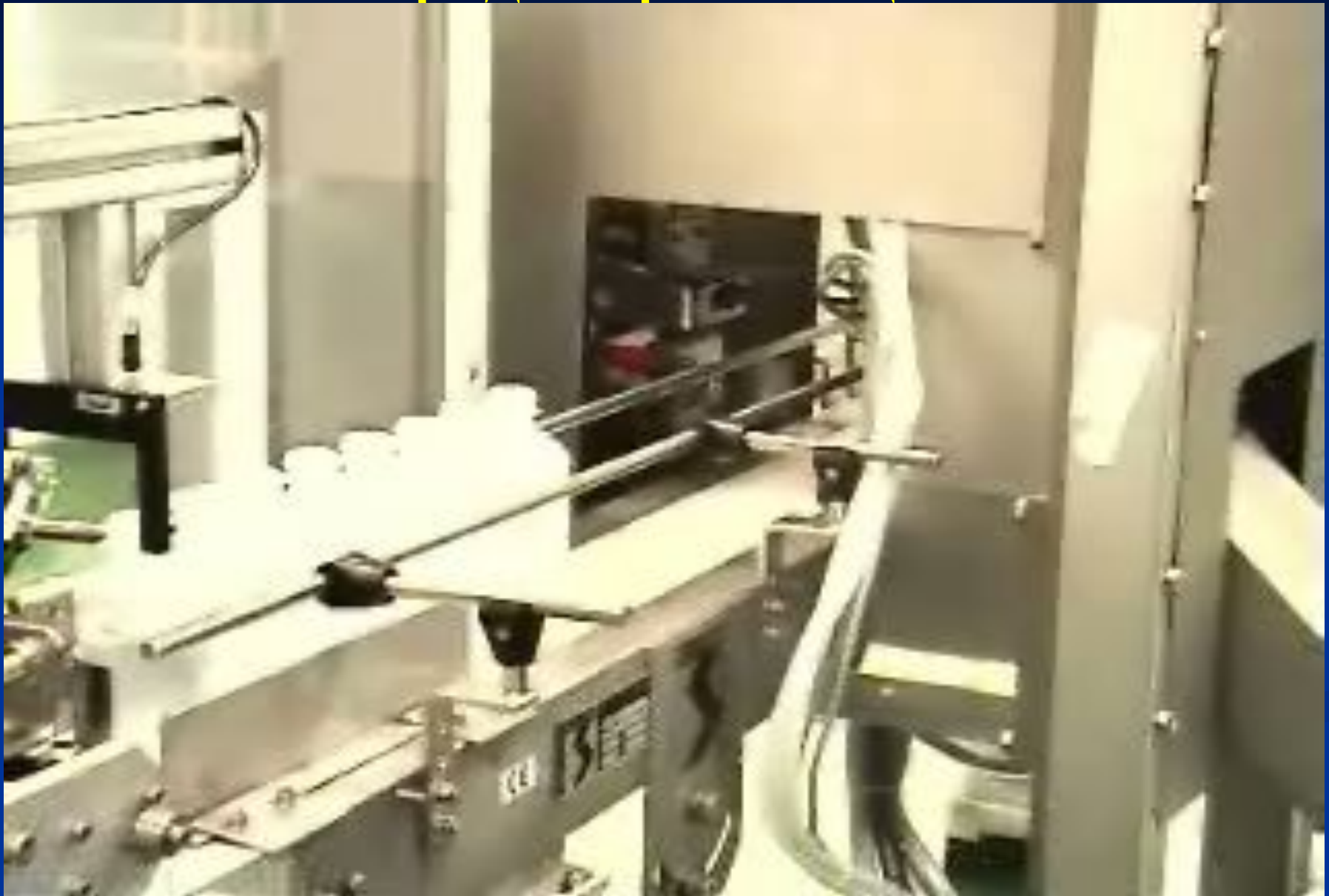
Контроль на соответствие НД всех полупродуктов, готового продукта на всех стадиях производственного процесса

**Постоянный мониторинг микробиологической загрязненности помещений, воздуха, воды, сырья, вспом. материалов, тары, медосмотр персонала**

# Технологический контроль



# Контроль инъекционных растворов перед стерилизацией



# Контроль качества инъекционных





# 7. Работа по контрактам на производство продукции и проведение анализов

## ■ Принципы

- Во избежание разночтений, способных привести к ухудшению качества продукции или выполнения работ, следует тщательно составлять, согласовывать и контролировать выполнение контрактов на производство продукции и проведение анализов. Контракт между заказчиком и исполнителем должен быть составлен в письменной форме с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон. Контракт должен устанавливать порядок действий и ответственность Уполномоченного лица за выдачу разрешения на реализацию каждой серии продукции.
- Примечание. Настоящий раздел рассматривает только ответственность производителей за выполнение требований настоящего стандарта.

## ■ Общие положения

- 7.1. Контракт должен быть составлен в письменной форме и должен включать в себя перечень производственных операций и/или анализов, выполняемых на основании контракта, и проводимых технических мероприятий.
- 7.2. Выполнение контракта на производство и/или проведение анализов, в т.ч. с учетом предложенных изменений технического или другого характера, должно соответствовать требованиям нормативных документов на производство и регистрационного досье на данную продукцию.



# 8. Рекламации и отзыв продукции

## ■ Принципы

- Все рекламации и информация, касающиеся продукции с предполагаемыми нарушениями качества, должны быть тщательно проанализированы в соответствии с инструкциями. На предприятии должна быть создана система быстрого и эффективного отзыва с рынка продукции с явными или предполагаемыми нарушениями качества в следующих случаях:
  - а) продукция оказалась опасной при обычных условиях применения;
  - б) продукция терапевтически неэффективна;
  - в) по качественному и количественному составу продукция не соответствует составу, указанному в регистрационном досье;
  - г) контроль готового лекарственного средства и/или ингредиентов, контроль промежуточных стадий производственного процесса не проводился или не выполнялись требования или обязательства, относящиеся к условиям выдачи разрешения на производство лекарственных средств;
  - е) при других непредвиденных обстоятельствах.

# 9. Самоинспекция

## ■ Принципы

- Самоинспекция должна проводиться с целью проверки выполнения предприятием требований настоящего стандарта и принятия необходимых мер по устранению недостатков.
- 9.1. С целью выполнения принципов обеспечения качества вопросы, связанные с работой персонала, содержанием помещений, эксплуатацией оборудования, документацией, производством, контролем качества и реализацией лекарственных средств, мероприятиями по работе с рекламациями и отзыву продукции, а также проведению самоинспекций, должны регулярно рассматриваться в соответствии с утвержденной программой.
- 9.2. Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенным лицом (лицами) из штата предприятия. Полезно проводить независимый аудит экспертами сторонних организаций.
- 9.3. Результаты проведения самоинспекций должны быть оформлены документально. Протоколы, составленные по результатам проведения самоинспекции, должны включать в себя всю полученную информацию и необходимые корректирующие действия (при необходимости). Действия, принимаемые по результатам самоинспекции, следует оформлять документально.

# Подготовка производственного оборудования и тары



# Участок подготовки тары



Обработка  
тары

Участок грязной  
тары

Участок чистой  
тары

# Участок грязной тары



# Участок чистой тары





# Оборудование для подготовки помещений и оборудования к производственному процессу



## Промышленный пылесос

тип IFS-1/ZX-Ex

Передвижной, механической очистки.

Исполнение с:

- мешочным фильтром
- циклонной системой
- отбойным отделителем
- фильтром для взвешивания частиц
- Трехфазный электродвигатель 2,2 кВт,  
напряжение 3x380 В
- Взрывозащищенная воздухоподготовка  
E EX 2e // ST 3 для переключателя и  
электродвигателя 380 В  
проводимость согл. ZH1/200.
- Защитный автомат электродвигателя,  
кабель вкл. евроштгнкер.
- Передвижной механизм на роликах.
- Сборник на облегченных роликах.
- Лакокрасочное покрытие: светло-серое.



# Оборудование для подготовки помещений и оборудования к производственному процессу



- Промышленные установки для очистки помещений и оборудования от сильных загрязнений водой и водными растворами дез. средств и СМС

# Оборудование для подготовки помещений и оборудования к производственному процессу



- Промышленные установки для очистки помещений и оборудования от сильных загрязнений водой и водными растворами дез. средств и СМС

Чистый  
раствор



Грязный  
раствор



Отжим  
швабры



## Литература:

1. Государственная фармакопея СССР/ М-во здравоохранения СССР.-11-е изд. - М.: Медицина, 1987.- Вып.1,2.
2. ГОСТ Р ИСО 14644-1 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды
3. ГОСТ Р 52249-2004 НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРАВИЛА ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (GMP)
4. МУ 64-04-003-2002 Производство лекарственных средств. Документация. Общие требования. Примерные формы и рекомендации по их заполнению
5. ОСТ 64-02-001-2002 Контрольные лаборатории отделов контроля качества и предприятий-производителей лекарственных средств. Требования и порядок аккредитации на техническую компетентность
6. ОСТ 64-02-003-2002 Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения
7. Технология и стандартизация лекарств: В 2т./ Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: Рирег, 1996. – Т. 1. – 778с. – Харьков: Рирег,2000. – Т. 2. – 781с.
8. Рудакова, И.П. Управление качеством в фармацевтической промышленности / И.П. Рудакова, В.В. Береговых, Н.В. Иващенко, Н.В. Пятигорская, А.П. Мешковкий, Н.А. Ляпунов - М.,2004 г. - 400 с.
9. Технология и стандартизация лекарств : ГНЦЛС ГШК МБП : Сб. науч. тр. – Киев : Рирег, 1996. – 784 с.
10. Нифантьев, О.Е. GMP – надлежущая производственная практика в вопросах и ответа / О.Е. Нифантьев, Е. О. Нифантьев. - М., 2002.
11. Аладышева, Ж.И. Основные принципы проведения валидации на фармацевтическом производстве / Ж.И. Аладышева. В.В. Береговых, А.П. Мешковский, Л.М. Левин. - М., 2005. - 186 с.
12. Нифантьев, О.Е., Аббревиатуры, термины и определения в сфере обращения лекарственных средств / (словарь-справочник) / О.Е. Нифантьев, А.П. Мешковский, Е.О. Нифантьев. - М., 2001. - 252 с.
13. Коротовских, А.П. Организационно - методические основы контроля качества при производстве лекарственных средств / А.П. Коротовских, И.В. Сударев, В.Г. Гандель // Учебное пособие. - Москва, 2005. - 64 с.
14. Пятигорская, Н.В. Лицензирование производства лекарственных средств / Н.В. Пятигорская, В.Л. Багирова, В.В. Береговых . - М., 2004г. -119 с.
15. Береговых, В.В. Нормирование фармацевтического производства / В.В. Береговых, А.П. Мешковский = М., 2001. - 527 с.

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ**  
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
**«ПЯТИГОРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ Федерального агентства  
по здравоохранению и социальному развитию» ГОУ ВПО Пятигорская ГФА Росздрава  
«Pjatigorsk state pharmaceutical academy (PSPA)»**

## **Организация крупного фармпроизводства в соответствии со стандартом GMP**

*Учебное пособие на компакт-диске*

**Авторы: проф. Погорелов В.И., доц. Шевченко А.М., асс. Пантюхин А.В.,  
Петров А.Ю.**

**Компьютерная графика, фото- и видеомонтаж, дизайн: Пантюхин А.В.**

Учебное пособие на компакт-диске « Организация крупного фармпроизводства в соответствии со стандартом GMP» соответствует действующей примерной программе по дисциплине «Фармацевтическая технология» (специальность 060180 «Фармация»), утвержденной департаментом образовательных программ и стандартов профессионального образования Министерства образования России (М.: 2002 г.).

Предназначено для студентов фармацевтических ВУЗов и фармацевтических факультетов ВУЗов РФ. Может быть использовано для слушателей факультетов повышения квалификации и работниками фармпроизводств при обучении правилам работы в условиях GMP.

**Формат: презентация**

**Объем: 145 Мб, слайдов 103, видеофрагментов 14, цифровых фото 67, анимированных схем 19**

**Пятигорская государственная фармацевтическая академия**

**357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.**

**Запись на лазерные диски**

**Коллектив авторов выражает признательность за  
возможность использования в данном учебном пособии  
фото и видеоматериалов предприятиям:**





**ЭЛЬФАРМИ**

**г. Нальчик, КБР**