

Руководство по соблюдению обязательных требований GMP

Данное руководство предназначено для производителей лекарственных средств для ветеринарного применения для самостоятельной проверки соблюдения требований надлежащей производственной практики и правильности функционирования фармацевтической системы качества на предприятии (далее ФСК).

Одним из основных руководящих документов на предприятии является Основное досье производственной площадки (Site Master File), в котором описана организация производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики, утвержденных приказом Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (далее Правил). Документ утверждается руководителем предприятия, согласовывается с высшим руководством, должен иметь уникальный код в системе документации, номер версии, дату утверждения, дату вступления в силу, дату пересмотра и регулярно актуализироваться.

Рекомендации по составлению Основного досье производственной площадки подробно описаны в главе I части III Правил надлежащей производственной практики Евразийского Экономического Союза утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.

ФСК распространяется на все этапы жизненного цикла лекарственного препарата и основывается на концепции качества ISO, включает соответствующие положения GMP, дополняет документы ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q9 «Управление рисками для качества» включая управление работами, выполняемыми по контракту (аутсорсинг).

Производитель должен разработать Руководство по качеству (далее-Руководство) – документ, содержащий описание основных положений ФСК, а также сведений о предприятии и его деятельности в области качества.

В Руководстве регламентируют распределение обязанностей, полномочий и ответственности персонала предприятия в системе качества, а также ответственность руководства в рамках ФСК.

Руководство включает или ссылается на документально оформленные процедуры системы качества, предназначенные для общего планирования и управления процессами, которые оказывают влияние на качество продукции (во всех случаях, где это возможно, в целях избежания излишнего объема документации, необходимо делать ссылки на имеющиеся в распоряжении разработчиков Руководства по качеству действующие стандарты и другие документы предприятия).

Руководство точно передает политику в области качества, цели и руководящие документированные процедуры организации работ на предприятии. В Руководстве определено на какие сферы деятельности распространяется ФСК на предприятии. Руководство содержит разделы по всем элементам стандарта системы качества. При отсутствии в системе качества предприятия отдельных элементов в соответствующих разделах Руководства по качеству должны быть сделаны пояснения. В Руководстве определены процессы в рамках ФСК, а также их последовательность, взаимосвязь и взаимозависимость. Карты процессов и графики потоков могут быть полезными инструментами для облегчения описания их в графическом виде. Руководство согласовывается ведущими специалистами предприятия и утверждается его руководителем с указанием даты утверждения, даты вступления в силу и даты пересмотра.

Рекомендации по составлению Руководства по качеству описаны в ГОСТ Р ИСО 9001-2011 «Система менеджмента качества. Требования», ГОСТ Р ИСО/ТО 10013-2007 «Руководство по документированию системы менеджмента качества», Международном стандарте ИСО10013 «Руководящие указания по разработке руководств по качеству».

Система управления изменениями.

Производитель должен разработать процедуру по управлению изменениями, а также формализованную систему контроля изменений для оценки всех изменений, которые могут повлиять на производство и контроль промежуточной продукции и активной фармацевтической субстанции (далее – АФС). Следует предусмотреть письменные процедуры для идентификации, документального оформления, соответствующей проверки и утверждения изменений в отношении исходного сырья, спецификаций, аналитических методик, помещений, вспомогательных систем, оборудования (включая компьютерное оборудование), стадий технологического процесса, материалов для маркировки и упаковки, а также компьютерного программного обеспечения.

До внедрения любые изменения, касающиеся соблюдения требований Правил, должны быть составлены, проверены и утверждены соответствующими подразделениями производителя, а затем проверены и утверждены отделом (отделами) качества с датами утверждения. Определена значимость и масштаб изменения, чтобы определить требует ли это изменение уведомления уполномоченных органов, и согласования с ними. Для оценки предлагаемых изменений необходимо использовать систему управления рисками для качества. Процедура классификации изменений используется при определении объема испытаний, валидации и документации, требуемых для обоснования изменений, вносимых в ранее валидированный процесс. Изменения могут быть классифицированы

(например, как существенные или несущественные) в зависимости от их характера и объема, а также влияния, которое они могут оказать на процесс. С учетом обоснованного заключения следует определить, какие дополнительные испытания и исследования по валидации необходимы для обоснования таких изменений. При внедрении утвержденных изменений следует принять меры по пересмотру всех документов, на содержание которых влияют эти изменения. После внедрения изменения в производство следует проводить оценку первых серий, произведенных или испытанных после внедрения этого изменения. Оценить возможность воздействия критических изменений на стабильность и на установленные даты повторных испытаний или даты истечения срока годности. В случае изменений в установленных технологических процессах и процедурах контроля процесса, которые могут повлиять на качество АФС необходимо информировать соответствующих производителей лекарственных препаратов (в том числе лекарственных препаратов в форме нерасфасованных продуктов).

Система работы с поставщиками и подрядчиками.

Производитель должен разработать процедуру по выбору и оценке поставщиков услуг, где определены классификация поставщиков, как следует их оценивать и по каким параметрам, периодичность проведения аудитов. Назначить ответственных по проведению аудитов, на каждый год составлять график проведения аудитов. С утвержденными поставщиками услуг следует заключать договоры, в которых определены ответственность и обязанности сторон. Необходимо иметь актуальный список утвержденных поставщиков. Необходимо оценивать эффективность функционирования переданной на аутсорсинг деятельности.

Работа с отклонениями и несоответствиями

Производитель должен разработать процедуру по работе с несоответствиями и отклонениями. Все отклонения и несоответствия должны быть зарегистрированы с указанием причины несоответствия. Отклонения и несоответствия должны быть классифицированы. Необходимо разработать и утвердить заполняемые формы, в которых будут регистрироваться все этапы расследования, назначить ответственных лиц за проведение расследования, выявить причину, провести анализ и возможные последствия отклонений или несоответствий, принять решение о мерах по устранению. Необходимо оценивать воздействие отклонений и несоответствий. Обратить внимание на такое отклонение как выход за пределы спецификации (OOS). По завершению такого расследования необходимо оценивать все результаты, определить качество серии продукта, назначить ответственное лицо за принятие решения о возможности ее выпуска.

Система корректирующих и предупреждающих действий

Производитель должен разработать процедуру, утвердить формы, которые будут использоваться для регистрации выполняемых действий. Назначить ответственных лиц и сроки выполнения. Определить, когда применяются корректирующие и предупреждающие действия. Результативность и эффективность предпринятых действий оценивается ответственным лицом. После выполнения корректирующих и предупреждающих действий необходимо проводить дополнительные проверки с целью подтверждения их результативности. Критерием результативности корректирующих действий является отсутствие повторного появления несоответствия. Критерием результативности предупреждающих действий является отсутствие фактического появления потенциального несоответствия.

Обзоры качества продукции

Производитель должен разработать процедуру, определить периодичность и сроки составления обзоров качества всех произведенных лекарственных препаратов, в том числе лекарственных препаратов, изготавливаемых на экспорт. Назначить ответственных лиц за проведение и составление таких обзоров. Обзоры качества должны содержать следующее:

1) обзор исходного сырья и упаковочных материалов, используемых при производстве, особенно тех, которые получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставок фармацевтических субстанций (получены ли все исходные материалы от утвержденных поставщиков, и соответствуют ли результаты контроля качества утвержденным спецификациям производителя лекарственных средств; сослаться на сопроводительные документы, поставлены ли АФС от утвержденного производителя через утвержденных поставщиков до поступления АФС на склад производителя);

2) обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции (соответствуют ли результаты промежуточного контроля и контроля готовой продукции установленным показателям качества);

3) обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований (указывать все несоответствующие спецификациям серии, а также первопричину несоответствия, если она выявлена; в заключении описать устраняемые или не подлежащие устранению причины; в выводах делать оценку расследований и предпринятых корректирующих действий);

4) обзор всех существенных отклонений или несоответствий, обзор связанных с ними расследований, эффективности и результативности,

предпринятых корректирующих и предупреждающих действий (указывать все отклонения или несоответствия во время производства серии с указанием причин несоответствия, какое расследование было проведено, насколько эффективными были предпринятые меры);

5) обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики (указывать все изменения, которые были внесены в производственный процесс или аналитическую методику и в заключении оценить воздействие этих изменений на качество продукта);

6) обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, а также обзор изменений в досье на лекарственные препараты, предназначенные только для экспорта (указывать изменения, сделанные в спецификации продукта с указанием их статуса одобрения, в обзоре необходимо отображать официальное решение регуляторного органа; указывать количество лекарственных препаратов, поданные в регуляторный орган, но не получившие одобрения);

7) обзор результатов программы мониторинга стабильности и неблагоприятных тенденций (указывать номера серий, заложенных для изучения стабильности за отчетный период, указывать причину их включения; если при изучении стабильности имелись какие-либо отклонения, выходы показателей качества за пределы спецификации или наблюдаются неблагоприятные тенденции описывать их в заключении с соответствующими выводами, обобщить результаты по исследованию стабильности);

8) обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований (указывать серии продукта, по которым были возвраты, причину возврата; указывать серии продукта, по которым были претензии (жалобы, рекламации), причину претензии (жалобы, рекламации), описывать предпринятые меры; указывать серии, которые были отозваны с рынка, причину отзыва, оценивать эффективность осуществлённых отзывов, в выводах оценивать все действия, предпринятые при расследовании рекламаций и действия, направленные на предотвращение их повторений);

9) обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования (указывать все проведенные корректирующие действия в отношении производства или оборудования, статус выполнения каждого корректирующего действия, делать выводы насколько эти действия были эффективны для устранения конкретной проблемы);

10) обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесении изменений в регистрационное досье (указывать все изменения, внесенные в регистрационное досье, статус

их выполнения согласно заявлению; если получено новое регистрационное удостоверение, указывать статус исполнения данных обязательств);

11) состояние квалификации соответствующих оборудования и технических средств, например, системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами (указывать всё оборудование, технические средства, которые используются в производственном процессе и лаборатории контроля качества, статус квалификации и дату следующей квалификации; необходимо делать ссылки на соответствующие валидационные отчеты);

12) обзор любых договоров, указанных в пунктах 237 - 255 Правил, с целью подтверждения их соответствия действующим требованиям (указывать все контрактные соглашения между производителем и поставщиком услуг; соглашения ежегодно необходимо оценивать на необходимость дальнейшего пересмотра либо обновления).

Необходимо оценивать результаты обзора качества продукции и делать вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих действий или проведения повторной валидации.

Система управления рисками для качества

Принципы управления рисками для качества необходимо применять ко всем аспектам фармацевтического качества. Эти аспекты включают разработку, производство, оптовую торговлю, а также проверки и процессы представления заявлений на регистрацию лекарственного средства и рассмотрения таких заявок на протяжении жизненного цикла фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов, в том числе биологических и биотехнологических лекарственных препаратов (включая использование исходного сырья, в том числе растворителей, вспомогательных веществ, упаковочных материалов, в том числе материалов для маркировки, для лекарственных препаратов, биологических и биотехнологических лекарственных препаратов). Принципы управления рисками для качества необходимо применять ко всем разделам надлежащей производственной практики: фармацевтическая система качества, персонал, помещения и оборудования, документация, производство, контроль качества, аутсорсинг, претензии и отзыв продукции, самоинспекция.

Необходимо разработать процедуру управления рисками для качества основанную на уже существующих методах, таких как: основные методы управления рисками (блок-схемы, контрольные карты, картирование процесса, диаграммы причин и следствий (также называемые диаграммами Ишикавы или диаграммами типа "рыбий скелет") и тому подобное); анализ характера и последствий отказов (Failure Mode Effects Analysis - FMEA);

анализ характера, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis - FMECA); анализ дерева ошибок (Fault Tree Analysis - FTA); анализ опасностей и критические контрольные точки (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP); анализ опасности и работоспособности (Hazard Operability Analysis - HAZOP); предварительный анализ опасности (Preliminary Hazard Analysis - PHA); ранжирование и фильтрация рисков; соответствующие статистические методы.

Помимо применения общепризнанных методов управления рисками допускается применение методов управления рисками, разработанных производителем. Необходимо определить группу лиц по управлению рисками, ответственных за принятие решения. Риски необходимо оценивать, контролировать и установить периодичность обзоров рисков и делать соответствующие выводы.

Система управления рисками для качества описана во II главе Приказа от 12. 12. 2013 № 1997 Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств».

Система выпуска продукции в обращении

Необходимо разработать процедуру регламентирующую порядок выпуска продукции в обращение. Определить ответственных лиц и их взаимосвязь между собой, разработать и утвердить форму, в которую будут вноситься данные, подтверждающие выпуск лекарственного препарата в реализацию. Данную форму необходимо подписывать Уполномоченному лицу предприятия для каждой произведенной серии лекарственного препарата.

Персонал

Производитель должен утвердить организационную структуру предприятия с указанием подчиненности (желательно, в виде схемы), и включить эту информацию в досье производственной площадки. На предприятии должны быть руководитель производства, руководитель контроля качества и уполномоченное лицо. Руководители производства и контроля качества должны быть независимы друг от друга.

Производитель для решения всех задач, связанных с производством и контролем качества лекарственных средств, должен иметь достаточное количество квалифицированного персонала. Должен быть в наличии документ с идентификациями подписей персонала предприятия.

Должен быть исключен допуск лиц в производственные зоны, складские зоны и зоны контроля качества, которые не имеют права доступа в них; не работающий в этих зонах персонал не должен использовать для сквозного прохода указанные помещения. Необходимо иметь перечни допущенных лиц

в различные помещения или иметь систему электронного допуска разрешенному персоналу. Персонал подразделения контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения необходимых исследований.

Для каждого сотрудника должны быть разработаны и документально оформлены должностные инструкции, в которых определены сфера ответственности и подчиненности. С должностной инструкцией каждый сотрудник должен быть ознакомлен лично под роспись. Не должно быть дублирования обязанностей и функций работников производителя.

В должностной инструкции уполномоченного лица должны быть прописаны обязанности по подтверждению, что каждая серия лекарственного средства была произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и Правил. Его обязанности могут быть переданы только другому уполномоченному(ым) лицу(ам) согласно утвержденной процедуре.

В должностной инструкции руководителя производства должны быть указаны следующие обязанности (и дополнительные, если требуется):

а) обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения необходимого качества;

б) утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их точное выполнение;

в) обеспечивать оценку и подписание производственных записей уполномоченным на это персоналом перед их передачей в подразделение контроля качества;

г) контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;

д) обеспечивать проведение соответствующей валидации;

е) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

В должностной инструкции руководителя контроля качества должны быть указаны следующие обязанности (и дополнительные, если требуется):

а) одобрять или отклонять исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

б) оценивать досье на серию;

в) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;

г) утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие процедуры по контролю качества;

д) утверждение и мониторинг исполнителей по договорам (испытания по контракту);

е) контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;

- ж) обеспечивать проведение соответствующей валидации;
- з) обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

Квалификационные требования, предъявляемые к уполномоченному лицу, прописаны в пункте 7 статьи 45 Федерального закона от 12.04.2010 ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств»;

- согласно представленному диплому об образовании необходимо оценить соответствие образования предъявляемым требованиям: может быть высшее фармацевтическое, химическое, медицинское, биологическое, ветеринарное образование.

- согласно запрошенной трудовой книжке для сотрудника, выполняющего обязанности уполномоченного лица, устанавливается стаж работы, который должен быть не менее чем 5 лет в области производства и контроля качества лекарственных средств.

- согласно документам из отдела кадров должно быть подтверждено, что уполномоченное лицо состоит в штате производителя.

Уполномоченное лицо должно быть аттестовано в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (Приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 20 апреля 2017 г. № 192 «Об утверждении Порядка аттестации уполномоченного лица производителя лекарственных средств для ветеринарного применения»).

Руководящие должности должен занимать квалифицированный персонал с опытом работы в занимаемой должности. На предприятии (лицензиат или соискатель лицензии) должны быть работники, заключивших трудовые договоры, имеющих соответственно высшее или среднее профессиональное фармацевтическое, химическое, химико-технологическое, биологическое, биотехнологическое, медицинское или ветеринарное образование, ответственных за производство и маркировку лекарственных средств.

Лица, ответственные за производство и контроль качества иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения, в соответствии с выполняемыми ими функциями должны иметь подготовку по таким предметам, как: бактериология, биология, биометрия, химия, иммунология, медицина, паразитология, фармация, фармакология, вирусология и ветеринария, а также обладать необходимыми знаниями по охране окружающей среды.

Уполномоченное лицо, ответственные за производство и маркировку лекарственных средств для ветеринарного применения лицензиата должны проходить повышение квалификации не реже 1 раза в 5 лет.

Вопросы, касающиеся персонала, должны регулярно анализироваться в соответствии с заранее утвержденной программой самоинспекции по определенному графику для проверки их соответствия принципам фармацевтической системы качества.

Обучение

Все сотрудники предприятия, деятельность которых может оказать влияние на качество продукции, включая технический и обслуживающий персонал, а также работников, проводящих уборку и техническое обслуживание, должны проходить обучение.

Производитель должен разработать, документально оформить и утвердить процедуры по обучению персонала, в которой регламентирована периодичность последующего непрерывного обучения.

Обучение должно проводиться квалифицированными и обученными сотрудниками.

Персонал при поступлении на работу помимо прохождения инструктажей по охране труда, по личной гигиене и по недопустимости отклонений от регламентированных процедур, обязан пройти первичное обучение в соответствии со своими должностными обязанностями.

Персонал должен проходить последующее непрерывное (периодическое) обучение, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований. Производитель должен документально оформлять допуск к работе, который подтверждается по результатам периодического обучения.

Производитель должен проводить оценку эффективности по проведенным обучением в виде тестирования, собеседования, письменного экзамена с документальным оформлением выполненных работ.

Должен быть разработан и утвержден план обучения на год, который содержит запланированные сроки и наименования подразделений, которые должны проходить обучение.

Должны быть разработаны и утверждены руководителями учебные программы, состоящие из процедур, выполняемых на данных участках.

На каждого сотрудника предприятия должна быть заведена личная карточка (досье), которая содержит программы обучения; результаты оценки знаний, протоколы проверки практических навыков; информацию о допуске сотрудника к работе.

Необходимо проходить специальное обучение сотрудникам, работающим в зонах, где контаминация представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах работы с высоко активными, токсичными, инфицирующими или сенсибилизирующими веществами.

Весь персонал (в том числе персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием), работающий в чистых зонах и с иммунобиологической продукцией должен проходить регулярное обучение по вопросам надлежащего производства стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии.

Необходимо проходить первичное и последующее обучение сотрудникам, ответственным за выполнение процедур по отбору проб.

Должен быть обучен персонал, принимающий участие в проведении валидации и квалификации на предприятии.

Весь персонал, вовлеченный в процесс управления работой компьютеризированной системой, должен иметь необходимую квалификацию, уровень доступа и определенные полномочия для выполнения возложенных на него обязанностей.

Производитель должен разработать процедуру, предусматривающую прохождение инструктажа по правилам личной гигиены и использованию защитной одежды для посетителей производственных и складских зон и зон контроля качества, не работающих в них. Информация по прохождению инструктажа (обучения) должна быть задокументирована под роспись. Необходимо предусмотреть передвижение посетителей по территории предприятия в присутствии ответственных сотрудников и под наблюдением ответственных лиц.

Документы по обучению (процедуры, планы, отчеты и записи) должны храниться у производителя и предоставляться по запросу для проверки.

Гигиена персонала

Производитель должен разработать, утвердить и внедрить процедуры по соблюдению требований к состоянию здоровья, санитарных правил и требований к одежде персонала.

При приеме на работу каждый работник, который получает доступ в зоны производства, контроля качества и складов должен пройти профессиональное медицинское освидетельствование. Производитель должен утвердить процедуру прохождения профессионального медицинского обследования, описывающей план проведения медосмотра и последующий периодический медицинский осмотр с учетом риска, которому могут быть подвержены сотрудники. Помимо плановых медицинских осмотров, для таких работников необходимо обеспечить ежедневный медицинский контроль, обеспечивающий осведомленность производителя о состоянии здоровья персонала, которое может повлиять на качество продукции – это требование необходимо утвердить в инструкциях по гигиене. Производитель должен предпринять меры, обеспечивающие недопущение лиц с инфекционными заболеваниями или открытыми повреждениями на открытых участках тела к производству лекарственных средств.

Сотрудники, занятые в производстве, техническом обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными, при необходимости, должны быть вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами и проходить регулярные медицинские осмотры. В случае необходимости, при производстве иммунобиологической продукции для ветеринарного применения персонал должен быть вакцинирован.

Для каждой производственной зоны должны быть разработаны процедуры по соблюдению требований к защитной одежде, надлежащем её ношении, к порядку входа в производственную зону и выхода из неё с

пошаговым переодеванием, а также регламентирован порядок передвижения персонала в производственных зонах.

Для многоразовой защитной технологической одежды должна быть утверждена процедура по стирке, упаковке, стерилизации (где применимо), доставки в помещения для переодевания и способ сбора использованной защитной одежды. Необходимо контролировать и документально оформлять количество стирок и степень износа защитной одежды, должен быть установлен срок годности технологической одежды готовой к применению, необходимо установить периодичность её смены.

Производитель должен разработать процедуру по правилам мытья рук, в которой пошагово описываются действия при мытье, используемые средства для очистки и дезинфекции. Персонал должен пройти инструктаж по этой процедуре.

Производитель должен утвердить процедуру по предотвращению любой деятельности, которая может оказать влияние на качество продукции. Персонал должен пройти обучение данной процедуре и строго соблюдать её требования.