

Фармацевтическая система качества (Глава 1)

Принцип

5. Производитель должен производить лекарственные средства 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 фармацевтической системы качества, которая включает выполнение требований настоящих Правил и осуществление управления рисками для качества. Производитель должен документально оформить фармацевтическую систему качества и контролировать ее эффективность. Для функционирования всех элементов фармацевтической системы качества производитель должен обеспечить наличие квалифицированного персонала, надлежащих помещений, оборудования и технических средств. Основные принципы управления качеством организации производства и контроля качества и управления рисками для качества являются взаимосвязанными.

Фармацевтическая система качества

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 лекарственных средств их назначению.

7. (1.2) Настоящие Правила применяются ко всем стадиям жизненного цикла лекарственных средств: производство лекарственных препаратов для клинических исследований, перенос технологии, промышленное производство, прекращение производства лекарственных средств. Производитель вправе распространить фармацевтическую систему качества на такую стадию жизненного цикла лекарственных средств как фармацевтическая разработка, что способствует инновациям и постоянному улучшению, а также упрочнению связи между фармацевтической разработкой и производством.

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

9. (1.4) Фармацевтическая система качества, предназначенная для производства лекарственных средств, должна гарантировать, что:

а) (i) выпуск лекарственного средства с соответствующими показателями качества достигается посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного совершенствования системы;

б) (ii) знания о лекарственном средстве и процессе его производства применяются на протяжении всех стадий жизненного цикла;

в) (iii) лекарственные средства 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);

з) (viii) установлено и поддерживается постоянное контролируемое состояние путем разработки и использования эффективного мониторинга и контрольных систем в отношении эффективности процесса и качества лекарственного средства;

и) (ix) результаты мониторинга лекарственного средства и процессов принимаются во внимание при выпуске серии, при расследовании отклонений и для принятия предупреждающих мер во избежание потенциальных отклонений;

к) (x) проводится необходимый контроль промежуточной продукции, контроль в процессе производства и осуществляется валидация;

л) (xi) осуществляется постоянное улучшение посредством внедрения усовершенствований, основанных на актуальных знаниях процесса и продукции;

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;

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;

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 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;

п) (xv) ввод лекарственных средств 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;

р) (xvi) предпринятые меры обеспечивают качество лекарственных средств в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении;

с) (xvii) имеется процедура проведения самоинспекции и (или) аудита качества, в соответствии с которой регулярно оцениваются эффективность и пригодность фармацевтической системы качества.

10. (1.5) Руководство несет ответственность за наличие эффективной фармацевтической системы качества, 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 фармацевтической системе качества, что гарантирует поддержку и заинтересованность персонала на всех уровнях и во всех подразделениях производителя в функционировании фармацевтической системы качества.

11. (1.6) Необходимо проводить периодические обзоры функционирования фармацевтической системы качества с вовлечением в этот процесс руководства для постоянного улучшения продукции, процессов и самой системы.

12. (1.7) Фармацевтическая система качества должна быть документально оформлена. Производитель должен утвердить руководство по качеству или аналогичный документ, содержащий описание системы управления качеством, включая ответственность руководства.

Организация производства и контроля качества лекарственных средств

13. (1.8) Организация производства и контроля качества лекарственных средств является частью управления качеством, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье, протокола клинических исследований и спецификации на эту продукцию.

14. Основные требования настоящих Правил:

а) (i) все производственные процессы должны быть регламентированы, должны систематически пересматриваться с учетом накопленного опыта, а также должна подтверждаться их способность обеспечивать постоянное производство лекарственных средств требуемого качества в соответствии со спецификациями;

б) (ii) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию;

в) (iii) должны быть обеспечены необходимые условия для выполнения требований настоящих Правил, включая наличие: надлежащим образом обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию;

- соответствующих помещений и площадей;
- соответствующих оборудования и обслуживания;
- соответствующих исходного сырья и упаковочных материалов;
- утвержденных процедур и инструкций в соответствии с фармацевтической системой качества;
- соответствующих условий хранения и транспортировки;

г) (iv) инструкции и процедуры должны быть конкретными, изложены в письменной форме ясно и однозначно;

д) (v) персонал должен быть обучен надлежащему выполнению процедур;

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;

ж) (vii) отклонения должны быть оформлены документально и расследованы с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий;

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;

и) (ix) при реализации лекарственных средств необходимо свести к минимуму все риски для их качества и учитывать правила оптовой торговли лекарственными средствами для медицинского применения*(8);

к) (x) должна быть организована система отзыва любой серии лекарственных средств из обращения;

л) (xi) должны рассматриваться претензии в отношении качества реализованных лекарственных средств, расследоваться причины дефектов и приниматься соответствующие меры как в отношении лекарственных средств ненадлежащего качества, так и для предотвращения подобных случаев.

Контроль качества

15. (1.9) Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний, проверки на соответствие требованиям спецификаций, а также процедуры организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск. Цель контроля качества заключается в недопущении к использованию или реализации материалов или продукции, не удовлетворяющих установленным требованиям.

16. Основные требования к контролю качества:

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;

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;

в) (iii) методики испытаний должны быть валидированы;

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;

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;

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;

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 N 16 к настоящим Правилам;

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

Обзор качества продукции

17. (1.10) Производитель должен регулярно проводить обзоры качества всех произведенных лекарственных препаратов, в том числе лекарственных препаратов, изготавливаемых только на экспорт, с целью подтверждения постоянства имеющегося процесса, соответствия действующим спецификациям как на исходные сырье, так и на готовую продукцию, для выявления тенденции и установления возможности улучшения продукции и процесса. Такие обзоры должны быть оформлены документально и проводиться, как правило, ежегодно с учетом предыдущих обзоров.

18. Обзоры качества должны включать, по крайней мере, следующее:

а) (i) обзор исходного сырья и упаковочных материалов, используемых при производстве, особенно тех, которые получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставок фармацевтических субстанций;

б) (ii) обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции;

в) (iii) обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;

г) (iv) обзор всех существенных отклонений или несоответствий, обзор связанных с ними расследований, эффективности и результативности предпринятых корректирующих и предупреждающих действий;

д) (v) обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;

е) (vi) обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, а также обзор изменений в досье на лекарственные препараты, предназначенные только для экспорта;

ж) (vii) обзор результатов программы мониторинга стабильности и неблагоприятных тенденций;

з) (viii) обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований;

и) (ix) обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования;

к) (x) обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесении изменений в регистрационное досье;

л) (xi) состояние квалификации соответствующих оборудования и технических средств, например, системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами;

м) (xii) обзор любых договоров, указанных в пунктах 237-255 настоящих Правил, с целью подтверждения их соответствия действующим требованиям.

19. (1.11) В рамках фармацевтической системы качества производитель и юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (если они являются разными организациями), должны 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.

20. Обзоры качества можно группировать по видам продукции (например, твердые лекарственные формы, жидкие лекарственные формы, стерильные лекарственные препараты), если это научно обосновано.

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.

Управление рисками для качества

22. (1.12) Управление рисками для качества является систематизированным процессом оценки рисков для качества лекарственного средства, их контроля, передачи информации, а также обзора в отношении указанных рисков. Этот процесс может проводиться как перспективно, так и ретроспективно.

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.