

ГАРМОНИЗАЦИЯ НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ В РАЗРАБОТКЕ ДОКУМЕНТОВ ПРИ ВНЕДРЕНИИ СТАНДАРТОВ GMP

Азембаев А.А.

КГМА им. Ахунбаева И.К.

РГП «Научный центр противомикробных препаратов»

Резюме: Требования международных стандартов должны быть отражены во внутренних документах предприятия и гармонизированы применительно для удобства в ежедневной работе.

Ключевые слова: Гармонизация стандартов; стандарт предприятия; СОПы производства; организационно-технологическая документация; интегрированная система.

THE HARMONIZATION OF THE REGULATORY FRAMEWORK IN THE DEVELOPMENT OF INSTRUMENTS FOR THE IMPLEMENTATION OF GMP STANDARDS

Azembayev A.A.

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

RSE "Scientific Centre for Anti-infectious Drugs"

Summary: The requirements of international standards should be reflected in the internal documents of the enterprise and harmonized reference for convenience in their daily work.

Keywords: harmonization of standards; Factory; SOP production, organizational and technological documentation, integrated system.

При производстве лекарственных препаратов, согласно требованиям международного стандарта GMP и Государственного стандарта Республики Казахстан «Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. СТ РК 1617-2006. Основные положения», должно уделяться особое внимание документальному оформлению всех процессов производства, контроля качества, технического обслуживания, эксплуатации и пр.

Основной принцип GMP - сплошное документирование.

Стандарты, принятые в международных организациях, должны быть отражены и гармонизированы во всех документах Казахстанских производственных предприятиях в виде стандартов предприятия. Как и в странах ЕС, такие стандарты стали обязательными и вошли в законодательство в Казахстане. Также необходимо нормативно-правовые акты вводить в предприятия страны. При этом указанные документы должны становиться частью технического регламента.

В этих документах обязательными требованиями к производству лекарственных средств являются:

-соответствие всех этапов производства,

исходных и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции заданным требованиям;

-полная отслеживаемость процесса производства каждой серии продукции;

- стандартное выполнение всех операций.

С этой целью в основу GMP заложены следующие простые правила:

-выполнение любого действия на производстве должно оформляться документально, будь то выполнение контроля анализов, фасовки, выпуск серии продукции, проведение уборки помещений или любое что-то другое;

-не допускается отклонение от инструкции;

-ничего нельзя делать полагаясь на память;

-категорически нельзя работать по устным распоряжениям, все должно оформляться документально и исполняться в установленном порядке.

Любая деятельность на производстве регламентируется инструкциями и правилами, и за их выполнением устанавливается контроль. При отклонении от инструкции виновный привлекается к ответственности.

Ведение документации определяет две основных функции:

-первая, отражает требования ко всему, что

используется или выполняется при производстве и контроле;

-вторая, показывает фактическое выполнение работы.

В первом случае – это регламентирующая документация, которая показывает, какие требования предъявляются к материалам и продукции, методам контроля, а также кто, когда, как и что должен делать.

Регламентирующая документация распространяется на все производство, начиная от входных процедур до выпуска готовых лекарственных средств, где все должно быть под контролем, включая:

- получение и контроль материалов;
- аттестацию (испытания) процессов и оборудования;
- выполнение технологических процессов;
- порядок эксплуатации помещений и оборудования;
- внутрипроизводственный контроль;
- контроль готовой продукции;
- анализ отклонений от спецификаций;
- анализ рекламаций;
- ежегодный анализ качества продукции;
- обучение персонала и пр.

Во втором случае документация фиксирует, что, как, когда, кто сделал и какие получены результаты.

«Все, что сделано, должно быть записано и отражено в документах» — это фундаментальный принцип контроля исполнения. Из этого принципа исходят надзорные органы всех стран при проверке предприятий.

Разработка документации, приведение их в соответствие, является постоянной процедурой и отражаются в статьях Фармакопеи и монографиях, которые на постоянной основе разрабатываются и актуализируются.

При реализации принципов интеграции, во всех случаях действуют требования стандартов **ISO 9000**, с учетом которых обеспечивается гармонизация отдельных стандартов в единую систему.

«Что не написано - то не сделано» - такой подход отражает суть GMP к организации производства, где ведется документальная регистрация всех стадий контроля качества и

всех процедур производства, регламентируемые Стандартными Операционными Процедурами (СОП).

Гармонизацию стандартов в интеграционной системе можно показать, как пример переработки некоторых рабочих инструкции РГП «Научный центр противоинфекционных препаратов» в действующие СОПы:

Образцы документов Научного центра, интегрированные в Стандартные операционные процедуры по требованиям GLP и GMP

Как видно из таблицы №1, действующая инструкция: **PI-03-15-5-05-11** «Мониторинг санитарного состояния помещений» была переработана в новый стандарт **SOP-MB-011** «Внутренний контроль точности в лаборатории микробиологии», где отражены более точные данные по внутреннему контролю состояния помещений.

Кроме того, ряд рабочих инструкции также были переработаны.

Так, **PI-03-15-5-02-11** «Санитарно-эпидемиологический режим и техника безопасности в лаборатории микробиологии», **PI-03-15-5-04-11** «План действия при аварийных ситуациях в лаборатории микробиологии» - для удобства в работе, преобразованы в новый стандарт **SOP-MB-013** «Санитарно-эпидемиологический режим и техника безопасности в лаборатории микробиологии». Это позволяет, сотрудникам не отвлекаясь, работать по единому стандарту. Необходимо отметить, что количество инструкции и бумаг стало меньше в два раза.

Однако, в случае, как например, касательно к рабочей инструкции **PI 03-8.2-12-1-01-10** «Входной контроль», проведена основательная работа по расширению документа, и для удобства в пользовании, представлена в трех новых стандартах:

SOP-QC-003 «Порядок выдачи разрешений и отбраковки материалов и продукции»;

SOP-MA-001 «Получение и хранение материалов»;

SOP-MA-002 «Утилизация отбракованной продукции».

№ п/п	Рабочая инструкция (РИ)	Стандартная операционная Процедура (SOP)
1	2	3
<i>Лаборатория микробиологии</i>		
	РИ-03-15-5-05-11 «Мониторинг санитарного состояния помещений»	SOP-MB-011 «Внутренний контроль точности в лаборатории микробиологии»
	РИ-03-15-5-02-11 «Санитарно-эпидемиологический режим и техника безопасности в лаборатории микробиологии»	SOP-MB-013 «Санитарно-эпидемиологический режим и техника безопасности в лаборатории микробиологии»
	РИ-03-15-5-04-11 «План действия при аварийных ситуациях в лаборатории микробиологии»	
	РИ-03-15-5-01-11 «Обращение с контрольными образцами в лаборатории микробиологии»	SOP-MB-012 «Обращение с контрольными образцами»
<i>Отдел контроля качества</i>		
	РИ 03-8.2-12-1-01-10 «Входной контроль»	SOP-QC-003 «Порядок выдачи разрешений и отбраковки материалов и продукции» SOP-MA-001 «Получение и хранение материалов» SOP-MA-002 «Утилизация отбракованной продукции»
	РИ 03-8.2-12-1-02-10 «Порядок отбора образцов сырья, материалов, промежуточной и готовой продукции»	SOP-QC-002 «Отбор проб»

В данном случае инструкция разделена по области применения - по отделу качества и по работе с материалами, при выполнении определенной процедуры согласно новых СОПов, нет необходимости пользоваться инструкцией всего Входного контроля.

Таким образом, несколько рабочих инструкций плавно перешли в СОПы производства, которые отвечают требованиям ISO и стандартам GMP. На вышеуказанном примере видно, что при пересмотре действующих стандартов нужен индивидуальный подход к порядку рассмотрения документов, с учетом актуальности и целесообразности изменения каких-либо данных, насколько это изменение удобно в работе, в какой степени положительно отразится на качестве эффективности работы сотрудников и в целом на производстве.

Изменения в документации должны быть настолько гармонизированы и продуманы, чтобы безболезненно отвечали требованиям всех действующих стандартов данной отрасли.

В СОПах все действия совершаемые в процессе подготовки и самого производства лекарственных средств, предусмотрены в документах и не может быть места произвольным действиям.

Правильное составление и ведение документации, а также добросовестное выполнение указанных действий в этих документах, является гарантом качества производимых лекарственных средств на производстве. Составление организационно-технологической документации основывается на фармакопейных статьях, стандартах и правилах, регистрационных документах, промышленных

регламентах, данных заводов-изготовителей оборудования.

Правила GMP предусматривают следующие основные виды документов:

спецификация (specification): - документ, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств;

технический регламент (рецептура), технологическая инструкция и инструкция по упаковке (manufacturing formulae, processing and packaging instruction): - документы, определяющие все используемые исходные материалы и операции по производству и упаковке продукции;

инструкция, методика, процедура (procedure, standard operation procedure): - документ, содержащий указания по выполнению отдельных видов операций. Например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации и техническому обслуживанию оборудования;

протокол на серию (Batch record): - документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, в т. ч. разрешение на ее реализацию и все факторы, влияющие на качество готовой продукции;

Данные о проведении основных технологических операций, исполнителях и пр. могут оформляться в виде маршрутных карт.

- **учтенные копии:** - копии документов, находящиеся на учете в подразделении, контролирующем ведение документации, и в которые вносятся любые изменения для поддержания их соответствия оригиналу.

В РГП «Научный центр противомикробных препаратов» порядок разработки, согласования, утверждения и оборота стандартных операционных процедур изложен в СОП «Управление процессом разработки СОП и системного документирования». Данный документ содержит описание действующей системы документирования, включая распределение обязанностей персонала, схему кодировки документов и список утвержденных

кодов, требования к унифицированному оформлению документов и их обязательному содержанию.

Гармонизация в интеграции одних стандартов в другие состоит именно в том, чтобы не позволять допускания ошибки из-за неправильного толкования слов или неполной информации, а также в случае ошибки, она позволяет найти виновного.

Выводы и рекомендации

1. Грамотно разработанная организационно-технологическая документация позволяет отследить все процессы на производстве, что ведет к отсутствию ошибок.

2. Интегрированная система минимизирует разобщенность в организации, возникающую при разработке разных систем менеджмента и стандартов.

3. Каждое производство должно иметь стандарт предприятия, которые составляются при разработке организационно-технологической документации, соответствующей международным требованиям.

Литература:

1. СТ РК 1617-2006. комитет по техническому регулированию и метрологии министерства индустрии и торговли Республики Казахстан (госстандарт).

2. ГОСТ РК ИСО 9001-2001. Системы менеджмента качества. Требования.

3. Постановление №3 «О внедрении международных стандартов в сфере обращения лекарственных средств» Коллегии Комитета фармации, фармацевтической и медицинской промышленности Минздрава РК от 25 июня 2003 г. №3

4. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Киев, «Морион» 1999.

5. ГОСТ 12.0.004-90 Система стандартов безопасности труда. Организация обучения безопасности труда. Общие положения.

6. Азембаев А.А., Сборник Международной конференции КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова 2-3 Декабря 2012г. С. 58-62, «Интеграционная система совместимости СТ РК ИСО 9000 и GMP, GLP, GCP, GDP на производстве».