Распоряжение от 15.04.2003 N Р-17 "О введении в действие методических указаний "Производство лекарственных средств. документация" МУ 64-04-002-2002

В соответствии с Положением о Министерстве промышленности, науки и технологий Российской Федерации, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 26 октября 2000 г. N 812, и в целях совершенствования нормативной базы с учетом гармонизации стандартов медицинской промышленности с международными правилами GMP:

1. Утвердить прилагаемые методические указания "Производство лекарственных средств. Документация" МУ 64-04-002-2002 (далее - методические указания) (не приводятся) и ввести их в действие с 15 апреля 2003 года.

2. Рекомендовать предприятиям и организациям проводить разработку нормативной документации в соответствии с утвержденными методическими указаниями.

3. Государственному унитарному предприятию "Государственный проектный и научно-исследовательский институт медицинской промышленности" (ГУП "ГипроНИИмедпром") (Черновисову Г.Н.) обеспечить, в соответствии с заявками, предприятия и организации необходимым количеством экземпляров МУ 64-04-002-2002.

4. Контроль за исполнением настоящего распоряжения возложить на Департамент промышленной и инновационной политики в медицинской и биотехнологической промышленности (Григорьев М.И.).

Первый заместитель Министра

А.СВИНАРЕНКО

"Производство лекарственных средств. Документация. Методические указания. МУ 64-04-002-2002"

Утверждены

распоряжением

Минпромнауки России

от 15 апреля 2003 г. N Р-17

Дата введения -

15 апреля 2003 года

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

ДОКУМЕНТАЦИЯ

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

МУ 64-04-002-2002

Предисловие

1. Разработаны Государственным унитарным предприятием "Государственный проектный и научно-исследовательский институт медицинской промышленности" (ГУП "ГипроНИИмедпром"), Федеральным государственным унитарным предприятием "Государственный научный центр по антибиотикам" (ФГУП "ГНЦА"), ООО Лаборатория "МЕДФАРМТЕСТ", ООО "Скиф Б.В.".

Внесены Департаментом развития и реструктуризации биотехнологической и медицинской промышленности.

2. Приняты и введены в действие распоряжением Министерства промышленности, науки и технологий Российской Федерации от 15 апреля 2003 г. N Р-17.

3. В настоящих методических указаниях реализованы общие требования ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)".

4. Введены впервые.

Разработчики методических указаний "Производство лекарственных средств. Документация":

Главный инженер ГУП "ГипроНИИмедпром" И.В. Топников.

Главный инженер проекта В.А. Кукарин.

Редакционная комиссия: Кукарин В.А., Топников И.В. (ГУП "ГипроНИИмедпром"), Шилова С.В. (ГНЦА), Нифантьев О.Е., Мешковский А.П. (журнал "Фарматека"), Люлина Н.В. (ООО "Скиф Б.В."), Фурсов С.Н. (ООО Лаборатория "МЕДфармтест"), Пятигорская Н.В. (ГУП "ГНИИвитаминов").

Введение

Настоящие методические указания (МУ) разработаны в развитие общих требований ОСТ 42-510 и направлены на создание системы документации предприятия, отвечающей правилам GMP.

В настоящей редакции МУ учтены положения и рекомендации последних изданий отечественной нормативной документации и рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Комиссии Европейского Сообщества (ЕС) и Конвенции по взаимному признанию инспекции в отношении производителей фармацевтической продукции (PIC).

Разработка МУ осуществлялась на принципах, принятых государственной системой стандартизации Российской Федерации и международными организациями.

МУ предусматривают возможность повышения самостоятельности и развитие инициативы предприятий, организаций и специалистов в решении организационных и технических задач, а также вопросов гарантированного обеспечения качества готовой продукции путем всестороннего и правильного ведения документации на всех этапах производства лекарственных средств.

Настоящие МУ являются документом государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств.

1. Область применения

Настоящие МУ распространяются на предприятия - производители лекарственных средств независимо от их ведомственной подчиненности и формы собственности.

Настоящие МУ устанавливают основные требования к системе документации предприятий - производителей лекарственных средств (далее по тексту - предприятия) и могут быть использованы при производстве изделий медицинского назначения.

2. Нормативные ссылки

В МУ использованы ссылки на следующие нормативы:

Федеральный закон N 86-ФЗ "О лекарственных средствах" от 22.06.98.

Федеральный закон N 128-ФЗ "О лицензировании отдельных видов деятельности" от 08.08.01.

ГОСТ Р 1.4-93 "Государственная система стандартизации Российской Федерации. Стандарты отраслей, стандарты предприятий, стандарты научно-технических, инженерных обществ и других общественных объединений. Общие положения".

ГОСТ Р 1.5-92 "Государственная система стандартизации Российской Федерации. Общие требования к построению, изложению, оформлению и содержанию стандартов".

ОСТ 42-505-96 "Продукция медицинской промышленности. Технологический регламент производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения".

ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)".

ОСТ 91500.05.001-00 "Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения".

3. Определения

В МУ использованы следующие термины с соответствующими определениями:

Валидация Документированная процедура, дающая высокую
(Validation) степень уверенности в том, что конкретный
процесс, метод или система будет
последовательно приводить к результатам,
отвечающим заранее установленным критериям
приемлемости.
Готовая продукция Продукция, прошедшая все последовательные
стадии технологического процесса, включая
упаковку, маркировку, контроль качества, и
готовая к реализации.
Документ Материальный объект, содержащий в
зафиксированном виде информацию, оформленную
установленным образом на определенном языке и
носителе информации, имеющий в соответствии с
действующим законодательством правовое
значение.
Качество Совокупность свойств и характеристик продукта,
которые влияют на его способность
удовлетворять заявленные потребности.
Квалификация Оценка и документированное подтверждение того,
(Qualification) что проектная документация, оборудование,
инженерные системы и другие условия
производства способны обеспечить достижение
ожидаемых и воспроизводимых результатов.
Лекарственные Вещества, применяемые для профилактики,
средства диагностики, лечения болезней, предотвращения
(препараты) беременности; полученные из крови, плазмы
крови, а также органов, тканей человека или
животного, растений, микроорганизмов,

минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся также вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для изготовления лекарственных препаратов.

Маркировка Любая информация, нанесенная на объект для его идентификации.

Маршрутная карта Внутрипроизводственный документ, заполняемый при производстве каждой серии продукта и включающий в себя всю необходимую информацию для получения объективного доказательства о проделанной работе и достигнутых результатах на каждой производственной операции.

Маршрутная карта может представлять собой совокупность протоколов операций.

Обращение Обобщенное понятие деятельности, включающей лекарственных разработку, исследования, производство, средств изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию, стандартизацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение лекарственных средств, уничтожение лекарственных средств, пришедших в негодность, или лекарственных средств с истекшим сроком годности, и иные действия в сфере обращения лекарственных средств.

Патентованные Лекарственные средства, право на производство лекарственные и продажу которых охраняется патентным

средства законодательством Российской Федерации.

Предприятие - Организация, осуществляющая производство

производитель лекарственных средств (препаратов) в

лекарственных соответствии с требованиями Федерального

средств закона "О лекарственных средствах".

(препаратов)

Протокол Письменный документ, представляющий

объективное доказательство проделанной работы

или достигнутых результатов.

Серия готовой Определенное количество готовой продукции,

продукции изготовленное в одном производственном цикле

при постоянных условиях, гарантирующих ее

однородность и, одновременно, представленное

на контроль.

Сертификат Документ, подтверждающий соответствие качества

качества лекарственного средства Государственному

лекарственного стандарту качества лекарственных средств.

средства

Спецификация Документ, подробно описывающий требования,

которым должны соответствовать персонал,

оборудование, инженерные системы, помещения,

готовая продукция или сырье и материалы,

используемые или получаемые в процессе

производства. Спецификация содержит критерии

для оценки качества.

Система Система, по которой на каждом предприятии

документации осуществляется работа по обращению документов.

Стандарт Нормативный документ предприятия по

предприятия стандартизации.

Стандартная Подробная письменная инструкция, касающаяся

операционная стандартных действий и/или операций,

процедура (СОП) выполняемых на предприятии, и составленная по унифицированной форме.

4. Общие положения

4.1. Предприятие при разработке системы документации должно руководствоваться государственными и отраслевыми нормативными документами.

4.2. Система документации предприятия предназначена для регулирования двух процессов:

документирования - то есть написания документов;

систематизации - принятого на предприятии порядка оформления и обращения документов.

4.3. Каждое предприятие должно разработать комплект документов, регламентирующий производственную деятельность в соответствии с его профилем.

4.4. Каждое предприятие создает систему документации, основываясь на своем опыте, потребностях и специфике деятельности. В первую очередь необходимо назначить:

- лицо, ответственное за создание и поддержание системы документации;

- контролера документов, в обязанности которого входит вся текущая работа по соблюдению порядка обращения с документами.

4.5. Система документации предприятия должна быть описана в стандарте предприятия (СП) или стандартной операционной процедуре (СОП). Примерная схема классификации документации приведена в Приложении 1.

4.6. Все документы, относящиеся к надлежащей производственной практике (GMP), должны быть контролируемыми.

4.7. Необходимо иметь перечень документов, описывающих производственную деятельность предприятия, с указанием названий и разделением их по уровням, отличающимся для сотрудников предприятия порядком доступа.

4.8. Схема классификации документации создается на каждом предприятии, исходя из специфики и имеющегося опыта. Необходимо особо описать:

- действия персонала предприятия по обеспечению качества выпускаемой продукции;

- порядок создания, утверждения, распределения, изменения, замены и хранения документов.

4.9. Документы должны быть адекватны содержанию соответствующих разделов регламентов и фармакопейных статей.

4.10. Форма документов, методы создания и использования системы документации определяются, описываются и утверждаются предприятием.

4.11. Документы должны иметь однозначное содержание: их название, характер и назначение ясно обозначаются. Содержание документа выстраивается последовательно.

4.12. Документы не должны быть рукописными. Они должны регулярно анализироваться в процессе работы и, при необходимости, пересматриваться с указанием даты пересмотра. После пересмотра документа необходимо принять меры по недопущению использования устаревшей версии.

4.13. Документы должны утверждаться, согласовываться, подписываться и датироваться правомочными лицами.

4.14. Копии документов должны быть четкими. Способ снятия копий должен исключать возникновение ошибок.

4.15. Любые исправления, вносимые в документы "от руки", должны быть завизированы правомочным лицом с указанием даты. Они должны вноситься так, чтобы мог быть прочитан исходный текст.

4.16. Внесение данных в заполняемые формы "от руки" следует делать четким, разборчивым почерком и так, чтобы внесенные данные нельзя было стереть. Для внесения данных необходимо предусмотреть достаточно места.

4.17. Данные могут вноситься в заполняемые формы "от руки", электронным (компьютерным) или другим надежным способом.

4.18. Правильность внесенных данных должна контролироваться.

4.19. Если документация ведется электронным способом, только правомочные лица имеют право на внесение данных и изменений в компьютере на основании протокола. Доступ к электронной базе данных должен ограничиваться системой паролей, а внесение особо важных данных должно проверяться другим правомочным лицом. Досье на производство и/или упаковку серии продукции следует защищать созданием резервных копий на магнитных носителях, микрофильмах, бумаге или иным надежным способом. Особо важно, чтобы к сохраняемым данным был обеспечен быстрый доступ.

4.20. Система документации предприятия должна обеспечить возможность проследить историю производства каждой серии продукции. Выполнение любых операций должно документироваться, протоколы должны позволять отслеживать все существенные операции по производству лекарственных средств. Досье на производство и/или упаковку серии должны храниться в течение, как минимум, одного года со дня окончания срока годности готовой продукции, но не менее трех лет.

5. Основные документы предприятия

Предприятие должно иметь следующие обязательные документы:

5.1. "Информация о предприятии" (site master file) (Приложение 2).

5.2. "Политика в области качества".

5.3. Фармакопейные статьи и/или нормативная документация (НД).

5.4. Регламенты на все наименования лекарственных средств (ЛС), указанные в приложении к лицензии.

5.5. Спецификации на все наименования лекарственных средств (ЛС), указанные в приложении к лицензии, спецификации на сырье, материалы, оборудование, помещения и др.

5.6. Досье на продукты, включенные в лицензию на производство (Приложение 3).

5.7. Стандарты предприятия (СП) (Приложение 4) и/или стандартные операционные процедуры (СОП) (Приложение 5).

5.8. Досье на производство и/или упаковку серии (Приложение 6).

5.9. Заполняемые формы (протоколы, маршрутные карты, операционные листы, аналитические листы, журналы и др.) на:

- приемку сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов;

- отбор проб;

- контроль качества на все операции;

- квалификацию;

- валидацию;

- очистку помещений, оборудования, трубопроводов и др.;

- поверку/калибровку средств измерений;

- проведение обучения;

- самоинспекцию;

- проведение осмотра, профилактику, обслуживание и ремонт оборудования, систем, помещений и др.;

- контроль, мониторинг производственной среды, персонала и др.;

- отклонения и корректирующие действия.

5.10. Программы (планы) составляются на:

- валидацию/квалификацию;

- производство продукции;

- обучение персонала;

- проведение самоинспекции;

- корректирующие и предупреждающие действия;

- планово-предупредительные ремонты и профилактические мероприятия оборудования, инженерных систем, помещений и др.;

- поверку/калибровку средств измерений.

5.11. Отчеты составляются по результатам:

- самоинспекции;

- валидации;

- разбора рекламаций;

- отзыва продукции;

- анализа изменений, отклонений, корректирующих и предупреждающих действий;

- годового обзора по качеству.

5.12. Паспорта на:

- каждую единицу технологического оборудования;

- каждую инженерную систему;

- каждое здание/сооружение, "чистое" помещение;

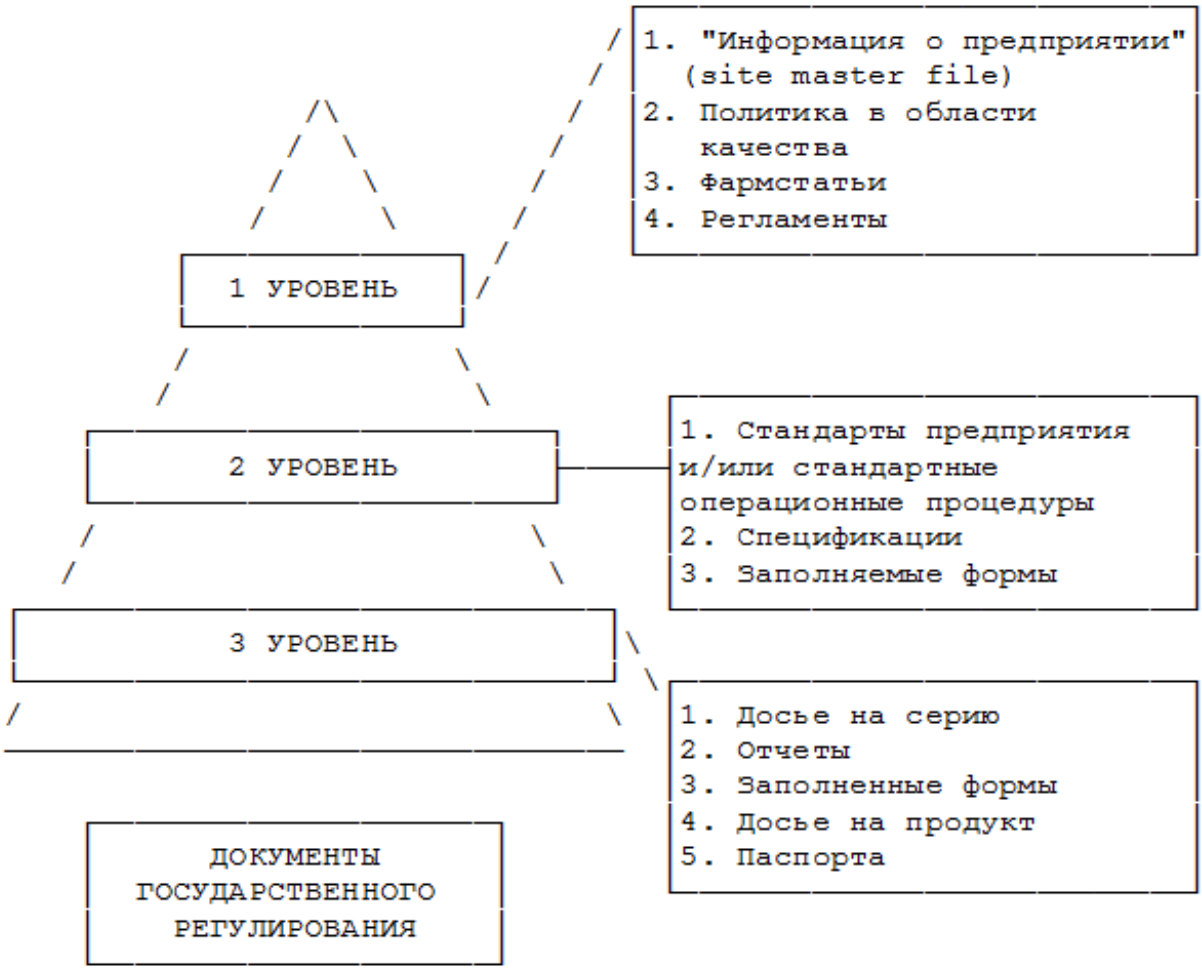
- готовую продукцию (аналитические).

Приложение 1 Пример схемы классификации документации

Приложение 1

(Информационное)

ПРИМЕР СХЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ ДОКУМЕНТАЦИИ



Приложение 2 Информация о предприятии (SITE MASTER FILE). Содержание документа

Приложение 2

(Рекомендуемое)

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДПРИЯТИИ (SITE MASTER FILE).

СОДЕРЖАНИЕ ДОКУМЕНТА

1. Общая информация

1.1. Краткая информация о предприятии (включая название и адрес), отношение к другим участкам и особенно любая информация, относящаяся к пониманию производственных операций.

1.2. Деятельность по производству фармацевтической продукции, лицензированная национальным уполномоченным органом.

1.3. Любая другая производственная деятельность, осуществляемая на участке.

1.4. Название и точный адрес предприятия (участка), включая телефон, факс и номера телефонов, работающих круглосуточно.

1.5. Перечень продукции, фактически производимой на участке (приложение),

и информация о любых особо токсичных или опасных веществах, используемых в работе, со ссылкой на способ их производства (с использованием специально предназначенных технических средств или на основании принципа проведения кампаний).

1.6. Краткое описание производственного участка (размер, расположение, непосредственно окружающая его среда и другая производственная деятельность на участке).

1.7. Количество сотрудников, занятых в производстве, контроле качества, хранении и распределении (оптовой реализации).

1.8. Использование посторонней научной, аналитической или другой технической помощи, относящейся к производству и анализу.

1.9. Краткое описание системы управления качеством предприятия.

2. Персонал

2.1. Организационная схема, в которой перечислены мероприятия по обеспечению качества, включая производство и контроль качества.

2.2. Квалификация, опыт и обязанности руководящего персонала.

2.3. Описание в общих чертах мероприятий по основному обучению и обучению на местах, по ведению протоколов.

2.4. Требования к здоровью персонала, занятого в производстве.

2.5. Гигиенические требования к персоналу, в частности к одежде.

3. Помещения и оборудование

3.1. Простой план с указанием масштаба (архитектурные или инженерные чертежи не требуются) или описание производственных зон.

3.2. Тип конструкций и отделки производственных помещений.

3.3. Краткое описание вентиляционных систем. Подробно описать критические зоны с потенциальным риском контаминации с потоком воздуха (приложить схематические чертежи систем). Указать классификацию "чистых" помещений и зон.

3.4. Специальные зоны для работы с высокотоксичными, опасными и сенсибилизирующими веществами.

3.5. Краткое описание систем водоснабжения (желательно приложить схематические чертежи систем). Подробно описать системы специального водоснабжения, включая санитарную обработку (подготовка воды очищенной, для инъекций и др.) с приложением схем.

3.6. Краткое описание систем подготовки и распределения сжатого воздуха, пара, инертных газов и др.

3.7. Краткое описание основного технологического оборудования и оборудования контрольных лабораторий (перечень оборудования не

требуется).

3.8. Техническое обслуживание технологического и лабораторного оборудования, инженерных систем, помещений (программы планируемого профилактического обслуживания и системы его протоколирования).

3.9. Поверка или калибровка средств измерений, включая систему протоколирования. Мероприятия по валидации компьютеризированных систем.

3.10. Спецификации технологического и лабораторного оборудования и методик по очистке производственных зон и оборудования (перечень или ссылка на перечень).

4. Документация

4.1. Система документации предприятия. Мероприятия по подготовке, пересмотру и распределению необходимой для производства документации.

4.2. Любая другая документация, относящаяся к качеству препарата, которая больше нигде не упоминается (например, микробиологический контроль воздуха и воды).

5. Технологический процесс

5.1. Краткое описание технологических процессов, прилагая, по возможности, технологические схемы, таблицы, в которых указаны важные параметры (приложение - перечень производимой продукции).

5.2. Мероприятия по работе с исходным сырьем, упаковочными материалами, не расфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин и хранение.

5.3. Мероприятия по работе с забракованным сырьем или продукцией.

5.4. Краткое описание общей политики относительно валидации процессов.

6. Контроль качества

6.1. Описание системы контроля качества и деятельности отдела контроля качества.

6.2. Порядок выдачи разрешения на реализацию готовой продукции.

7. Производство и анализ по договору (контракту)

7.1. Описание способа оценки исполнителя на соответствие GMP.

8. Оптовая реализация, рекламации и отзыв продукции

8.1. Перечень СОПов по оптовой реализации и система протоколирования.

8.2. Перечень СОПов по работе с рекламациями (жалобами) и отзыву продукции.

9. Самоинспекция

9.1. Краткое описание системы самоинспекции.

Примечание: Информация о предприятии (site master file) не должна превышать 30 страниц формата А4.

Приложение 3 Досье на продукт. Содержание документа

Приложение 3

(Обязательное)

ДОСЬЕ НА ПРОДУКТ.

СОДЕРЖАНИЕ ДОКУМЕНТА

1. Перечень прилагаемых документов.

2. Отчеты о разработке, доклинических и клинических испытаниях, лабораторная методика производства, лабораторный регламент, пусковой регламент, опытно-промышленный регламент и т.д. (или ссылки на их местонахождение).

3. Отчет о проблемах, возникавших при разработке, масштабировании и процессе освоения производства (или ссылки на их местонахождение).

4. Спецификации на сырье, вспомогательные, упаковочные и печатные материалы, перечень СОПов на основные и вспомогательные операции технологического процесса, ссылка на местонахождение, досье на производство и/или упаковку серии.

5. ФСП, спецификация на готовый продукт на момент выпуска (или ссылки на их местонахождение).

6. Спецификации на оборудование, помещения, персонал, инженерные системы и др. (или ссылки на их местонахождение).

7. Отчет о валидации (или ссылки на его местонахождение).

8. Отчеты о проблемах текущего производства (или ссылки на их местонахождение).

9. Заполненные формы регистрации рекламаций, отчеты о рекламациях (жалобах) и отзыве продукта с рынка (или ссылки на их местонахождение).

10. Годовой отчет по качеству (или ссылки на его местонахождение).

Приложение 4 Пример перечня стандартов предприятия

Приложение 4

(Информационное)

ПРИМЕР ПЕРЕЧНЯ СТАНДАРТОВ ПРЕДПРИЯТИЯ

1. Положение о предприятии, распределение ответственности руководящего персонала.

2. Политика обучения персонала.

3. Политика осмотра, профилактики, ремонта зданий/сооружений и оборудования (технологического и инженерных систем) предприятия.

4. Система документации (типы документов, разработка, изменение, утверждение, введение в действие, ведение, использование, хранение, кодирование, распределение документов).

5. Порядок производства продуктов различных лекарственных форм на предприятии.

6. Система контроля качества исходных материалов, готовой продукции и межоперационного контроля предприятия.

7. Система работы предприятия по договорам на производство и анализ.

8. Система рекламации, отзыва и возврата продукции.

9. Политика проведения самоинспекции и исправления недостатков.

10. Политика валидации.

Приложение 5 Пример перечня стандартных операционных процедур

Приложение 5

(Информационное)

ПРИМЕР ПЕРЕЧНЯ СТАНДАРТНЫХ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР

1. Порядок оформления документации.

2. Порядок обслуживания, ремонт и эксплуатация инженерного, контрольного и технологического оборудования.

3. Санитарно-гигиенические мероприятия на предприятии и в подразделениях.

4. Порядок проведения валидации/квалификации.

5. Порядок контроля производственной среды.

6. Порядок аудита поставщиков исходных материалов, печатной, упаковочной продукции и услуг.

7. Порядок контроля наличия грызунов и насекомых.

8. Порядок кодирования серий.

9. Порядок отбраковки продукции при производстве и контроле качества.

10. Порядок выдачи Уполномоченным лицом разрешения на реализацию продукции.

11. Порядок медицинского освидетельствования персонала.

12. Порядок тестирования исходных материалов и готовой продукции.

13. Порядок очистки и дезинфекции оборудования и помещений.

14. Порядок ношения спецодежды.

15. Уборка производственных помещений.

16. Порядок входа персонала в "чистые" помещения.

17. Порядок надевания технологической одежды.

18. Поведение персонала в чистом помещении.

19. Порядок уничтожения и документального оформления бракованной продукции (каждого типа - ампулы, таблетки, капсулы и т.д.).

20. Система складского хозяйства (порядок приемки, распределения и хранения исходных материалов, печатной, упаковочной продукции, внутренней маркировки, содержания в карантине и хранения исходных, упаковочных и других материалов).

21. Порядок отбора и распределения проб.

22. Производственная (контрольная) операция.

23. Метрологическое обеспечение средств измерения.

Приложение 6 Перечень документов, включаемых в досье на производство и/или упаковку серии

Приложение 6

(Информационное)

ПЕРЕЧЕНЬ

ДОКУМЕНТОВ, ВКЛЮЧАЕМЫХ В ДОСЬЕ НА ПРОИЗВОДСТВО

И/ИЛИ УПАКОВКУ СЕРИИ

1. Заполненные формы протоколов, маршрутных карт, операционных листов операций (стадий) технологического процесса.

2. Документы, разрешающие использования сырья, вспомогательных и упаковочных материалов в производстве.

3. Образцы этикеток, которые использовались для маркировки продукции данной серии.

4. Паспорта аналитического контроля на готовую продукцию.

5. Сертификат соответствия.

6. Разрешение Уполномоченного лица на передачу готовой продукции на склад для реализации.

Приложение 7

БИБЛИОГРАФИЯ

1. ИСО 9001:2000. Система менеджмента качества. Требования.

2. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Киев, "Морион", 1999.

3. Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов. Официальный документ ВОЗ, 1992 г.

4. A WHO gude to good manufacturin practice (GMP) requirements. Part 1. Standard operating procedurs and master formulae. WHO, Geneva, 1999.

5. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководство по качеству. Рекомендации PIC/S. Под редакцией А.Н. Ляпунова и др., Киев, "Морион".