

# ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ УЗБЕКИСТАНА

---

## НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА (GMP)

Издание официальное

O'ZSTANDART AGENTLIGI  
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT  
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA  
AXBOHOT TEXNOLOGIYALARINI  
JORIY ETISH BOSHQARMASI

Министерство здравоохранения  
Республики Узбекистан

Ташкент 2013

## ПРЕДИСЛОВИЕ

1. РАЗРАБОТАН И ВНЕСЕН Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения (ГУККЛСМТ МЗ РУз)
2. УТВЕРЖДЕН и ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Министерством здравоохранения Республики Узбекистан от "13" февраля 2013г. №42
3. ЗАРЕГИСТРИРОВАН: Узбекским агентством стандартизации, метрологии и сертификации (Агентство «Узстандарт») за № 05-429 от «25» 02 2013 г
4. Настоящий стандарт составлен в соответствии рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения, EC GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (GMP)
5. ВЗАМЕН TSst 19-01:2003.

Информация о введении в действие (прекращения действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории Узбекистана публикуется в указателе, издаваемом Агентством Узстандарт. В случае пересмотра или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована в информационном указателе, издаваемом Агентством Узстандарт.

Исключительное право официального опубликования настоящего стандарта на территории Узбекистана принадлежит Министерству здравоохранения Республики Узбекистан

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Область применения.....	1
2. Определения.....	1
3. Требования надлежащей производственной практики.....	5
4. Библиография.....	36
5. Библиографические данные .....	37
6. Информационные данные .....	38

O'ZSTANDART AGENTLIGI  
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT  
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA  
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI  
JORIY ETISH BOSHQARMASI

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ УЗБЕКИСТАНА****ЯХШИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ АМАЛИЁТИ (GMP)****НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА (GMP)****GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP)**Дата введения с «01» 03 2013 г.Срок действия до «01» 03 2018 г.**1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ**

Настоящий стандарт распространяется на производство готовых лекарственных средств, включая их полное и неполное производство, различные процессы фасовки, упаковки и маркировки, а также всех серийно производящихся медикаментов. Стандарт устанавливает положения (принципы и правила) надлежащей производственной практики.

Настоящий стандарт рекомендуется для предприятий, организаций и учреждений, серийно производящих лекарственные средства на территории Республики Узбекистан, включая производство на экспорт, независимо от ведомственного подчинения и формы собственности.

Настоящий стандарт не распространяется на изготовление лекарственных средств по магистральным или официальным прописям, их фасовки, переупаковку и перемаркировку, если эти медикаменты предназначены исключительно для розничной реализации через аптеки и их структурные подразделения.

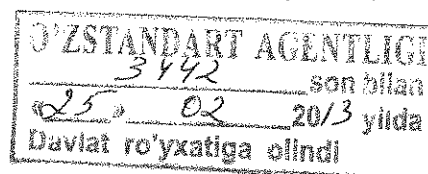
Настоящий стандарт рекомендуется применять для построения систем качества и организации надлежащего производства лекарственных средств; для проектирования, строительства, реконструкции и технического переоснащения предприятий фармацевтического профиля; для инспектирования и лицензирования предприятий-производителей.

**2 ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

2.1. В настоящем стандарте используются термины и определения согласно стандарту O'zDSt 1.10:1998 ГСС Уз.

**2.1.1. Валидация** — действия, которые в соответствии с принципами надлежащей производственной практики доказывают, что какая-либо методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или действительно приводят к ожидаемым результатам (см. также термин «квалификация»).

**2.1.2. Возврат** — отправка назад производителю или дистрибьютору лекарственного средства независимо от того, имеется или отсутствует у него дефект качества.



**2.1.3. Вспомогательное вещество:** Любое вещество, входящее в состав лекарственного средства, за исключением лекарственного вещества.

**2.1.4. Готовая продукция** — лекарственное средство, которое прошло все стадии изготовления, включая укладку в окончательную упаковку.

**2.1.5. Досье производственного участка** — документ, подготовленный производителем и содержащий специальную и фактическую информацию о соблюдении требований GMP при производстве и/или контроле лекарственных средств на данном участке, а также о любых тесно взаимосвязанных работах в примыкающих и соседних зданиях. Если на данном участке осуществляется только часть операций по производству и контролю лекарственных средств, то досье производственного участка должно описывать только эту часть операций (например, упаковку, анализ и т.д.).

**2.1.6. Досье спецификаций на лекарственное средство** - справочное досье, содержащее всю информацию, необходимую для составления подробных письменных инструкций по изготовлению, упаковке, проведению испытаний по контролю качества, выдаче разрешения на выпуск серии и отгрузке исследуемого лекарственного средства.

**2.1.7. Инфицированный** — зараженный посторонними биологическими агентами и, следовательно, способный к распространению инфекции.

**2.1.8. Исходное сырье** — любое вещество, используемое при изготовлении лекарственного средства, за исключением упаковочных материалов.

**2.1.9. Калибровка** — ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между показаниями прибора или системы измерения, или значениями, полученными при физическом измерении, и соответствующими известными величинами эталонных образцов.

**2.1.10. Карантин** — статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированной физически или другими эффективными способами, пока ожидается решение о выдаче разрешения на их выпуск или отказе в нем.

**2.1.11. Квалификация** — действия, удостоверяющие, что конкретное оборудование работает правильно и действительно ведет к ожидаемым результатам. Понятие «валидация» является более широким и иногда включает в себя понятие «квалификация».

**2.1.12. Контаминация (загрязнение):** Нежелательное внесение примесей химического или микробного происхождения либо чужеродных веществ в исходный материал либо промежуточный или готовый продукт в процессе производства, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортировки.

**2.1.13. Контроль в процессе производства/производственный контроль** — проверки, осуществляемые во время технологического процесса в целях его контроля и при необходимости для регулирования для обеспечения соответствия продукции спецификациям. Контроль

окружающей среды и оборудования может также рассматриваться как часть контроля в процессе производства.

**2.1.14. Контроль изменений** — официальная система, согласно которой квалифицированные представители соответствующих профессий изучают предлагаемые или фактически внесенные изменения, которые могут повлиять на статус валидации технических средств, систем, оборудования или процесса. Цель такого контроля - определить необходимость мероприятия, которое бы гарантировало и документально удостоверяло, что система поддерживается в статусе валидированной системы.

**2.1.15. Лекарственные вещества (субстанции)** — биологически активные вещества природного и синтетического происхождения, разрешенные к применению.

**2.1.16. Лекарственные средства** — средства, полученные на основе одного или нескольких лекарственных веществ (субстанций) и вспомогательных веществ природного и синтетического происхождения, разрешенные к применению для профилактики, диагностики и лечения. К ним относятся иммунобиологические, радиофармацевтические и парафармацевтические препараты, гомеопатические, диагностические и стерилизующие средства, а также лекарственные вещества (субстанции), предназначенные для производства и изготовления лекарственных средств;

**2.1.17. Лекарственные препараты** — дозированные, упакованные лекарственные средства готовые к применению.

**2.1.18. Магистральная пропись** — любое лекарственное средство, приготовленное в аптечных условиях в соответствии с рецептом для конкретного пациента.

**2.1.19. Методики** — описание операций, которые должны быть выполнены, мер предосторожности, которые должны быть приняты, и мероприятий, которые следует осуществить, прямо или косвенно относящихся к производству лекарственного средства.

**2.1.20. Нерасфасованная продукция** — любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса за исключением окончательной упаковки.

**2.1.21. Номер серии** — характерная комбинация цифр и/или букв, которая специфически идентифицирует серию.

**2.1.22. Отгрузка / отправка** - действия по упаковке для отгрузки и по отправке лекарственных средств для клинических испытаний в соответствии с предписанием.

**2.1.23. Официальная пропись** — любое лекарственное средство, изготовленное в аптечных условиях в соответствии с предписаниями фармакопеи.

**2.1.24. Перекрестная контаминация** — Загрязнение исходного материала, промежуточного продукта или готового продукта другим исходным материалом или продуктом в процессе производства.

**2.1.25. Переработка** — переработка всей или части серии продукции неприемлемого качества на определенной стадии технологического процесса так, чтобы ее качество могло стать приемлемым, посредством одной или нескольких дополнительных операций.

**2.1.26. Предписание** - инструкция по приготовлению, упаковке и/или отгрузке определенного количества единиц исследуемого препарата.

**2.1.27. Производитель** - владелец лицензии на производство лекарственных средств, включая владельцев лицензий на неполное производство, а также на различные процессы фасовки, упаковки или маркировки.

**2.1.28. Производство** - Производство лекарственных средств - серийное получение лекарственных средств в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств, включающее производство по полному технологическому циклу или по отдельным его стадиям: синтез (биосинтез), экстракцию, очистку, обработку, фасовку, упаковку и маркировку лекарственных средств.

**2.1.29. Промежуточная продукция** - частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие производственные этапы прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией.

**2.1.30. Серия** - определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов и продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов таким образом, что можно рассчитывать на однородность продукции.

**2.1.31. Стерильность** — это отсутствие живых организмов. Условия испытания на стерильность приведены в международно признанных Фармакопей или в другой соответствующей фармакопее.

**2.1.32. Технологический процесс или изготовление** — все операции, связанные с изготовлением лекарственного средства, начинающиеся с получения сырья, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции.

**2.1.33. Упаковка** — все операции, включая фасовку и маркировку, которые необходимо пройти нерасфасованной продукции, чтобы стать готовой продукцией.

**2.1.34. Упаковочный материал** — Материал, в том числе печатный, применяемый для упаковки лекарственных средств, исключая наружную упаковку для транспортировки и отгрузки. Упаковочные материалы могут быть первичными или вторичными, в зависимости от того, входит ли они в прямой контакт с продуктом или нет.

**2.1.35. Уполномоченное лицо** — лицо, признанное уполномоченным органом как имеющее необходимую научную и техническую подготовку, а также опыт.

O'ZSTANDART AGENTLIGI  
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT  
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA  
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI  
JORIY ETISH BOSHQARMASI

### 3. ТРЕБОВАНИЯ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

#### 3.1 УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

##### 3.1.1. Принцип

3.1.1.1. Владелец лицензии на производство должен производить лекарственные средства так, чтобы обеспечить их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье и исключить риск для пациентов, связанный с недостаточной безопасностью, качеством или эффективностью лекарственных средств.

3.1.1.2. Обеспечение качества является главной задачей руководства и требует участия и ответственности персонала различных подразделений предприятия-производителя или компании на всех ее уровнях, а также поставщиков и дистрибьюторов. Для этого должна быть всесторонне разработанная и правильно функционирующая система обеспечения качества, включающая надлежащую производственную практику и соответственно контроль качества.

3.1.1.3. Система качества должна быть полностью документирована, а ее эффективность - проконтролирована. Все части системы обеспечения качества должны быть надлежащим образом обеспечены компетентным персоналом, достаточным количеством соответствующих помещений, оборудования и технических средств.

3.1.1.4. Владелец лицензии на производство и Уполномоченное(ые) лицо(а) дополнительно несут юридическую ответственность.

3.1.1.5. Основные идеи обеспечения качества, надлежащей производственной практики и контроля качества взаимосвязаны. Они описаны в данном руководстве, чтобы подчеркнуть их связь и существенное значение для изготовления и контроля лекарственных средств.

##### 3.1.2. Обеспечение качества

3.1.2.1. Обеспечение качества - всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые в отдельности или в целом влияют на качество продукции. Это совокупность организационных мероприятий, предпринимаемых в целях гарантии соответствия качества лекарственных средств их назначению. Обеспечение качества, таким образом, включает надлежащую производственную практику, а также другие факторы, выходящие за рамки настоящего стандарта.

3.1.2.2. Система обеспечения качества, предназначенная для производства лекарственных средств, должна гарантировать, что:

лекарственные средства разработаны и исследованы с учетом требований надлежащей производственной практики и надлежащей лабораторной практики;

операции по изготовлению и контролю качества ясно специфицированы и соответствуют надлежащей производственной практике;



четко определены ответственность и обязанности руководства;

осуществлены мероприятия по производству, поставке и использованию надлежащего исходного сырья и упаковочных материалов;

проведен весь необходимый контроль промежуточной продукции, любой другой производственный контроль и валидация;

готовая продукция правильно произведена и проверена в соответствии с установленными методиками;

лекарственные средства не будут проданы и поставлены до того, как Уполномоченное лицо не удостоверит, что каждая серия продукции была изготовлена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и любыми другими предписаниями в отношении изготовления, контроля и выпуска лекарственных средств;

осуществлены достаточные мероприятия, гарантирующие, насколько это возможно, что качество лекарственных средств поддерживается в течение всего срока годности при их хранении, распространении и последующем обращении;

имеется методика проведения самоинспекции и/или аудита качества, по которой регулярно оценивают эффективность и пригодность системы обеспечения качества.

### **3.2. Надлежащая производственная практика лекарственных средств (GMP)**

3.2.1. Надлежащая производственная практика является частью обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье или спецификации на эту продукцию.

3.2.2. Надлежащая производственная практика связана как с изготовлением (технологическим процессом) так и с контролем качества.

#### **3.2.3. Основные требования GMP:**

все производственные процессы должны быть четко определены; их следует систематически пересматривать с учетом накопленного опыта; необходимо, чтобы была продемонстрирована возможность постоянно производить лекарственные средства требуемого качества в соответствии со спецификациями;

критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию;

должны быть в наличии все средства для GMP, включая:

- обученный персонал, имеющий необходимую квалификацию;
- соответствующие помещения и площади;
- необходимое оборудование и правильное его обслуживание;
- соответствующие вещества, первичные упаковки и этикетки;
- утвержденные методики и инструкции;
- соответствующее хранение и транспортирование;

инструкции и методики должны быть изложены в форме предписаний ясно и однозначно, они должны быть конкретно применимы к имеющимся в наличии средствам;

операторы должны быть обучены правильному выполнению методик;

во время производства должны составляться протоколы рукописным способом и/или с использованием записывающего прибора, которые документально подтверждают, что действительно проведены все стадии, требуемые установленными методиками и инструкциями, а также что количество и качество продукции соответствуют запланированным нормам;

любые значительные отклонения должны быть полностью запротоколированы и исследованы;

протоколы производственного процесса, включая распространение (дистрибуцию), позволяющие проследить исчерпывающую историю серии, сохраняются в понятной и доступной форме;

при распространении (дистрибуции) продукции сведен к минимуму риск снижения ее качества; и) должна быть в наличии система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;

должны рассматриваться рекламации на проданную продукцию, выявляться случаи дефектов качества и приниматься соответствующие меры как в отношении дефектной продукции, так и для предотвращения подобных случаев.

### 3.3. Контроль качества

3.3.1. Контроль качества - это та часть надлежащей производственной практики, которая связана с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск, которые гарантируют, что действительно проведены все необходимые и соответствующие испытания и что исходное сырье и материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

3.3.2. К контролю качества предъявляются следующие основные требования:

наличие надлежащих средств, обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также, при необходимости, для контроля окружающей среды в целях выполнения надлежащей производственной практики;

отбор проб исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции осуществляется тем персоналом и теми методами, которые утверждены отделом контроля качества;

методы испытаний должны пройти валидацию;

должны быть составлены протоколы (рукописным способом и/или с помощью записывающего устройства), документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам

испытаний действительно проведены. Любые отклонения полностью запротоколированы и исследованы;

в состав готовой продукции должны входить активные ингредиенты и вспомогательные вещества, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу; она имеет требуемую чистоту, вложена в надлежащие упаковки и правильно маркирована;

протоколы, составленные по результатам контроля и испытаний исходного сырья, материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть официально сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции должна включать обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных методик;

ни одна серия готовой продукции не может быть разрешена для продажи или поставки до того, как Уполномоченное лицо удостоверит ее соответствие требованиям регистрационного досье;

необходимо сохранять достаточное количество контрольных образцов исходного сырья и продукции, которое позволяет проводить испытания продукции в процессе хранения (при необходимости); продукция должна храниться в окончательной упаковке, кроме исключительно больших упаковок.

### **3.4. ПЕРСОНАЛ**

#### **3.4.1. Принцип**

3.4.1.1. Организация и функционирование соответствующей системы качества и надлежащее производство лекарственных средств зависят от людей. Поэтому необходимо достаточное количество квалифицированного персонала для решения всех задач, находящихся в сфере ответственности производителя. Каждый сотрудник должен ясно понимать индивидуальную ответственность, которая должна быть документирована. Весь персонал должен знать принципы надлежащей производственной практики, которые касаются его деятельности, а также пройти первичное и последующее обучение в соответствии с его обязанностями, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований.

#### **3.4.2. Общие требования**

3.4.2.1. Производитель должен иметь необходимое количество сотрудников с нужной квалификацией и практическим опытом работы. Круг обязанностей любого сотрудника не должен быть слишком обширным, чтобы исключить риск снижения качества.

3.4.2.2. У производителя должка быть организационная схема. Служащие на ответственных постах должны выполнять определенные обязанности, описанные в должностных инструкциях, и иметь соответствующие полномочия для их выполнения. Их служебные обязанности могут быть переданы назначенным заместителям, обладающим

достаточным уровнем квалификации. Круг обязанностей персонала должен охватывать все стороны надлежащей производственной практики, однако не должно быть необоснованного дублирования сфер ответственности.

### **3.4.3. Руководящий персонал**

3.4.3.1 К руководящему персоналу относятся руководитель производства и руководитель отдела контроля качества; кроме того, к руководящему персоналу относят Уполномоченное(ые) лицо(а), если руководитель производства и/или руководитель отдела контроля качества не отвечает за обязанности, предусмотренные для Уполномоченного лица. Руководящий персонал должен работать полный рабочий день. Руководители производства и отдела контроля качества должны быть независимы друг от друга. В больших организациях может возникнуть необходимость передать другим сотрудникам отдельные функции, перечисленные в пунктах 3.4.5, 3.4.6. и 3.4.7.

### **3.4.4. Уполномоченное лицо имеет следующие служебные обязанности:**

3.4.4.1. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия лекарственных средств, изготовленная в Республике Узбекистан, произведена и испытана проверена в соответствии с требованиями нормативной документации и регистрационного досье;

3.4.4.2. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая импортируемая серия лекарственных средств, произведенных вне Республики Узбекистан, подвергнута в Республике Узбекистан полному качественному и количественному анализу по крайней мере всех активных ингредиентов, а также всем другим испытаниям и проверкам, необходимым для гарантирования качества лекарственных препаратов в соответствии с требованиями регистрационного досье;

3.4.4.3. Уполномоченное лицо должно зафиксировать в реестре или эквивалентном документе, предусмотренном для этой цели, как были проведены операции, а также удостоверить перед выдачей любого разрешения на выпуск, что каждая серия продукции произведена и/или испытана/проверена в: соответствии с условиями, указанными выше. Этот документ необходимо хранить после окончания выполнения всех операций в течение не менее 5 лет и, при необходимости, предоставлять в распоряжение служащих компетентного уполномоченного органа.

3.4.4.4. Владелец лицензии на производство должен постоянно пользоваться услугами Уполномоченного(ых) лица (лиц). Его (их) обязанности могут быть переданы только другому Уполномоченному(ым) лицу(ам).

3.4.4.5. Уполномоченные компетентные органы и владелец лицензии на производство должны гарантировать, что Уполномоченные лица отвечают

необходимым квалификационным требованиям (имеют соответствующее высшее образование и практический опыт работы)\*.

**3.4.5.** Обязанности руководителя производственного отдела обычно заключаются в следующем:

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

утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их строгое выполнение;

обеспечивать оценку и подписание производственных документов Уполномоченным лицом перед их передачей в отдел контроля качества;

контролировать состояние и обслуживание своего отдела, помещений и оборудования;

обеспечивать проведение соответствующей валидации;

обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения персонала своего отдела с учетом конкретных условий.

**3.4.6.** В обязанности руководителя отдела контроля качества обычно входит:

одобрять или отклонять (отбраковывать), если он считает это необходимым, исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

оценивать протоколы серий;

обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;

утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие методики отдела контроля качества;

утверждать кандидатуры аналитиков, привлекаемых к работе по контракту, и осуществлять за ними надзор;

контролировать состояние и обслуживание своего отдела, помещений и оборудования;

обеспечивать проведение соответствующей валидации;

обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения персонала своего отдела с учетом конкретных условий.

Другие обязанности персонала отдела контроля качества обобщены в подразделе 3.8.

**3.4.7.** Руководители производственного отдела и отдела контроля качества обычно имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству. Эти обязанности могут заключаться в следующем:

- согласование письменных методик и других документов, включая исправления;
- надзор и контроль за окружающей средой на производстве;

- надзор за соблюдением гигиены труда на предприятии;
- валидация процессов;
- обучение;
- утверждение поставщиков исходного сырья и материалов и надзор за ними;
- утверждение производителей, выполняющих работы по контракту (договору), и надзор за ними;
- определение условий хранения исходного сырья, материалов и продукции, а также надзор за их соблюдением;
- сохранение протоколов;
- надзор за соблюдением требований надлежащей производственной практики;
- инспектирование, исследование и взятие проб в целях проверки факторов, которые могут повлиять на качество продукции.

### **3.4.8. Обучение**

3.4.8.1. Производитель должен обеспечить обучение персонала, служебные обязанности которого предполагают пребывание в производственных зонах или контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал, а также сотрудников, проводящих уборку), а также персонала, деятельность которого может оказать влияние на качество продукции.

3.4.8.2. Кроме основного обучения, включающего теорию и практику GMP, каждый принятый на работу сотрудник должен пройти обучение в соответствии с обязанностями, которые за ним закреплены. Следует также проводить последующее обучение, периодически оценивая его практическую эффективность. Должны иметься учебные программы, утвержденные соответственно либо руководителем производства, либо руководителем отдела контроля качества. Протоколы обучения следует сохранять.

3.4.8.3. Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах, где обрабатывают сильнодействующие, токсичные, инфицирующие или сенсibiliзирующие вещества, должен пройти специальное обучение.

3.4.8.4. Предпочтительно, чтобы посетители или не прошедшие обучения сотрудники не допускались в зоны производства и контроля качества. Если это неизбежно, то они должны предварительно пройти инструктаж, в частности, по гигиеническим требованиям к персоналу и использованию защитной одежды. За ними необходим тщательный надзор.

3.4.8.5. При обучении должны быть подробно обсуждены как концепция обеспечения качества, так и все меры, улучшающие ее понимание и осуществление.

### **3.4.9. Гигиенические требования к персоналу**

3.4.9.1. Должны быть составлены детальные программы по гигиене труда, адаптированные к различным нуждам внутри предприятия. Они

должны содержать методики, касающиеся здоровья, соблюдения гигиенических правил и одежды персонала. Каждый сотрудник, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и контроля, должен понимать и точно соблюдать эти методики. Руководящий персонал должен содействовать развитию программ по гигиене труда, которые следует широко обсуждать при обучении.

3.4.9.2.. Каждый поступающий на работу должен пройти медицинский осмотр. Производитель несет ответственность за наличие инструкций, в соответствии с которыми обеспечивается его информировать о таком состоянии здоровья сотрудников, которое может повлиять на качество продукции. После медицинского осмотра последующие проводятся периодически, а также в тех случаях, когда необходимо для работы или здоровья персонала.

3.4.9.3. Должны быть приняты меры, гарантирующие, насколько это возможно, что ни один сотрудник с инфекционным заболеванием или открытыми ранами на открытых участках тела не занят в производстве лекарственных средств.

3.4.9.4. Каждое лицо, входящее в производственные зоны, должно носить защитную с соответствующую выполняемым им операциям.

3.4.9.5. Должно быть запрещено есть, пить, жевать или курить, а также хранить еду, напитки, изделия или личные лекарственные средства в производственных зонах и зонах хранения. Должны быть запрещены все нарушающие гигиенические требования действия внутри производственных зон любой другой зоне, если они могут неблагоприятно повлиять на продукцию.

3.4.9.6. Следует избегать прямого контакта между руками оператора и открытой продукцией, любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

3.4.9.7. Персонал должен быть обучен правилам применения средств для мытья рук.

3.4.9.8. Любые специфические требования к производству особых групп продукции, например, стерильных препаратов, отражены в приложениях.

## 3.5. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

### 3.5.1. Принцип

Помещения и оборудование следует располагать, проектировать, конструировать, приспособлять эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной с и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

### 3.5.2. Общие требования

3.5.2.1. Окружающая среда помещений, учитывая все меры по защите производства, должна предоставлять минимальный риск в плане контаминации исходного сырья, материалов или продукции.

3.5.2.2. Помещения следует бережно эксплуатировать и обслуживать, гарантируя, что ре эксплуатация не будут представлять никакой опасности для качества продукции. Помещения убирать и дезинфицировать в соответствии с подробными письменными методиками.

3.5.2.3. Освещение, температура, влажность и вентиляция должны быть соответствующими и не оказывать неблагоприятного воздействия (прямого или косвенного) ни на лекарственные средства во время их производства и хранения, ни на точность функционирования оборудования.

3.5.2.4. Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от проникновения в них насекомых или животных.

3.5.2.5. Должны быть приняты меры, предотвращающие вход в помещения посторонних лиц производства, хранения и контроля качества не должны использоваться как проходные для персонала, который в них не работает.

### 3.5.3. Производственная зона

3.5.3.1. Для изготовления определенных лекарственных средств, таких как сильно сенсibiliзирующие вещества (например, пенициллины) или биологические препараты (например, из живых микроорганизмов, должны быть отдельные, предназначенные только для этого технические средства (помещения, оборудования и средства обслуживания и др.) для сведения к минимуму риска серьезной опасности для здоровья потребителя вследствие перекрестной контаминации. Изготовление некоторой другой продукции, такой как определенные антибиотики, гормоны, цитотоксины, сильнодействующие лекарства и продукция немедицинского назначения, не должно осуществляться с помощью одних и тех же средств. Для такой продукции в исключительных случаях может быть применен принцип производства, основанный на проведении кампаний с помощью одних и тех же технических средств, если приняты особые меры предосторожности и проведена необходимая валидация. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды гербициды, в помещениях, используемых для производства лекарственных средств.

3.5.3.2. Предпочтительно, чтобы планировка помещений была проведена в соответствии с логической последовательностью операций производственного процесса и требуемыми уровнями чистоты.

3.5.3.3. Чтобы свести к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов избежать перекрестной контаминации и минимизировать риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле, должно быть соответствующее рабочее пространство и пространство для хранения в



процессе производства, позволяющее упорядоченно и логично разместить оборудование и материалы.

3.5.3.4. Там, где исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию окружающей среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках; легко и эффективно очищаться и при необходимости дезинфицироваться; от них не должны отделяться частицы.

3.5.3.5. Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих очистку. По возможности, доступ к ним для обслуживания должен быть вне производственных зон.

3.5.3.6. Стоки должны быть соответствующих размеров и оборудованы для предотвращения обратного потока. По возможности, следует избегать открытых сливных желобов; если они необходимы, то должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

3.5.3.7. Производственные зоны должны эффективно вентилироваться и иметь средства для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию) соответственно обрабатываемой продукции, проводимым операциям и внешней окружающей среде.

3.5.3.8. Взвешивание исходного сырья обычно должно проводиться в отдельной комнате, предназначенной для этого.

3.5.3.9. В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания и производственных операций, упаковки сухой продукции), должны быть предприняты специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

3.5.3.10. Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать путаницы или перекрестной контаминации.

3.5.3.11. Производственные зоны должны быть хорошо освещены особенно там, где проводится визуальный контроль.

3.5.3.12. Контроль в процессе производства можно проводить в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса.

#### 3.5.4. Складские зоны

3.5.4.1. Складские зоны должны быть достаточно вместительными, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также препаратов, находящихся в карантине, разрешенных для выпуска, отбракованных, возвращенных или отозванных.

3.5.4.2. Складские зоны должны быть спроектированы или приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения. В частности, они должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то их следует обеспечивать, проверять и контролировать.

3.5.4.3. В местах приемки и отправки должна быть обеспечена защита материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы тару с поступающей продукцией перед складированием при необходимости можно было очищать.

3.5.4.4. Если карантин обеспечивается только хранением продукции в отдельных зонах, то такие зоны должны быть ясно маркированы, а доступ туда разрешен только уполномоченному на это персоналу. Любая система, применяющаяся вместо физического карантина, должна обеспечивать равноценную безопасность.

3.5.4.5. Обычно должна быть отдельная зона для отбора проб исходного сырья. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то он должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

3.5.4.6. Для хранения отбракованных, отозванных или возвращенных материалов, исходного сырья или продукции должны быть предусмотрены отдельные зоны.

3.5.4.7. Сильнодействующие вещества или продукцию следует хранить в безопасных и защищенных зонах.

3.5.4.8. Поскольку печатные упаковочные материалы считаются критическими для соответствия лекарственного средства, следует уделять особое внимание безопасному и надежному хранению этих материалов.

### **3.5.5. Зоны контроля качества**

3.5.5.1. Как правило, лаборатории по контролю качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических, микробиологических препаратов и радиоизотопов, которые должны быть также отделены и друг от друга.

3.5.5.2. Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать проводимым в них операциям. Во избежание путаницы и перекрестной контаминации они должны быть достаточно просторными. Необходимо выделить соответствующие и подходящие площади для хранения образцов и протоколов.

3.5.5.2. Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электрических помех, вибрации, влажности и т.д., могут использоваться отдельные комнаты.

3.5.5.3. В лабораториях, где обращаются со специфическими субстанциями, такими как биологические и радиоактивные образцы, необходимо установить специальные требования.

### 3.5.6. Вспомогательные зоны

3.5.6.1. Комнаты отдыха и столовые должны быть отделены от других зон.

3.5.6.2. Средства для смены одежды, а также для умывания и туалета должны быть легкодоступны и соизмеримы с числом пользователей. Туалеты не должны непосредственно сообщаться с производственными или складскими зонами.

3.5.6.3. Мастерские, по возможности, должны быть отделены от производственных зон. Если запасные части и инструменты хранятся в производственной зоне, то они должны содержаться в предусмотренных для этого комнатах или местах.

3.5.6.4. Помещения, в которых содержатся животные, должны быть хорошо изолированы от других зон, иметь отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы обработки воздуха.

### 3.5.7. Оборудование

3.5.7.1. Производственное оборудование следует проектировать, размещать и обслуживать таким образом, чтобы оно соответствовало своему назначению.

3.5.7.2. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны представлять опасности для качества продукции.

3.5.7.3. Производственное оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы его можно было легко и тщательно очищать. Очистка должна проводиться в соответствии с методиками, подробно изложенными в письменном виде; оборудование следует хранить только в чистом и сухом состоянии.

3.5.7.4. Оборудование (инвентарь), применяемое для мытья и очистки, следует выбирать и использовать так, чтобы оно не стало источником контаминации.

3.5.7.5. Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допустить риска ошибок или контаминации.

3.5.7.6. Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для продукции. Части производственного оборудования, соприкасающиеся с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции и создавать таким образом какую-либо опасность.

3.5.7.7. Для производственных и контрольных операций должны иметься в распоряжении весы и оборудование для измерений с соответствующими диапазоном и точностью.

3.5.7.8. Средства измерений, весы, записывающие и контрольные приборы через определенные промежутки времени следует калибровать и проверять соответствующими методами. Необходимо вести и сохранять протоколы таких испытаний.

3.5.7.9. Стационарные трубопроводы должны быть четко маркированы с указанием их содержимого; при необходимости должно быть обозначено направление потока.

3.5.7.10. Трубопроводы для дистиллированной, деионизированной и при необходимости другой воды должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с письменными методиками, в которых подробно изложены установленные пределы микробной контаминации, а также необходимые меры.

3.5.7.11. Неисправное оборудование, по возможности, должно быть удалено из производственных зон и зон контроля качества или по крайней мере ясно промаркировано как таковое.

## 3.6 ДОКУМЕНТАЦИЯ

### 3.6.1. Принцип

3.6.1.1. Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы обеспечения качества. Ясно написанная документация предотвращает ошибки, возникающие вследствие устного общения, и позволяет проследить историю серии. Спецификации, производственные рецептуры и инструкции, методики и протоколы не должны содержать ошибок и должны быть в наличии в письменном виде. Первостепенную важность имеет четкость документов.

### 3.6.2. Общие требования

3.6.2.1. Спецификации подробно описывают требования, которым должны соответствовать используемые или получаемые во время производства продукция или материалы. Они служат основой для оценки качества.

3.6.2.2. Производственные рецептуры, технологические инструкции и инструкции по упаковке содержат сведения о всем используемом исходном сырье и устанавливают все технологические процессы и операции по упаковке.

3.6.2.3. Методики (стандартные операционные процедуры) дают указания для выполнения определенных операций, например: очистки, переодевания, контроля окружающей среды, отбора проб, испытаний, эксплуатации оборудования.

3.6.2.4. Протоколы документально подтверждают историю каждой серии продукции, включая ее распространение, а также все другие относящиеся к делу обстоятельства, касающиеся качества готовой продукции.

3.6.2.5. Документы должны быть тщательно разработаны, подготовлены, пересмотрены и распространены. Они должны строго соответствовать определенным частям досье производственной лицензии и регистрационного досье.

3.6.2.6. Документы должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими и уполномоченными на это лицами.

3.6.2.7. Содержание документов должно быть однозначным; их название, тип и назначение должны быть ясно изложены. Расположение документов должно быть упорядоченным, чтобы легко можно было провести их контроль. Копии документов должны быть ясными и разборчивыми. Копирование рабочих документов с оригинала не должно приводить ни к каким ошибкам, вносимым в процессе копирования.

3.6.2.8. Документы следует регулярно пересматривать и поддерживать в соответствии с современными требованиями. Если документ был пересмотрен, то должны быть проведены мероприятия, предотвращающие ошибочное применение утративших силу документов.

3.6.2.9. Документация не должна быть рукописной; однако если в документы (например, бланки) предусмотрено внесение данных, то это может быть сделано рукописным способом ясно и четко так, чтобы записи нельзя было стереть. Для таких записей должно быть достаточно места.

3.6.2.10. Любое изменение, вносимое в документ, должно быть подтверждено подписью и датировано; изменение должно позволять прочтение первоначальной информации. При необходимости должна быть запротоколирована причина изменения.

3.6.2.11. Протоколы следует составлять и комплектовать во время каждого предпринимаемого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных средств. Они должны храниться по крайней мере один год после истечения срока годности готовой продукции.

3.6.2.12. Данные могут быть записаны с помощью электронной системы обработки данных, фотографических или других надежных средств. При этом требуется иметь подробные методики в отношении используемой системы, а точность записей проверять. Если документация ведется с помощью электронной системы обработки данных, то только уполномоченные на это лица могут вводить данные в компьютер или изменять их; изменение и удаление информации следует протоколировать; доступ к информации должен быть защищен паролями или другими средствами. Результаты введения критических данных должны находиться под независимым контролем. Протоколы серии, хранящиеся в электронной памяти, должны быть защищены путем создания копии на магнитном носителе, микрофильмирования, распечатки на бумаге или другим способом. Очень важно, чтобы во время хранения информация была легкодоступна.

### **3.6.3. Необходимая документация**

#### **3.6.3.1. Спецификации**

Необходимо иметь в наличии соответствующим образом санкционированные и датированные спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию, а при необходимости - спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию.

#### **3.6.3.2. Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы**

Спецификации на исходное сырье и первичные или печатные упаковочные материалы должны содержать, если это применимо:

описание сырья или материалов, включающее:

- присвоенное наименование и ссылку на внутренний код;
- ссылку на монографию фармакопеи при ее наличии;
- названия утвержденных поставщиков и, если это возможно, производителя продукции;
- образец печатных материалов;

указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;

требования к качественному и количественному определению с указанием допустимых пределов;

условия хранения и меры предосторожности;

максимальный период хранения до повторного контроля.

3.6.3.3. Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию

Должны быть в наличии спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию, если ее закупают либо сбывают, или если данные о промежуточной продукции используют для оценки готовой продукции. Эти спецификации соответственно должны быть подобны либо спецификациям на исходное сырье, либо на готовую продукцию.

3.6.3.4. Спецификации на готовую продукцию

Спецификации на готовую продукцию должны включать:

присвоенное наименование продукции и ссылку на код, где это применимо;

состав или ссылку на него;

описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке и маркировке;

указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;

требования к качественному и количественному определению с указанием допустимых пределов;

условия хранения и любые особые меры предосторожности при обращении, когда это необходимо;

срок годности.

3.6.3.5. Производственная рецептура и технологические инструкции

На каждый производимый препарат и каждый объем серии необходимо иметь производственную рецептуру и технологические инструкции, которые должны быть официально утверждены. Допускается объединять производственную рецептуру и технологические инструкции в один документ (технологический регламент).

3.6.3.6. Производственная рецептура должна включать:

наименование продукции со ссылкой на код продукции в соответствии с ее спецификацией;

описание лекарственной формы, силы действия препарата (активности, концентрации или массы лекарственного вещества) и объема серии;

перечень всего используемого исходного сырья с указанием количества каждого, обозначенного используемым присвоенным ему наименованием, и ссылку, уникальную для этого сырья: также должно быть приведено любое вещество, которое может исчезнуть в ходе технологического процесса:

данные об ожидаемом выходе готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующей промежуточной продукции, где это возможно.

#### 3.6.3.7. Технологические инструкции должны включать:

данные о месте ведения процесса и основном применяемом оборудовании;

методы или ссылки на методы, используемые для подготовки наиболее необходимого оборудования (например: очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);

технологические инструкции, подробно описывающие каждое действие (например: проверку сырья, предварительную обработку, порядок загрузки сырья, время смешивания, температурные режимы);

инструкции по любому контролю в процессе производства с указанием предельных значений;

при необходимости, требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;

все подлежащие соблюдению особые меры предосторожности.

#### 3.6.3.8. Инструкции по упаковке

Для каждого препарата, размера и типа упаковки должны иметься официально утвержденные инструкции по упаковке. Как правило, они должны включать следующие сведения или содержать ссылки на них:

наименование препарата;

описание его лекарственной формы и силы действия (активности, концентрации или массы лекарственного вещества), где это необходимо;

количество препарата в окончательной упаковке, выраженное в штуках, массе или объеме;

полный перечень всех упаковочных материалов, требуемых для серии стандартного размера, включая количества, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;

при необходимости, образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, на которых показано, куда ставить номер серии и срок годности продукции;

подлежащие соблюдению особые меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны и оборудования для того, чтобы удостовериться в очистке линии перед началом работы;

описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;

подробное описание контроля в процессе производства с инструкциями по отбору проб и допустимыми предельными значениями.

### 3.6.3.9. Протоколы производства серий

На каждую изготовленную серию следует сохранять протокол производства серии. Он должен быть основан на соответствующих частях утвержденных документов: производственной рецептуры и технологических инструкций. Способ подготовки этих протоколов должен быть таким, чтобы можно было избежать ошибок при копировании. Протокол должен содержать номер изготовленной серии.

Перед началом любого технологического процесса должно быть проверено и запротоколировано, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемого процесса, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации.

В ходе технологического процесса во время каждого предпринимаемого действия информация о нем должна быть запротоколирована; по завершении операций протокол должен быть согласован, датирован и подписан лицом, ответственным за технологический процесс и содержать следующую информацию:

- наименование продукции;
- даты и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий (операций);
- фамилию лица, ответственного за каждую стадию технологического процесса;
- фамилию оператора различных важных этапов технологического процесса и при необходимости лица, проверившего каждую из этих операций (например, взвешивание);
- номер серии и/или номер аналитического контроля, а также фактически отпущенное количество каждого исходного сырья (включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);
- сведения о любой относящейся к делу технологической операции или происшествии, а также о важнейшем использованном оборудовании;
- протокол контролей в процессе производства и фамилию лица (лиц), выполнившего(их) их, а также полученные результаты;
- выход продукции на различных стадиях производства;
- подробные сведения об особых проблемах; подписанное разрешение на любое отклонение от производственной рецептуры и технологических инструкций.

### 3.6.3.10. Протоколы упаковки серий

На каждую изготовленную серию или часть серии следует сохранять протокол упаковки серии. Он должен основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке, а способ подготовки этих протоколов должен быть таким, чтобы можно было избежать ошибок при копировании. Протокол должен содержать номер серии и количество нерасфасованной



продукции, которое должно быть упаковано, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции, которое будет получено.

Перед началом любой операции по упаковке должно быть проверено и запротоколировано, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемых операций по упаковке, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации.

Во время каждого предпринимаемого действия информация о нем должна быть запротоколирована; по завершении операций протокол должен быть согласован, датирован и подписан лицом, ответственным за операции по упаковке, и содержать следующую информацию:

- наименование продукции;
- дату (даты) и время операций по упаковке;
- фамилию ответственного лица, осуществляющего операцию по упаковке;
- фамилии операторов различных важных этапов;
- протоколы проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты производственного контроля;
- подробные сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;
- при возможности, образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы, демонстрирующие нумерацию серии, нанесение срока годности и любых дополнительных печатных надписей;
- подробные сведения об особых проблемах или необычных происшествиях; подписанное разрешение на любое отклонение от производственной рецептуры и инструкций по упаковке;
- количества и ссылку на номер или наименование всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество полученной продукции для того, чтобы составить соответствующий баланс.

### 3.6.3.11. Методики и протоколы

#### *Получение*

На получение каждой поставки каждого исходного сырья, а также первичного и печатного упаковочного материала должны быть письменные методики и протоколы.

Протоколы получения должны включать:

- наименование вещества или материала на накладной и на таре;
- внутризаводское наименование и/или код вещества или материала (если оно отличается с наименованием вышеуказанного подпункта);
- дату получения;
- наименование поставщика и, если это возможно, производителя;
- номер серии производителя или справочный номер;
- общее количество и число полученных единиц упаковок;
- номер серии, присвоенный после получения;

любые примечания, относящиеся к делу (например, по состоянию тары).

3.6.3.12. Следует иметь письменные методики по внутризаводской маркировке, карантину и хранении исходного сырья, упаковочных материалов и, если необходимо, других материалов.

### 3.6.3.13. Отбор проб

Следует иметь письменные методики для отбора проб, содержащие сведения о лице(ах) уполномоченных брать пробы, об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любых подлежащих соблюдению мер предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества (см. пункт 3.8.5.3).

### 3.6.3.14. Проведение испытаний

Следует иметь письменные методики для испытания сырья, материалов и продукции на различных стадиях производства, описывающие методы и используемое оборудование. Проведенные испытания должны быть заprotoколированы (см. пункт 3.8.6.3).

### 3.6.3.15. Прочее

Должны быть в наличии письменные методики, устанавливающие порядок разрешения и отклонения сырья, материалов и продукции, в частности, выдачи Уполномоченным(и) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции для продажи в соответствии с требованиями, изложенными в пункте 3.4.4.

Следует вести и сохранять протоколы распределения (дистрибуции) каждой серии продукции в: целях облегчения отзыва этой серии, если возникнет необходимость.

Необходимо иметь письменные методики и относящиеся к ним протоколы предпринятых действий или сделанных заключений по:

- валидации;
- монтажу и калибровке оборудования;
- техническому обслуживанию, очистке и санитарной обработке;
- вопросам персонала, включая обучение, переобучение и гигиенические требования;
- контролю окружающей среды;
- борьбе с паразитами, вредными насекомыми и животными;
- рекламациям;
- отзывам;
- возвратам.

Для особо важных единиц производственного и контрольного оборудования должны быть в наличии ясные методики по эксплуатации.

Для наиболее важного или критического оборудования следует вести журналы, протоколируя в них при необходимости все работы по валидации, калибровке, техническому обслуживанию, очистке и ремонту с указанием даты и лиц, выполнивших эти работы.

В журналах также следует регистрировать в хронологическом порядке использование наиболее важного или критического оборудования и зоны, где обрабатывалась продукция.

### 3.7. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

#### 3.7.1. Принцип

3.7.1.1. Операции технологического процесса должны осуществляться по четко установленным методикам. Они должны подчиняться принципам надлежащей производственной практики в целях получения продукции требуемого качества и быть в соответствии с лицензией на производство и регистрационным досье, которые к ним относятся.

#### 3.7.2. Общие требования

3.7.2.1. Технологический процесс должны осуществлять и контролировать компетентные лица.

3.7.2.2. Любые действия, проводимые с веществами, материалами и продукцией, такие, как получение и карантин, отбор проб, хранение, маркировка, приготовление и распределение, обработка, упаковка и дистрибуция, должны осуществляться в соответствии с письменными методиками или инструкциями и при необходимости протоколироваться.

3.7.2.3. Все поступающие вещества и материалы должны быть проверены, чтобы гарантировать, что поставка соответствует заказу. Тара при необходимости должна быть очищена и маркирована с указанием требуемой информации.

3.7.2.4. Повреждения тары и любые другие причины, которые могли бы неблагоприятно повлиять на качество вещества и материала, должны быть исследованы, запотоколированы, а информация о них доложена в отдел контроля качества.

3.7.2.5. Поступающие материалы и готовая продукция немедленно после получения или обработки вплоть до выдачи разрешения на использование или распределение (дистрибуцию) должны содержаться в карантине посредством раздельного хранения или соответствующих административных мероприятий.

3.7.2.6. Если закупается промежуточная и нерасфасованная продукция, то с ней при получении следует обращаться как с исходным сырьем.

3.7.2.7. Все вещества, материалы и продукция должны храниться в соответствующих условиях, созданных производителем, и в определенном порядке для обеспечения разделения по сериям и оборачиваемости складского запаса.

3.7.2.8. Необходимо проводить проверки выходов и сопоставление количеств, чтобы гарантировать, что нет отклонений, превышающих допустимые пределы.

3.7.2.9. Работы с различной продукцией не должны осуществляться одновременно или последовательно в одном и том же помещении за

исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.

3.7.2.10. На каждой стадии обработки продукция, вещества и материалы должны быть защищены от микробной и другой контаминации.

3.7.2.11. При работе с сухими веществами и продукцией должны быть предприняты особые меры предосторожности в целях предотвращения образования и распространения пыли. Это особенно важно при обращении с сильнодействующими или sensibilizing веществами.

3.7.2.12. В течение всего времени обработки все используемые материалы, тара для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и при необходимости комнаты должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием обрабатываемой продукции или вещества, а также их активности (если это необходимо) и номера серии. Там, где это приемлемо, такая маркировка должна также указывать стадию технологического процесса.

3.7.2.13. Этикетки, прикрепленные к таре, оборудованию или помещениям, должны быть ясными, однозначными, а их форма должна соответствовать принятой на фирме. Часто полезно в дополнение к информации на этикетках для указания статуса (например: в карантине, принято, отбраковано, чистое и др.) использовать цвета.

3.7.2.14. Должны быть проведены проверки, гарантирующие надлежащее соединение трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортирования продукции из одной зоны в другую.

3.7.2.15. Насколько это возможно, следует избегать любого отклонения от инструкций или методик. Если произошло отклонение от них, то оно должно быть письменно санкционировано компетентным лицом с привлечением при необходимости отдела контроля качества.

3.7.2.16. Доступ в производственные помещения должен быть разрешен только уполномоченному на это персоналу.

3.7.2.17. Как правило, следует избегать изготовления продукции немедицинского назначения в зонах и с помощью оборудования, предназначенных для производства лекарственных средств.

### **3.7.3. Предотвращение перекрестной контаминации при ведении технологического процесса**

3.7.3.1. Должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим сырьем или продукцией. Этот риск случайной перекрестной контаминации возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей или организмов, в результате обработки веществ и продукции, вследствие наличия остатков в оборудовании, а также при ношении технологической одежды. Степень риска меняется в зависимости от типа загрязняющего вещества и загрязненной продукции. К наиболее опасным загрязняющим веществам относятся сильно sensibilizing вещества, биологические препараты, содержащие живые микроорганизмы, определенные гормоны, нистатины и

другие сильнодействующие вещества. Наиболее опасной является контаминация препаратов, предназначенных для инъекций, а также препаратов, принимаемых в больших дозах и/или длительное время.

3.7.3.2. Перекрестная контаминация должна быть предотвращена с помощью соответствующих технических или организационных мероприятий, например:

изготовление в отдельных зонах (требуется для такой продукции, как пенициллины, живые вакцины, препараты, содержащие живые бактерии, и для некоторых других биологических препаратов) или производство по принципу кампаний (с разделением во времени) с последующей соответствующей очисткой;

обеспечение подходящими воздушными шлюзами и вытяжными устройствами;

сведение к минимуму риска контаминации, возникающего вследствие рециркуляции или повторного поступления необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

хранение защитной одежды внутри зон, где обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;

применение методик очистки и деконтаминации с известной эффективностью, так как неэффективно очищенное оборудование обычно является источником перекрестной контаминации;

использование при изготовлении «закрытых систем»;

испытание на наличие остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования,

3.7.3.3. Мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность следует периодически проверять в соответствии с установленными методиками.

#### 3.7.4. Валидация

3.7.4.1. Исследования по валидации должны способствовать надлежащей производственной практике; их следует проводить в соответствии с установленными методиками. Результаты и заключения должны быть запротоколированы.

3.7.4.2. Если вводят новую производственную рецептуру или способ изготовления, то должны быть предприняты действия, демонстрирующие их пригодность для рутинного (серийного) производства. Должно быть доказано, что установленный процесс при использовании специфицированных веществ и оборудования позволяет постоянно получать продукцию требуемого качества.

3.7.4.3. Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или веществ и материалов, которое может повлиять на качество продукции и/или воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию.

3.7.4.4. Процессы и процедуры следует подвергать периодической критической ревализации, чтобы гарантировать, что они остались способны приводить к ожидаемым результатам.

### **3.7.5. Исходное сырье**

3.7.5.1. Закупка исходного сырья является важной операцией, в которую должен быть вовлечен персонал, располагающий подробными и полными сведениями о поставщиках.

3.7.5.2. Исходное сырье следует закупать только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и, если это возможно, непосредственно у производителя. Рекомендуются, чтобы спецификации, установленные производителем готовых лекарственных средств на исходное сырье, были обсуждены с поставщиками. Полезно, чтобы все аспекты изготовления и контроля исходного сырья в отношении требований к обращению, маркировке, упаковке, а также рекламаций и методик отклонения были обсуждены между производителем и поставщиком.

3.7.5.3. В каждой поставке тару следует контролировать на целостность упаковки и пломб, а также на соответствие между сведениями, указанными в накладной и на этикетках поставщика.

3.7.5.4. Если одна поставка сырья состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытания и выдачи разрешения на использование.

3.7.5.5. Находящееся в складской зоне исходное сырье должно быть соответствующим образом маркировано (см. пункт 3.7.2.13.).

Этикетки должны содержать по крайней мере следующую информацию:

- присвоенное наименование продукции и при необходимости ссылку на внутризаводской код;
- номер серии, присвоенный при получении;
- при необходимости статус содержимого (например: в карантине, на испытании, разрешено, отбраковано);
- при необходимости срок годности или дату, после которой требуется повторный контроль.

Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то вышеуказанная информация не обязательно должна содержаться на этикетке в разборчивой форме.

3.7.5.6. С помощью соответствующих методик и мероприятий должна быть гарантирована идентичность содержимого каждого контейнера с исходным сырьем. Контейнеры с нерасфасованной продукцией, из которых были отобраны пробы, должны быть идентифицированы (см. пункт 3.8.5.3.).

3.7.5.7. Следует использовать только то исходное сырье, которое разрешено отделом контроля качества и срок годности которого еще не истек.

3.7.5.8. Исходное сырье должны выдавать только назначенные лица в соответствии с письменной методикой, чтобы гарантировать, что нужное

сырье точно отвешено или отмерено в чистую и надлежащим образом маркированную тару.

3.7.5.9. Необходимо осуществлять независимую проверку каждого выданного вещества, а также его массы или объема; эта проверка должна быть запротоколирована.

3.7.5.10. Сырье, выданное для каждой серии, должно храниться рядом и быть отчетливо маркировано как таковое.

### **3.7.6. Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция**

3.7.6.1. Перед началом любой технологической операции должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование являются чистыми и свободными от любого исходного сырья, продукции, остатков продукции или документации, не требующихся для запланированной операции.

3.7.6.2. Промежуточная и нерасфасованная продукция должна храниться в соответствующих условиях.

3.7.6.3.. Критические процессы должны пройти валидацию (см. пункты 3.7.4.1.-3.7.4.4).

3.7.5.4. Должен быть проведен и запротоколирован весь необходимый контроль в процессе производства и контроль окружающей среды.

3.7.5.5. Любое значительное отклонение от ожидаемого выхода должно быть запротоколировано и исследовано.

### **3.7.7. Упаковочные материалы**

3.7.7.1. Закупке и контролю первичного и печатного упаковочного материала, а также обращению с ним следует уделять такое же внимание, как и исходному сырью.

3.7.7.2.. Особое внимание следует уделять печатным материалам. Они должны храниться в достаточно безопасных условиях, исключая доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы следует хранить и транспортировать отдельно в закрытой таре для предотвращения путаницы. Упаковочные материалы должны выдаваться для использования только уполномоченным на это персоналом в соответствии с утвержденной и документированной методикой.

3.7.7.3. Каждой поставке или серии печатного или первичного упаковочного материала должен быть присвоен специальный номер или идентификационный знак.

3.7.7.4. Просроченный или вышедший из употребления первичный или печатный упаковочный материал необходимо уничтожить, а факт уничтожения запротоколировать.

### **3.7.8. Операции по упаковке**

3.7.8.1. При составлении программы для операций по упаковке особое внимание должно быть уделено сведению к минимуму риска перекрестной

правильности функционирования контрольных устройств на линии.

3.7.8.12. Образцы, взятые с упаковочной линии, не следует возвращать обратно.

3.7.8.13. Если при упаковке продукции произошли непредвиденные события, то такая продукция может быть снова возвращена в процесс после проведения специальной инспекции, исследования и по разрешению уполномоченного на это персонала. Следует сохранить подробный протокол этой операции.

3.7.8.14. Любое существенное или необычное расхождение, установленное во время составления баланса, между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и числом; произведенных единиц готовой продукции, должно быть исследовано и удовлетворительно объяснено: перед выпуском.

3.7.8.15. После завершения операции по упаковке весь неиспользованный упаковочный материал с нанесенным номером серии должен быть уничтожен, а факт уничтожения запротоколирован. Возвращение на склад материалов, на которых не проставлен код (номер серии), должно проводиться в соответствии с документированной методикой.

### **3.7.9. Готовая продукция**

3.7.9.1. Готовую продукцию до выдачи окончательного разрешения на ее выпуск следует содержать в карантине в условиях, установленных производителем.

3.7.9.2. Оценка готовой продукции и документации, необходимая перед выдачей разрешения на выпуск описана в подразделе 3.8 «Контроль качества».

3.7.9.3. После выдачи разрешения на выпуск готовую продукцию следует хранить как пригодный для использования запас в условиях, установленных производителем.

### **3.7.10. Отбракованные, регенерированные и возвращенные материалы**

3.7.10.1. Отбракованные вещества, материалы и продукция должны быть ясно маркированы как таковые, и храниться отдельно в зонах с ограниченным доступом. Их следует либо возвращать поставщикам, либо по возможности перерабатывать, либо уничтожать. Любое из предпринятых действий должно быть разрешено и запротоколировано уполномоченным на это персоналом.

3.7.10.2. Переработка отбракованной продукции может проводиться в исключительных случаях. Это разрешается только, если качество готовой продукции не ухудшается, если соблюдаются спецификации и если переработка осуществляется в соответствии с установленной и санкционированной методикой после оценки существующего риска. Протокол переработки следует сохранять.



контаминации, путаницы или подмены. Различную продукцию не следует упаковывать в непосредственной близости друг от друга за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.

3.7.8.2. Перед началом операций по упаковке должны быть приняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и свободными от любых использовавшихся ранее препаратов, материалов или документов, если они не требуются для запланированной операции. Очистку линии следует осуществлять согласно соответствующему контрольному перечню.

3.7.8.3. Наименование и номер серии обрабатываемой продукции должны быть наглядно показаны на каждом упаковочном месте или линии.

3.7.8.4. Все используемые упаковочные материалы и продукция должны быть проверены при поставке в отделение упаковки в отношении количества, идентичности и соответствия инструкциям по упаковке.

3.7.8.5. Упаковки, подготовленные для фасовки, должны быть чистыми. Следует уделить внимание предотвращению и устранению любой контаминации, такой как осколки стекла и кусочки металла.

3.7.8.6. Как правило, этикетирование должно осуществляться как можно более быстро после фасовки и укупорки. Если это не происходит, необходимо применять соответствующие методики, гарантирующие, что не произойдет путаницы или ошибочного этикетирования.

3.7.8.7. Правильность выполнения любой операции штампования (например, номеров серий, даты истечения срока годности), осуществляемой либо как отдельная технологическая операция, либо выполняемой в процессе упаковки, должна быть проверена и запротоколирована. Следует уделять внимание штампованию вручную, которое необходимо регулярно перепроверять.

3.7.8.8. Особую осторожность следует соблюдать при использовании разрезанных этикеток, а также когда штампование осуществляется вне упаковочной линии. Обычно этикетки в рулоне предпочтительнее разрезанных этикеток в плане предотвращения путаницы.

3.7.8.9. Должны проводиться проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно.

3.7.8.10. Информация на упаковочных материалах, которая наносится путем печатания или тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к действию света и стиранию.

3.7.8.11. Контроль продукции на линии во время упаковки должен включать по крайней мере проверку следующего:

- общего внешнего вида упаковок;
- комплектности упаковок;
- использованы ли соответствующие виды продукции и упаковочных материалов;
- правильности любого штампования;

3.7.10.3. Регенерация всей серии или части предыдущих серий требуемого качества путем включения в серию такой же продукции на определенной стадии производства должна быть заранее санкционирована. Такую регенерацию следует осуществлять в соответствии с установленной методикой после оценки возникающего риска, включая любое возможное влияние на срок годности. Деятельность по регенерации следует протоколировать.

3.7.10.4. Необходимость дополнительных испытаний любой готовой продукции, которая была) переработана или в которую была включена регенерированная продукция, должна быть определена отделом контроля качества.

3.7.10.5. Продукция, возвращенная из продажи и вышедшая из-под контроля производителя, должна быть уничтожена за исключением случаев, когда нет сомнений, что ее качество является удовлетворительным; вопрос о ее возвращении в продажу, перемаркировке или включении в последующую серию может быть рассмотрен только после критической оценки отделом контроля качества, проведенной в соответствии с письменной методикой. При такой оценке должны быть приняты во внимание тип (природа) продукции, особые требования к условиям хранения, ее состояние и история, а также время, прошедшее с момента выпуска. При возникновении любого сомнения в отношении качества продукции не может рассматриваться вопрос о ее повторном выпуске или использовании, хотя возможно проведение основательной химической переработки для регенерации активного ингредиента. Любое предпринятое действие следует соответствующим образом протоколировать.

## 3.8. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

### 3.8.1. Принцип

3.8.1.1. Контроль качества имеет отношение к отбору проб, спецификациям и проведению испытаний, он также связан с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешений, которые гарантируют, что проведены необходимые относящиеся к делу испытания, и что исходное сырье и материалы не были разрешены для использования, а продукция не была разрешена для продажи или поставки прежде, чем их качество не было признано удовлетворительным. Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. Основопологающим принципом для удовлетворительной работы отдела контроля качества считается его независимость от производственного отдела (см. также подраздел 3.1).

### 3.8.2. Общие требования

3.8.2.1. Каждый владелец лицензии на производство должен иметь отдел контроля качества. Этот отдел должен быть независимым от других отделов

и находиться под руководством лица, имеющего соответствующую квалификацию и опыт, в распоряжении которого находится одна или несколько контрольных лабораторий. Должны иметься в наличии достаточные ресурсы, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

3.8.2.2. Основные обязанности руководителя отдела контроля качества обобщены в подразделе 3.4. Отдел контроля качества в целом может иметь также и другие обязанности, такие как разработка, валидация и выполнение всех процедур по контролю качества, хранение контрольных образцов веществ и препаратов, обеспечение правильной маркировки упаковок с веществами и препаратами, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании рекламаций в отношении качества продукции и т.д. Все эти операции следует осуществлять в соответствии с письменными методиками и при необходимости протоколировать.

3.8.2.3. Оценка готовой продукции должна охватывать все относящиеся к делу факторы, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию по упаковке), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной готовой упаковки.

3.8.2.4. Персонал отдела контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и исследований.

### **3.8.3. Надлежащая лабораторная практика контроля качества**

3.8.3.1. Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны отвечать общим и специфическим требованиям к зонам контроля качества, приведенным в подразделе 3.5.

3.8.3.2. Персонал, помещения и оборудование в лабораториях должны соответствовать задачам, обусловленным характером и масштабами производственных операций. Использование сторонних лабораторий в соответствии с принципами, может допускаться по особым причинам, но это должно быть отражено в протоколах контроля качества.

### **3.8.4. Документация**

3.8.4.1. Лабораторная документация должна соответствовать принципам, изложенным в подразделе 3.6. Основная часть этой документации имеет отношение к контролю качества, и в распоряжении отдела контроля качества должна находиться документация следующих категорий:

- спецификации;
- методики отбора проб;
- методики проведения испытаний и протоколы (включая аналитические рабочие листки и/или лабораторные журналы);
- аналитические отчеты и/или сертификаты;
- данные по контролю окружающей среды, если они требуются;
- при необходимости протоколы валидации методов испытания;
- методики и протоколы калибровки приборов и технического

обслуживания оборудования.

3.8.4.2. Любая документация по контролю качества, относящаяся к протоколу серии, должна сохраняться один год после истечения срока годности серии и по крайней мере пять лет после сертификации Уполномоченным лицом в установленном порядке, указанном в подпункте 3.4.4.

3.8.4.3. Для некоторых видов данных (например, результатов аналитических испытаний, выходов, Результатов контроля окружающей среды и др.) рекомендуется составлять протоколы способом, Позволяющим оценить тенденцию.

3.8.4.4. В дополнение к информации, являющейся частью протокола серии, должны сохраняться и быть легко доступны другие первичные данные, зафиксированные в таких документах, как лабораторные журналы и/или протоколы.

### 3.8.5. Отбор проб

3.8.5.1. Взятие пробы должно осуществляться в соответствии с утвержденными письменными методиками, которые определяют:

- способ отбора пробы;
- используемое оборудование;
- количество пробы, которое должно быть отобрано;
- инструкции по любому требуемому разделению пробы;
- тип и состояние тары, используемой для пробы;
- идентификацию тары с отобранными пробами;
- любые подлежащие соблюдению особые меры предосторожности особенно при отборе проб стерильных или вредных веществ;
- условия хранения;
- инструкции по чистке и хранению оборудования для отбора проб.

3.8.5.2. Переданные для испытаний контрольные образцы должны быть репрезентативны для серии исходного сырья, материала или препарата, из которой они отобраны. Могут быть также отобраны другие пробы для контроля наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания).

3.8.5.3 Тара для проб должна быть снабжена этикеткой с указанием содержимого, номера серии, для отбора пробы и контейнеров, из которых были отобраны пробы.

3.8.5.4. Контрольные образцы каждой серии готовой продукции следует сохранять один год по истечения срока годности. Готовая продукция должна обычно находиться в своих окончательных упаковок и храниться в рекомендуемых условиях. Образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов и во; следует хранить по крайней мере два года после выпуска продукции, если это позволяет их стабильное. При необходимости образцы исходного сырья следует сохранять столько же, сколько и соответствуют готовую продукцию. Контрольные образцы сырья, материалов и продукции

должны быть в достаточном количестве, которое позволяет осуществить по крайней мере полный повторный контроль.

### 3.8.6. Проведение испытаний

3.8.6.1. Аналитические методы должны пройти валидацию. Все операции по проведению испытания описанных в соответствующей документации регистрационного досье, следует проводить в соответствии с утвержденными методами.

3.8.6.2. Полученные результаты следует протоколировать и проверять, чтобы убедиться в их соответствии друг другу. Все вычисления необходимо тщательно проверять.

3.8.6.3. Выполненные испытания следует протоколировать; протоколы должны содержать по крайней мере следующие данные:

наименование вещества (материала) или препарата и при необходимости лекарственной формы;

номер серии и при необходимости название производителя и/или поставщика;

ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;

результаты испытания, включая наблюдения и вычисления, и ссылку на все сертификаты анализ!

даты проведения испытаний;

фамилии лиц, выполнивших испытания;

фамилии лиц, проверивших проведение испытаний и вычисления, при необходимости;

ясное заключение о выдаче разрешения или об отклонении (или решение о другом статусе) датированная подпись назначенного ответственного лица.

3.8.6.4. Весь контроль в процессе производства, включая и тот, который выполняется в производственной зоне производственным персоналом, необходимо осуществлять в соответствии с методами, утвержденными отделом контроля качества, а его результаты - протоколировать.

3.8.6.5. Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной посуды титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их следует готовить в соответствии с письменными методиками.

3.8.6.6 Лабораторные реактивы, предназначенные для длительного использования, должны быть маркированы с указанием даты приготовления и подписью лица, приготовившего их. На этикетках должны быть указаны сроки годности нестабильных реактивов и питательных средств, а также особые условия хранения. Кроме того, для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий последний поправочный коэффициент.

3.8.6.7. При необходимости, на емкости следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний

(например, реактивов и стандартных образцов). Необходимо соблюдать инструкции по их использованию и хранению. В определенных случаях после получения или перед использованием реактивов может быть необходимо проведение их испытания на идентичность и/или иного испытания.

3.8.6.8. Перед работой с животными, используемыми для проведения испытаний первичных упаковок, веществ или препаратов, их следует при необходимости содержать в карантине. Животных требуется содержать и контролировать таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для запланированного использования. Животные должны быть идентифицированы; необходимо вести соответствующие протоколы, отражающие историю их использования.

O'ZSTANDART AGENTLIGI  
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT  
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA  
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI  
JORIY ETISH BOSHQARMASI

## БИБЛИОГРАФИЯ

- Закон Республики Узбекистан «Об охране здоровья граждан» (29.08.1996г.)
- Закон Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» (25.04.1997 г.)
- Закон Республики Узбекистан «О наркотических средствах и психотропных веществах» (19.08.1999г.)
- Закон Республики Узбекистан «О лицензировании некоторых видов деятельности» (25.05.2000г.)
- Закон Республики Узбекистан «О защите прав потребителей» (26.04.1996г.)
- Закон Республики Узбекистан «О стандартизации» (29.08.1996г.)
- Закон Республики Узбекистан «О сертификации продукции и услуг» (28.12.1993г.)
- Закон Республики Узбекистан «О рекламе» (25.12.1998г.)
- Закон Республики Узбекистан «О метрологии» (29.08.1996г.)
- Закон Республики Узбекистан «О техническом регулировании» (23.04.2009г.)
- Постановления Президента Республики Узбекистан «О мерах по упорядочению лицензирования фармацевтической и медицинской деятельности» (№ПП-1319 от 07.04.2010г.)
- Постановления Кабинета Министров Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему совершенствованию порядка лицензирования фармацевтической деятельности» (№91 от 13.05.2010г.)

O'ZSTANDART AGENTLIGI  
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT  
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA  
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI  
JORIY ETISH BO'LINMASI

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

**Ключевые слова:** надлежащая производственная практика, область применения, термины и определения, принципы, помещение, оборудование, документация, отбор, протоколы, спецификации, персонал.

Q'ZSTANDART AGENTLIGI  
STANDARTLASHTIRISH, DAVLAT  
NAZORATINI MUVOFIQLASHTIRISH VA  
AXBOROT TEXNOLOGIYALARINI  
JORIY ETISH HOSILQARMAI



## ИНФОРМАЦИОННЫЕ ДАННЫЕ

Начальник Главного управления  
по контролю качества лекарственных средств  
и медицинской техники МЗ РУз



Х.К.Джалилов

Председатель  
Фармакопейного комитета



А.Х.Халимов

Ученый секретарь  
Фармакопейного комитета



Ф.С.Муратова

Ведущий специалист  
Фармакопейного комитета



М.М.Кодиров