



**МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЮСТ РОССИИ)**

Житная ул., д. 14, Москва, 119991
тел. (495) 955-59-99, факс (495) 955-57-79
E-mail: info@minjust.ru

12.02.2014 № 01/10856-ЮЛ

На №ЦС-16771/13 от 13.12.2013

О возврате без рассмотрения
приказа Минпромторга России
от 12.12.2013 № 1997

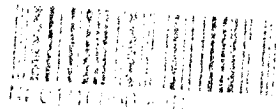
**Министерство
промышленности и торговли
Российской Федерации**

Минюст России



№ 01/10856-ЮЛ
от: 12.02.2014

Минпромторг России



В Министерство юстиции Российской Федерации представлен на государственную регистрацию приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 12.12.2013 № 1997 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств» (далее – Приказ).

Вместе с тем в соответствии с подпунктом «д» пункта 15 Разъяснений о применении Правил подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации, утвержденных приказом Министерства юстиции Российской Федерации от 04.05.2007 № 88 (зарегистрирован Минюстом России 14.05.2007, регистрационный № 9449), акты рекомендательного характера не подлежат представлению на государственную регистрацию.

Учитывая изложенное, Приказ возвращается без рассмотрения.

Приложение: оригинал Приказа на 52 л.

Статс-секретарь –
заместитель Министра

В.Н. Бабченко
(495) 955-58-72

Ю.С. Любимов

Минпромторг России
Вх. № МП-12372
от 13.02.2014 1+52л



МИНИСТЕРСТВО ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ТОРГОВЛИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минпромторг России)

П Р И К А З

«12» декабря 2013 г.

№ 1997

Москва

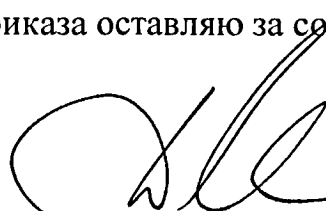
**Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля
качества лекарственных средств**

В соответствии с частью 1 статьи 45 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; № 31, ст. 4161; № 42, ст. 5293; № 49, ст. 6409; 2011, № 50, ст. 7351; 2012, № 26, ст. 3446; № 52 (ч. 1), ст. 7587; 2013, № 27, ст. 3477) и подпунктом 5.2.18³¹ пункта 5 Положения о Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 5 июня 2008 г. № 438 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2008, № 24, ст. 2868, № 42, ст. 4825, № 46, ст. 5337; 2009, № 3, ст. 378, № 6, ст. 738, № 11, ст. 1316, № 25, ст. 3065, № 26, ст. 3197, № 33, ст. 4088; 2010, № 6, ст. 649, № 9, ст. 960, № 24, ст. 3039, № 26, ст. 3350, № 31, ст. 4251, № 35, ст. 4574, № 45, ст. 5854; 2011, № 6, ст. 888, № 14, ст. 1935, № 43, ст. 6079, № 46, ст. 6523, № 47, ст. 6653, 6662; 2012, № 1, ст. 192, № 37, ст. 5001, № 43, ст. 5874, 5886; 2013, № 5, ст. 392, № 16, ст. 1966, № 23, ст. 2909, № 33, ст. 4386) п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить прилагаемые Рекомендации по организации производства и контроля качества лекарственных средств.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа оставляю за собой.

Министр

 Д.В. Мантуров

УТВЕРЖДЕНЫ
приказом Минпромторга России
от «___» _____ 2013 г. № _____

**ОБ УТВЕРЖДЕНИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ОРГАНИЗАЦИИ
ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ОСНОВНОГО ДОСЬЕ
ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЛОЩАДКИ, УПРАВЛЕНИЮ РИСКАМИ
ДЛЯ КАЧЕСТВА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ КАЧЕСТВА,
СЕРТИФИКАЦИИ СЕРИИ (ЧАСТЬ III*)**

**I. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ОСНОВНОГО ДОСЬЕ
ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЛОЩАДКИ**

Введение (1)

1. (1.1) Основное досье производственной площадки – документ, который составляется производителем. Он содержит информацию о политике и деятельности производителя по управлению качеством, о технологическом процессе и (или) контроле качества при проведении операций по производству лекарственных средств, осуществляемых на данной производственной площадке, а также о каких-либо тесно взаимосвязанных работах в примыкающих и соседних зданиях. Если на данной производственной площадке осуществляется только часть производственных операций, то в Основном досье производственной площадки описываются только эти операции, например, анализ, упаковка. Допускается составление основного досье на отдельные производственные подразделения.

2. (1.2) При подаче Основного досье производственной площадки в уполномоченный орган в нем указываются четкие сведения о мероприятиях производителя по соблюдению Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, утвержденных приказом Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14 июня 2013 г. № 916 (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 10 сентября 2013 г., регистрационный № 29938), которые могут быть полезными и для

* Здесь и далее по тексту Рекомендаций в скобках приводится нумерация структурных единиц текста, соответствующая правилам GMP ЕС.

получения уполномоченным органом общего представления о производственной площадке, и для планирования и проведения проверок на соответствие требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (далее – Правила).

3. (1.3) Рекомендуются, чтобы Основное досье производственной площадки содержало достаточный объем информации, но при этом желательно, чтобы, его объем, насколько это возможно, не превышал 25-30 страниц, не включая приложения. Схематическая форма изложения является более предпочтительной, чем описательная. Основное досье производственной площадки (в том числе приложения) должно быть хорошо читаемым при печати на листах формата А4.

4. (1.4) Основное досье производственной площадки является частью документации, относящейся к системе управления качеством производителя; его следует регулярно обновлять. В Основном досье производственной площадки рекомендуется указывать номер версии, дату вступления в силу, а также дату, когда досье должен быть актуализировано. Основное досье регулярно пересматривается с целью обеспечения его актуальности и отражения текущей деятельности производителя. Каждое приложение может иметь свою дату вступления в силу, что позволит осуществлять его пересмотр независимо от других приложений.

Цель (2)

5. Цель настоящей главы – дать рекомендации производителям по составлению Основного досье производственной площадки.

Область применения (3)

6. Положения настоящей главы применяются при подготовке и ведении Основного досье производственной площадки. Производитель составляет Основное досье производственной площадки в случаях, предусмотренных нормативными правовыми актами Российской Федерации.

7. Положения настоящей главы рекомендуются применять независимо от того, какие виды производственной деятельности осуществляются на производственной площадке, в том числе собственно производство, упаковка и маркировка, проведение испытаний, перемаркировка и переупаковка всех видов лекарственных препаратов. Основные положения настоящей главы могут использоваться при подготовке Основного досье производственной площадки или другого соответствующего документа производителями лекарственных препаратов из донорской крови или тканей, а также производителями фармацевтических субстанций.

Содержание Основного досье производственной площадки (4)

8. При определении формата Основного досье производственной площадки рекомендуется указывать в нем следующие сведения:

8.1. (1) Общая информация о производителе:

8.1.1. (1.1) Контактная информация о производителе:

наименование и юридический адрес производителя;

названия и почтовые адреса производственной площадки, зданий и производственных подразделений, расположенных на этой площадке;

контактная информация о производителе, в том числе круглосуточно работающий номер телефона, по которому можно связаться в случае брака продукции или отзывов продукции;

идентификационный номер производственной площадки, например, данные системы определения географического месторасположения;

8.1.2. (1.2) Информация о лицензированной производственной деятельности на предприятии:

копия действующей лицензии на производство лекарственных средств, выданной уполномоченным органом (приводится как приложение № 1 к Основному досье производственной площадки);

краткое описание деятельности по производству, импорту, экспорту, оптовой торговле, разрешенной соответствующими уполномоченными органами, в том числе уполномоченными органами иностранного государства, с указанием разрешенных лекарственных форм и (или) видов деятельности, если это не охватывается лицензией на производство;

виды продукции, которая производится на производственной площадке (перечень приводится в приложении № 2 к Основному досье производственной площадки), если это не указано в приложении № 1 к Основному досье производственной площадки;

перечень проверок производственной площадки на ее соответствие требованиям Правил за последние 5 лет с указанием дат и названий уполномоченных органов, которые проводили проверки. При наличии копия действующего заключения о соответствии производителя требованиям Правил (приводится в приложении № 3 к Основному досье производственной площадки);

8.1.3. (1.3) Какая-либо другая производственная деятельность, осуществляемая на производственной площадке:

описание производственной деятельности, которая не связана с производством лекарственных средств или фармацевтической деятельностью, если таковая осуществляется на производственной площадке;

8.2. (2) Система управления качеством производителя:

8.2.1. (2.1) Система управления качеством производителя:

краткое описание системы управления качеством производителя и ссылки на документы, содержание требования к производству и качеству продукции;

ответственность за функционирование системы управления качеством, включая ответственность руководства;

информация о деятельности, в отношении которой производитель аккредитован и сертифицирован, включая даты и содержание документов по аккредитации (сертификации), названия органов по аккредитации (сертификации);

8.2.2. (2.2) Процедуры выдачи разрешения на выпуск готовой продукции:

детальное описание квалификационных требований (образование и опыт работы) к уполномоченному(ым) лицу(ам), ответственному(ым) за оценку соответствия серии установленным требованиям для выдачи разрешения на выпуск;

общее описание оценки соответствия серии установленным требованиям и процедуры выдачи разрешения на выпуск;

функции уполномоченного лица в процедуре карантина и выдаче разрешения на выпуск готовой продукции, а также в оценке соответствия требованиям регистрационного досье;

документ, определяющий порядок взаимодействия между уполномоченными лицами, если взаимодействуют несколько уполномоченных лиц;

указание на то, что в стратегии контроля используют процессно-аналитическую технологию и (или) выпуск в реальном времени либо выпуск по параметрам (если таковые используются);

8.2.3. (2.3) Управление поставщиками и подрядчиками:

краткое резюме, содержащее информацию о цепях поставок, а также о программах внешней оценки поставщиков и исполнителей, привлекаемых производителем по договору;

краткое описание системы оценки исполнителей, выполняющих работы по договору, производителей фармацевтических субстанций (ФС) и других поставщиков критических материалов;

мероприятия по подтверждению соответствия продукции требованиям нормативных правовых актов Российской Федерации в отношении губчатой энцефалопатии;

меры, предпринимаемые при подозрении или выявлении контрафактной и (или) фальсифицированной продукции, нерасфасованной продукции (например, неупакованных таблеток), фармацевтических субстанций или вспомогательных веществ;

использование внешней научной, аналитической или другой технической помощи при производстве и анализе;

перечень исполнителей (в том числе лабораторий), выполняющих работы по договору, включая адреса и контактную информацию, а также схемы организации отношений с исполнителями, осуществляющими деятельность по производству и (или) контролю качества, например, стерилизация первичного упаковочного материала для процессов в

асептических условиях, испытания исходного сырья (приводится в приложении № 4 к Основному досье производственной площадки);

краткий обзор распределения ответственности между заказчиком и исполнителем за выполнение требований регистрационного досье (если данная информация не указана в подпункте 8.2.2 настоящих Рекомендаций);

8.2.4. (2.4) Управление рисками для качества (QRM*):

краткое описание используемой производителем методологии QRM;

сфера действия и направленность QRM, включая краткое описание любой деятельности, осуществляемой как на уровне организации, так и на локальном уровне, при этом рекомендуется указывать случаи применения системы QRM для оценки непрерывности поставок;

8.2.5. (2.5) Обзоры качества продукции:

краткое описание примененной методологии;

8.3. (3) Персонал:

организационная схема с указанием должностей работников, участвующих в мероприятиях по управлению качеством, производству и контролю качества, включая руководство и уполномоченное(ые) лицо(а) (приводится как приложение № 5 к Основному досье производственной площадки);

количество персонала, занятого соответственно в управлении качеством, производстве, контроле качества, хранении и реализации;

8.4. (4) Помещения и оборудование:

8.4.1. (4.1) Помещения:

краткое описание производственной площадки, включая ее размеры и перечень сооружений. Если производство продукции для различных рынков (например, Российская Федерация, Европейский Союз, Соединенные Штаты Америки) осуществляется в различных зданиях производственной площадки, необходимо привести перечень этих зданий с указанием рынков, для которых предназначена производимая продукция (если это не указано в подпункте 8.1.1 настоящих Рекомендаций);

простой план или изображение производственной площадки с указанием масштаба (архитектурные и инженерные чертежи не требуются);

планы и схемы производственных зон (приводится как приложение № 6 к Основному досье производственной площадки), где указана классификация помещений и перепады давления между прилегающими зонами, а также технологические операции (например, смешивание, наполнение, хранение, упаковка), проводимые в помещениях;

планы складских помещений и зон хранения с обозначением специальных зон для хранения и обработки высокотоксичных, опасных и sensibilizing веществ при их наличии;

краткое описание не отмеченных в планах специальных условий хранения, при необходимости;

* Здесь и далее по тексту настоящих Рекомендаций в скобках на английском языке приводятся аббревиатуры, которые используются в правилах GMP EC.

8.4.1.1. (4.1.1) Краткое описание систем нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC):

принципы определения подачи воздуха, температуры, влажности, перепада давления и кратности обмена воздуха, уровень рециркуляции воздуха (%);

8.4.1.2. (4.1.2) Краткое описание систем водоподготовки:

указание качества получаемой воды;

схематические чертежи систем водоподготовки (приводится как приложение № 7 к Основному досье производственной площадки);

8.4.1.3. (4.1.3) Краткое описание других систем обеспечения, таких как системы подачи пара, сжатого воздуха, азота;

8.4.2. (4.2) Оборудование:

8.4.2.1. (4.2.1) Перечень основного технологического оборудования и контрольного лабораторного оборудования с обозначением критических единиц (приводится как приложение № 8 к Основному досье производственной площадки);

8.4.2.2. (4.2.2) Очистка и дезинфекция:

краткое описание методов очистки и дезинфекции контактирующих с продукцией поверхностей (например, ручная очистка, автоматическая система «очистка на месте»);

8.4.2.3. (4.2.3) Компьютеризированные системы, критические с точки зрения требований Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств:

описание компьютеризированных систем, критических с точки зрения требований Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, за исключением оборудования со специальными программируемыми логическими контроллерами;

8.5. (5) Документация:

описание системы документации (например, электронная, рукописная);

если документы и записи хранятся или архивируются за пределами производственной площадки (включая данные по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, при наличии): перечень видов документов и (или) записей, название и адрес иной производственной площадки, где хранят документацию, а также приблизительное время, необходимое для получения документов из архива, находящегося за пределами производственной площадки;

8.6. (6) Технологический процесс:

8.6.1. (6.1) Виды продукции:

(Возможна ссылка на приложение № 1 к Основному досье производственной площадки или приложение № 2 к Основному досье производственной площадки.)

8.6.1.1. Виды производимой продукции, включая:

перечень лекарственных форм как лекарственных препаратов для медицинского применения, так и лекарственных препаратов для ветеринарного применения, производимых на производственной площадке;

перечень лекарственных форм лекарственных препаратов предназначенных для клинических исследований, производимых на производственной площадке. Необходимо предоставить информацию о производственных зонах и персонале, если они отличны от тех, что задействованы при серийном производстве;

8.6.1.2. Работа с токсичными или опасными веществами (например, вещества с высокой фармакологической активностью и (или) сенсibiliзирующими свойствами);

8.6.1.3. Виды продукции, производимой в специально предназначенных помещениях или на основе принципа кампаний (циклов производства), при наличии;

8.6.1.4. Использование процессно-аналитической технологии (Process Analytical Technology – PAT) при наличии: общее описание соответствующей технологии и связанных с ней компьютеризированных систем;

8.6.2. (6.2) Валидация процессов:

краткое описание общих принципов валидации процессов;

принципы повторной обработки и переработки;

8.6.3. (6.3) Управление материалами и складское хранение:

мероприятия по обращению с исходным сырьем, упаковочными материалами, нерасфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин, выдачу разрешения на выпуск и хранение;

мероприятия по обращению с отклоненными материалами и продукцией;

8.7. (7) Контроль качества:

описание деятельности по контролю качества, осуществляемой на производственной площадке в части физических, химических, микробиологических и биологических испытаний;

8.8. (8) Оптовая торговля, претензии, брак и отзывы продукции:

8.8.1. (8.1) Оптовая торговля (часть, находящаяся в сфере ответственности производителя):

типы организаций (например, организация оптовой торговли, производитель), которым поставляется продукция производственной площадки, и их местонахождение (например, Российская Федерация, Европейский Союз, Соединенные Штаты Америки);

описание системы, применяемой для подтверждения того, что каждый приобретатель вправе получать лекарственные средства от производителя;

краткое описание системы обеспечения соответствующих условий во время перевозок (например, мониторинг и (или) контроль температуры);

договоры на реализацию продукции и методы, которыми обеспечивается прослеживаемость продукции;

мероприятия по предупреждению попадания продукции производителя в незаконную цепь поставок;

8.8.2. (8.2) Претензии, брак и отзывы продукции:

краткое описание системы работы с претензиями, браком и отзывами продукции.

8.9. (9) Самоинспекция:

краткое описание системы самоинспекций, в том числе критерии выбора планово проверяемых зон, практические мероприятия и дальнейшие действия.

9. Перечень рекомендуемых приложений к Основному досье производственной площадки:

приложение № 1. Копия действующей лицензии на производство лекарственных средств;

приложение № 2. Перечень производимых лекарственных форм, в том числе международные непатентованные названия (МНН) или общепринятые названия (если существуют) используемых фармацевтических субстанций (ФС);

приложение № 3. Копия действующего заключения о соответствии производителя требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств;

приложение № 4. Перечень исполнителей, выполняющих работы по договору, включая лаборатории, их адреса и контактная информация, а также схемы организации отношений с исполнителями;

приложение № 5. Организационные схемы;

приложение № 6. Планы производственных зон с указанием потоков исходного сырья, упаковочных материалов и персонала, общая схема производственных процессов для каждого вида продукции (лекарственных форм);

приложение № 7. Схематические чертежи систем водоподготовки;

приложение № 8. Перечень основного технологического и лабораторного оборудования;

II. УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ДЛЯ КАЧЕСТВА

10. Управление рисками для качества рекомендуется применять не только в производстве, но и по отношению к фармацевтической разработке, а также при составлении части регистрационного досье, касающейся качества. Настоящая глава может применяться уполномоченными органами при оценке части регистрационного досье, связанной с качеством, а также при проведении проверок на соответствие требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств и при расследованиях, связанных с предполагаемым браком. Настоящая глава носит рекомендательный характер, в ней приводятся примеры процессов и применения управления рисками для качества.

Введение (1)

11. Принципы управления рисками эффективно применяются во многих областях экономической деятельности и управления. В

фармацевтической промышленности признана важность систем качества, и управление рисками для качества является важным компонентом эффективной фармацевтической системы качества.

12. Риск определяется как комбинация вероятности причинения вреда и тяжести такого вреда. Однако сложно достичь однозначного понимания процесса управления рисками всеми заинтересованными сторонами, поскольку каждая из сторон может понимать возможный вред по-разному, вероятность возникновения вреда и характеристики его тяжести для каждого участника будут разными. В случае с фармацевтической продукцией, несмотря на то, что существуют различные заинтересованные стороны (в том числе пациенты, медицинские работники, органы государственной власти, производители), первостепенное значение при применении управления рисками для качества имеет защита пациента.

13. При производстве и применении лекарственного препарата, включая его компоненты, риски в определенной степени присутствуют всегда. Риски для качества являются только одной составляющей общего риска. Важно понимать, что качество продукции необходимо поддерживать в течение жизненного цикла продукции таким образом, чтобы характеристики, имеющие значение для качества лекарственного препарата, оставались такими же, как у лекарственных препаратов, использовавшихся при клинических исследованиях. Эффективный подход к управлению рисками для качества может в дальнейшем гарантировать пациенту высокое качество лекарственного препарата с помощью установления в ходе разработки и производства предупреждающих методов идентификации и контроля возможных проблем, связанных с качеством. Кроме того, применение управления рисками для качества может усовершенствовать процедуру принятия решений в случае возникновения проблем с качеством. Эффективное управление рисками для качества может способствовать принятию наилучших, наиболее обоснованных решений, давать уполномоченным органам большую гарантию в отношении возможностей производителя решать вопросы, связанные с потенциальными рисками, а также благоприятно повлиять на масштаб и уровень непосредственного контроля со стороны уполномоченных органов.

14. Цель настоящей главы – предложить системный подход к управлению рисками для качества для повышения эффективности применения Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств и иных установленных требований в отношении качества лекарственных средств. Настоящая глава содержит рекомендации в отношении принципов и некоторых инструментов управления рисками для качества, что может способствовать принятию производителем более эффективных и последовательных решений, касающихся рисков в отношении качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов в течение жизненного цикла продукции. Помимо применения общепризнанных методов управления рисками допускается применение разработанных производителем методов управления рисками. Надлежащее

применение управления рисками для качества может облегчить выполнение обязанностей производителей по соблюдению установленных требований, однако в любом случае не отменяет их.

Общие положения (2)

15. В настоящей главе представлены принципы и примеры инструментов управления рисками для качества, которые рекомендуется применять к различным аспектам фармацевтического качества. Эти аспекты включают разработку, производство, оптовую торговлю, а также проверки и процессы представления заявлений на регистрацию лекарственного средства и рассмотрения таких заявок на протяжении жизненного цикла фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов, в том числе биологических и биотехнологических лекарственных препаратов (включая использование исходного сырья, в том числе растворителей, вспомогательных веществ, упаковочных материалов, в том числе материалов для маркировки, для лекарственных препаратов, биологических и биотехнологических лекарственных препаратов).

Принципы управления рисками для качества (3)

16. Существуют два основополагающих принципа управления рисками для качества:

- а) оценка рисков для качества основывается на научных данных и непосредственно связана с защитой пациента;
- б) уровень усилий, формализации и документального оформления процесса управления рисками для качества соответствует уровню рисков.

Общий процесс управления рисками для качества (4)

17. Управление рисками для качества – это систематический процесс для общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для качества лекарственного средства на протяжении его жизненного цикла. Модель управления рисками для качества представлена на рис. 1 настоящих Рекомендаций. Производитель может применять и другие модели. Значение каждого элемента этой структуры может различаться в разных случаях, но для обеспечения надежности процесса рекомендуется учитывать все элементы, детализированные до такой степени, которая соответствует отдельному риску.

18. На приведенной схеме не указаны точки принятия решений, поскольку решения могут быть приняты в любой точке процесса. Эти решения могут заключаться в возвращении на предыдущий этап для поиска дальнейшей информации, в корректировке модели рисков или даже прекращении процесса управления риском из-за информации, являющейся основанием для такого решения. Примечание: «Неприемлемо» на рис. 1 настоящих Рекомендаций касается не только на соответствие требованиям

нормативных актов Российской Федерации, но также необходимости пересмотреть процесс общей оценки рисков.

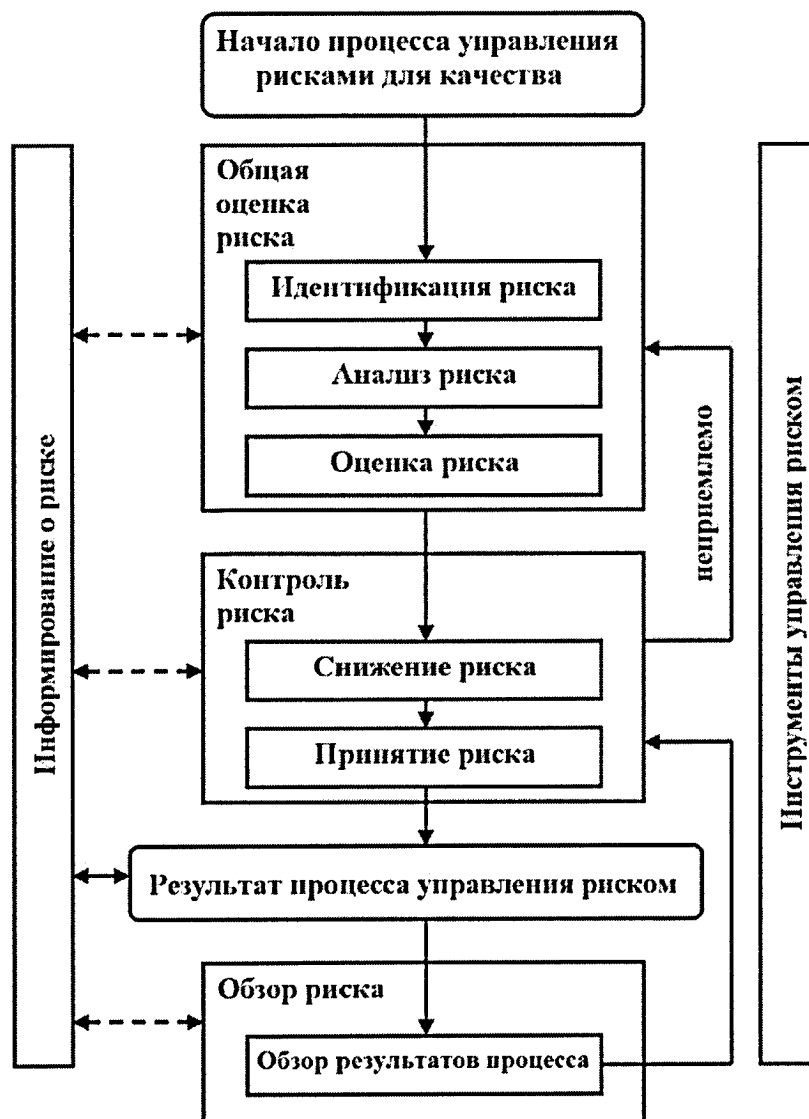


Рис. 1. Общая схема типового процесса управления рисками для качества

Обязанности (4.1)

19. Деятельность по управлению рисками для качества, как правило, осуществляется группами, включающими специалистов разных областей знаний. При формировании групп в них рекомендуется включать экспертов в соответствующих областях (например, отдела качества, развития бизнеса, инжиниринга, регуляторной деятельности, технологии, продаж и маркетинга, юридической службы, статистики и клинических исследований) в дополнение к лицам, владеющими знаниями относительно процесса управления рисками для качества.

20. Лица, ответственные за принятие решений:

а) являются ответственными за координацию управления рисками для качества между разными видами деятельности и разными подразделениями в организации;

б) гарантируют, что процесс управления рисками для качества определен, действует и проверяется, а также что имеются достаточные ресурсы.

Начало процесса управления рисками для качества (4.2)

21. Управление рисками для качества включает в себя систематические процессы, предназначенные для координации, облегчения и совершенствования принятия научно-обоснованных решений в отношении рисков. Возможные этапы, применяемые для начала и планирования процесса управления рисками для качества, могут включать следующее:

определение проблемного и (или) представляющего риск вопроса, включая соответствующие предположения, устанавливающие возможность риска;

сбор исходной информации и (или) данных о потенциальной опасности, вреде или влиянии на здоровье человека, имеющих отношение к общей оценке рисков;

назначение руководителя и выделение необходимых ресурсов;

создание графика, связывающего уровень принятия решения с возможностью осуществления процесса управления рисками.

Общая оценка рисков (4.3)

22. Общая оценка рисков состоит из идентификации опасностей, а также анализа и оценки рисков, связанных с воздействием этих опасностей (как указано ниже). Общую оценку рисков для качества начинают с четкого описания проблемы или аспекта риска. Если рассматриваемый риск четко определен, будет легче установить соответствующий инструмент управления риском (примеры даны в пунктах 35-37 настоящих Рекомендаций), а также виды информации относительно аспекта риска. Для четкого определения рисков в целях общей оценки рисков часто полезны три основополагающих вопроса:

что может происходить неверно;

какова вероятность (возможность) того, что это будет происходить неверно;

каковы последствия (их тяжесть).

23. Идентификация риска – это систематическое использование информации для идентификации опасностей, связанных с определенным риском, или для описания проблемы. Указанная информация включает в себя предшествующие данные, теоретический анализ, мотивированные заключения и учитывает интересы заинтересованных сторон. Идентификация риска связана с ответом на вопрос: «Что может происходить неверно» и с установлением возможных последствий. Это составляет основу для последующих этапов процесса управления рисками для качества.

24. Анализ риска – это оценка риска, связанная с идентификацией опасностей. Это процесс установления качественной и количественной связи между вероятностью происшествия и тяжестью вреда. Для некоторых инструментов управления рисками возможность определить опасность (способность к выявлению) также является фактором оценки риска.

25. Оценка риска – это сравнение идентифицированного и проанализированного риска с установленными критериями приемлемости риска. При оценке риска рассматривают обоснованность ответов на все три основополагающих вопроса, приведенные в пункте 22 настоящих Рекомендаций.

26. При общей оценке рисков важна обоснованность набора данных, поскольку это определяет качество результата. Выявление допущений и возможных источников неопределенности увеличивает доверие к результату и (или) помогает определить границы его возможного применения. Неопределенность является следствием неполных знаний о процессе, а также его ожидаемой или неожиданной вариабельности. Обычными причинами неопределенности является недостаток знаний в фармацевтической области и недостаточное понимание процесса, причины вреда (например, неправильные режимы процесса, причины вариабельности), а также недостаточная возможность выявления проблем.

27. Результатом общей оценки рисков является либо количественная оценка рисков, либо качественное описание диапазона рисков. Если риски выражены количественно, используют числовое выражение вероятности. Возможно также выражение риска с использованием качественных признаков, таких как «высокий», «средний» или «низкий», которые определяют настолько подробно, насколько это возможно. Иногда используют «шкалу рисков» для дальнейшего определения признаков при ранжировании рисков. При количественной общей оценке рисков приблизительная оценка показывает вероятность специфического последствия в заданных обстоятельствах, которые характеризуются совокупностью источников рисков. Таким образом, количественная оценка рисков применяется в отношении одного конкретного последствия, которое произошло в это время. Для некоторых альтернативных методов управления рисками используется относительное измерение риска путем комбинации нескольких степеней тяжести и вероятности для общей оценки относительного риска. На промежуточных этапах процесса установления шкалы иногда можно применять количественную оценку рисков.

Контроль рисков (4.4)

28. Контроль рисков предполагает принятие решения по снижению и (или) принятию рисков. Целью контроля рисков является снижение рисков до приемлемого уровня. Степень усилий, приложенных для контроля рисков, пропорциональна важности таких рисков. Для понимания оптимального уровня рисков лица, ответственные за принятие решений, могут использовать разные процессы, в том числе анализ «выгода-затраты».

29. Контроль рисков рекомендуется сосредоточить на следующих вопросах:

превышает ли риск приемлемый уровень;
что может быть сделано для снижения или устранения риска;
каков приемлемый баланс между выгодой, рисками и ресурсами;
возникают ли новые риски в результате проведения контроля установленных рисков.

30. Снижение рисков заключается в уменьшении или устранении рисков для качества при превышении установленного (приемлемого) уровня (рис. 1). Снижение рисков может включать меры, предпринимаемые для уменьшения тяжести и вероятности вреда. Как часть стратегии контроля рисков могут использоваться процессы, улучшающие способность к выявлению опасности и рисков для качества. Внедрение мероприятий по снижению рисков может приводить к внесению в систему новых рисков или к возрастанию значимости других существующих рисков. Таким образом, после внедрения процесса снижения рисков может быть целесообразным пересмотр общей оценки рисков для установления и оценки какого-либо возможного изменения рисков.

31. Принятие рисков – это решение принять риски. Принятие рисков может быть оформлено документально как решение принять остаточный риск или может выражаться в непринятии решения, если остаточные риски не установлены. Относительно некоторых видов вреда даже наиболее эффективные правила управления рисками для качества не в состоянии полностью устранить риски. При таких условиях может быть принято решение о том, что используется соответствующая стратегия управления рисками для качества и что риски для качества снижены до установленного (приемлемого) уровня. Такой (установленный) приемлемый уровень будет зависеть от многих параметров и должен быть определен в каждом отдельном случае.

Информирование о рисках (4.5)

32. Информирование о рисках – это распределение информации относительно рисков и управления рисками между лицами, ответственными за принятие решения, и иными лицами. Стороны могут информировать друг друга на любой стадии процесса управления рисками (см. рис. 1 настоящих Рекомендаций: пунктирные стрелки). Рекомендуется надлежащим образом информировать о результатах процесса управления рисками для качества и оформлять их документально (см. рис. 1 настоящих Рекомендаций: непрерывная стрелка). Обмен информацией происходит между всеми заинтересованными сторонами, например, между представителями уполномоченных органов и производителя, между представителями производителя и пациентом, между внутренним персоналом организации, представителями фармацевтической промышленности и уполномоченного органа. Обмениваемая информация может касаться существования, характера, формы, вероятности, тяжести, приемлемости, контроля, рассмотрения, способности к выявлению или других аспектов рисков для качества. Нет необходимости в информировании относительно каждого

случая принятия рисков. Информирование о решении в отношении управления рисками для качества между производителем и уполномоченными органами осуществляется в порядке и в случаях, предусмотренных нормативными правовыми актами Российской Федерации.

Обзор рисков (4.6)

33. Управление рисками является неотъемлемой частью процесса управления качеством. Рекомендуется ввести механизм обзора или мониторинга обстоятельств, влияющих на качество.

34. Производитель пересматривает результаты процесса управления рисками с учетом новых знаний и опыта. Если процесс управления рисками для качества был начат, его рекомендуется продолжать для того, чтобы отслеживать обстоятельства, которые могут повлиять на предыдущее решение в рамках процесса управления рисками для качества, независимо от того, являются ли эти события запланированными (например, обзор качества продукции, проверки, аудиты, контроль изменений) или незапланированными (например, основная причина при расследовании несоответствия, отзыв). Частота любого обзора основывается на уровне рисков. Обзор рисков может предусматривать пересмотр решения о принятии рисков (пункты 28-31 настоящих Рекомендаций).

Методология управления рисками (5)

35. Управление рисками для качества основывается на научном и практическом подходе к принятию решений. Оно предусматривает документально оформленные, понятные и воспроизводимые методы по осуществлению процесса управления рисками для качества на основании имеющихся знаний относительно оценки вероятности, тяжести и иногда способности к выявлению рисков.

36. Традиционно оценку рисков для качества и управление ими осуществляли с помощью различных методов, которые не утверждены как методы управления рисками для качества, например, эмпирические методы и (или) внутренние процедуры, которые базировались на совокупности наблюдений, тенденций и другой информации. Эти способы по-прежнему являются источниками полезной информацией, которая может использоваться в таких вопросах как работа с претензиями, брак, отклонения, распределение ресурсов.

37. Кроме того, представители производителя и уполномоченных органов могут оценивать риски и управлять ими с помощью установленных инструментов управления риском и (или) внутренних процедур (например, стандартных операционных процедур). В частности, к таким инструментам относятся:

основные методы управления рисками (блок-схемы, контрольные карты и тому подобное);

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

Внедрение управления рисками для качества в производство (6)

38. Управление рисками для качества является процессом, способствующим принятию научно обоснованных и практических решений при его интеграции в системы качества (пункты 63-91 настоящих Рекомендаций). Надлежащее применение управления рисками для качества не устраняет обязанностей производителей соблюдать установленные требования. Однако эффективное управление рисками для качества может способствовать принятию более обоснованных решений, предоставит уполномоченным органам большую гарантию того, что производитель лекарственных средств способен управлять потенциальными рисками, а также может повлиять на масштаб и уровень непосредственного контроля со стороны уполномоченных органов. Кроме того, управление рисками для качества может способствовать лучшему использованию ресурсов всеми сторонами.

39. Обучение процессам управления рисками для качества работников производителя обеспечивает лучшее понимание процессов принятия решений и создает доверие к результатам управления рисками для качества.

40. Управление рисками для качества рекомендуется внедрять в существующую деятельность и оформлять документально. В настоящей главе представлены примеры ситуаций, когда применение процесса управления рисками для качества позволяет получить информацию, которая может быть использована в различной деятельности в фармацевтической сфере. Эти примеры приведены только с целью иллюстрации и не могут рассматриваться как окончательный и исчерпывающий перечень.

41. Общее понимание и применение принципов управления рисками для качества может быть важным при разработке политики и руководящих документов, которые вводят практики управления рисками для качества и способствуют их внедрению.

Термины и определения (7)

42. Для целей настоящей главы используются следующие основные понятия:

анализ рисков – оценка рисков в связи с установленной опасностью;

вред – ущерб, нанесенный здоровью человека, в том числе вред, являющийся следствием утраты качества продукции или ее пригодности;

жизненный цикл продукции – все фазы жизни продукции от начальной разработки, пребывания в обороте и до прекращения существования продукции;

заинтересованная сторона – какое-либо лицо, группа лиц или организация, которые могут влиять на риски либо на которых могут влиять риски, либо которые считают себя находящимися под влиянием рисков. Лица, ответственные за принятие решений, также могут быть заинтересованной стороной. В настоящей главе первостепенными заинтересованными сторонами являются пациент, медицинский работник, уполномоченный орган и производитель;

идентификация риска – систематическое использование информации для выявления потенциальных источников вреда (опасности), относящихся к рассматриваемому риску или проблеме

информирование о рисках – обмен информацией о рисках и управлении рисками между лицом, ответственным за принятие решения, и другими заинтересованными сторонами;

качество – степень соответствия характеристик продукции, системы или процесса установленным требованиям;

контроль рисков - действия по выполнению решений по вопросам управления рисками для качества;

лицо(а), ответственное(ые) за принятие решений – лицо(а), имеющее(ие) соответствующую компетенцию и полномочия для принятия надлежащих и своевременных решений по вопросам управления рисками для качества;

обзор рисков – обзор или мониторинг итогов и (или) результатов процесса управления рисками с учетом (при необходимости) новых знаний и опыта относительно рисков;

общая оценка рисков – систематический процесс сбора информации, обеспечивающей принятие решений в отношении рисков в рамках процесса управления рисками. Такой процесс состоит из идентификации опасности, а также анализа и оценки рисков, связанных с влиянием этой опасности;

опасность – потенциальный источник вреда;

оценка риска – сравнение предполагаемого риска с установленными критериями приемлемости риска с использованием количественной и качественной шкалы с целью определения значимости риска;

принятие риска – решение принять риск;

риск – комбинация вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда;

система качества – совокупность взаимосвязанных элементов,

посредством которой производитель внедряет политику в области качества и обеспечивает достижение целей в отношении качества;

снижение рисков – меры, предпринятые для снижения вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда;

способность к выявлению – возможность выявить или установить наличие опасности;

тенденция – статистический термин, означающий направление или степень изменения переменной(ых);

требования – явные или предполагаемые потребности и ожидания пациентов или представителей их интересов (например, медицинских работников, уполномоченных органов). В настоящей главе «требования» означают не только требования, установленные нормативными правовыми актами, но и такие потребности и ожидания;

тяжесть – мера возможных последствий опасности;

управление рисками – систематическое применение политики управления качеством, процедур и правил с целью общей оценки, контроля, обзора рисков и соответствующего информирования;

управление рисками для качества – систематический процесс общей оценки; контроля, обзора рисков для качества лекарственного средства и соответствующего информирования на протяжении жизненного цикла лекарственного средства.

Методы и инструменты управления рисками

43. В пунктах 43-62 настоящих Рекомендаций представлен общий обзор некоторых основных инструментов, которые могут быть использованы при управлении рисками для качества. Приведенный перечень не является исчерпывающим. Важно отметить, что ни один инструмент или набор инструментов не может быть применим в каждом случае использования системы управления рисками для качества.

Основные методы управления рисками (I.1)

44. Некоторыми из простых средств, которые широко применяются для структуризации управления рисками путем упорядочения данных и для содействия принятию решений, являются:

блок-схемы;

контрольные карты;

картирование процесса;

диаграммы причин и следствий (также называемые диаграммами Ишикавы или диаграммами типа «рыбий скелет»).

Анализ характера и последствий отказов (Failure Mode Effects Analysis – FMEA) (I.2)

45. FMEA предназначен для оценки характера потенциальных отказов при проведении процесса, а также возможных последствий отказов для

результата процесса и (или) характеристики продукции. Если характер отказов установлен, применяют механизмы по снижению рисков с целью устранения, ограничения, уменьшения или контроля потенциальных отказов. FMEA зависит от понимания продукции и процесса. FMEA методически разделяет анализ сложных процессов на стадии, которыми можно управлять. Это эффективный инструмент для обобщенного рассмотрения характера отказов, факторов, способствующих таким отказам, и возможных последствий таких отказов.

Возможные сферы применения FMEA

46. FMEA может использоваться для ранжирования рисков, а также для мониторинга эффективности контроля рисков.

47. FMEA можно применять к оборудованию и помещениям, а также для анализа технологической операции и ее влияния на продукцию или процесс. FMEA определяет элементы и (или) операции системы, делающие ее уязвимой. Результаты FMEA могут быть использованы как основа для планирования либо последующего анализа, либо для рекомендаций относительно использования ресурсов.

Анализ характера, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) (I.3)

48. FMEA может быть расширен посредством включения также исследование степени тяжести последствий, вероятности случаев отказов, а также способности их выявления. Таким образом, FMEA становится анализом характера, последствий и критичности отказов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA). Для проведения такого анализа должны быть установлены спецификации на продукцию и процесс. С помощью FMECA могут быть установлены области, требующие принятия дополнительных предупреждающих мер в целях сведения рисков к минимуму.

Возможные сферы применения FMECA

49. Применять FMECA в фармацевтической промышленности рекомендуется преимущественно для отказов и рисков, связанных с производственными процессами, однако применение FMECA этим не ограничивается. Результатом FMECA является относительная шкала риска для каждого вида отказа, с помощью которой проводят ранжирование режимов на основании относительного риска.

Анализ дерева ошибок (Fault Tree Analysis – FTA) (I.4)

50. Анализ дерева ошибок (FTA) – это подход, предполагающий наличие несоответствий функциональных характеристик продукции или процесса установленным требованиям. С помощью этого инструмента по

отдельности оцениваются ошибки системы или части системы. Предметом такого анализа может также быть совокупность множества факторов отказа посредством установления причинных цепочек. Результаты представляют в виде иллюстрации в форме дерева видов отказов. На каждом уровне дерева комбинации видов отказов могут быть описаны с помощью логических операторов («и», «или» и др.). FTA зависит от понимания экспертами процесса для установления причинных факторов.

Возможные сферы применения FTA

51. FTA можно применять для установления основной причины отказа. FTA может быть применим для расследования претензий или отклонений для полного понимания их основных причин и для гарантии того, что запланированные улучшения позволят полностью решить проблему и не приведут к возникновению других проблем (то есть решение одной проблемы не должно являться причиной другой проблемы). Анализ дерева ошибок является эффективным инструментом для оценки того, как множественные факторы влияют на данную проблему. Результатом FTA является визуальное отображение видов отказов. FTA полезен как для общего оценивания рисков, так и для разработки планов мониторинга.

Анализ опасностей и критические контрольные точки (Hazard Analysis and Critical Control Points – HACCP) (I.5)

52. HACCP является системным, предупреждающим и профилактическим инструментом для обеспечения качества, надежности и безопасности продукции. HACCP – это структурированный подход с применением технических и научных принципов для анализа, оценки, предупреждения и контроля рисков или неблагоприятных последствий опасности, которые являются результатом планирования, разработки, производства и применения продукции.

53. HACCP состоит из следующих семи этапов:

- проведение анализа опасностей и определение предупреждающих мер для каждой стадии процесса;

- определение критических контрольных точек;

- установление критических пределов;

- установление системы мониторинга критических контрольных точек;

- определение корректирующих мероприятий, которые должны быть проведены, если при мониторинге установлено, что критические контрольные точки являются неконтролируемыми;

- введение системы подтверждения того, что система HACCP работает эффективно;

- установление системы хранения записей.

Возможные сферы применения HACCP

54. HACCP может быть применен для определения рисков, связанных с физической, химической и биологической опасностью (в том числе

микробной контаминацией), и управления ими. HACCP обладает наибольшей эффективностью, если понимание продукции и процесса является достаточно полным для идентификации критических контрольных точек. Результатом HACCP является получение информации относительно управления рисками, облегчающей мониторинг критических точек не только в ходе производственного процесса, но и на других этапах жизненного цикла.

Анализ опасностей и работоспособности (Hazard Operability Analysis – HAZOP) (I.6)

55. HAZOP основан на теории, допускающей, что случаи возникновения рисков являются следствием отклонения от запланированных или рабочих параметров. Он является системным методом «мозгового штурма» для идентификации опасности с использованием так называемых «направляющих слов». «Направляющие слова» (например, «нет», «больше», «иной чем», «часть...») применяются к соответствующим параметрам (например, контаминация, температура), для того чтобы помочь установить возможные отклонения от обычных или запланированных параметров. Для применения метода HAZOP вовлекается группа людей со знаниями и опытом, охватывающими разработку процесса или продукта и его применение.

Возможные сферы применения HAZOP

56. HAZOP может применяться в отношении производственных процессов, в том числе при производстве, передаваемом по договору другой организации, а также в отношении поставщиков, оборудования и помещений для производства фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Также HAZOP преимущественно применяется в фармацевтической промышленности для оценки безопасности процесса. Как и в случае HACCP, результатом анализа HAZOP является перечень критических операций для управления рисками, который облегчает регулярный мониторинг критических точек в ходе производственного процесса.

Предварительный анализ опасности (Preliminary Hazard Analysis – PHA) (I.7)

57. PHA является инструментом анализа, основанного на использовании предыдущего опыта или знаний в отношении опасности или отказа, с целью определения будущих опасностей, опасных ситуаций и случаев, которые могут быть причиной вреда, а также с целью оценки их вероятности относительно осуществляемой деятельности, имеющихся технических средств, продукции или системы. PHA включает в себя:

- идентификацию вероятности наступления риска;
- качественную оценку масштаба возможного повреждения или вреда для здоровья;

относительное ранжирование опасности с учетом тяжести последствий и вероятности наступления; а также определение возможных корректирующих действий.

Возможные сферы применения РНА

58. РНА может быть полезным при анализе существующих систем или при выявлении первостепенной опасности, если обстоятельства не позволяют применять более совершенные методы. РНА может быть применим к планированию продукции, процесса и помещений, а также для оценки типов опасности для общей группы продукции, далее для видов продукции и в конечном итоге для отдельного продукта. РНА наиболее часто применяется на ранних этапах разработки проекта, когда объем информации относительно разработки или операционных процедур невелик. Таким образом, РНА часто является предварительным инструментом для последующих исследований. Как правило, опасность, установленную при применении РНА, в последующем оценивают с помощью других инструментов управления рисками, указанных в настоящем разделе.

Ранжирование и фильтрация рисков (I.8)

59. Ранжирование и фильтрация рисков является инструментом для сравнения и ранжирования рисков. Ранжирование рисков сложных систем, как правило, требует оценки многочисленных разнообразных количественных и качественных факторов для каждого риска. Инструмент заключается в разделении основной связанной с риском проблемы на множество компонентов, что необходимо для фиксации факторов, связанных с риском. Эти факторы объединяют в одну относительную шкалу рисков, которую можно применять для ранжирования рисков. «Фильтры», которые представляют собой значимые факторы или границы уровней риска, могут быть использованы для градации или ранжирования риска в соответствии с целями управления или политики.

Возможные сферы применения ранжирования и фильтрации рисков

60 Ранжирование и фильтрацию рисков можно применять при определении приоритетов для самоинспекций производственных площадок. Методы ранжирования рисков являются полезными в ситуациях, когда риски и последствия, которыми необходимо управлять, являются разнообразными и представляют трудности для сравнения при применении только одного инструмента. Ранжирование рисков целесообразно, если для управления в рамках одной и той же организационной схемы необходимо оценить как количественно, так и качественно оцениваемые риски.

Вспомогательные статистические методы (I.9)

61. Статистические методы могут способствовать управлению рисками для качества и облегчать его осуществление. Они обеспечивают возможность

эффективной оценки данных, помогают при определении важности набора(ов) данных, а также способствуют принятию более правильных решений.

62. Перечень некоторых основных статистических методов, широко применяемых в фармацевтической промышленности, включает:

- а) контрольные карты, например:
 - приемочные контрольные карты;
 - контрольные карты для арифметического среднего с предупреждающими границами;
 - контрольные карты кумулятивных сумм;
 - контрольные карты Шухарта;
 - взвешенное скользящее среднее;
- б) планирование экспериментов (Design of Experiments – DOE);
- в) гистограммы;
- г) диаграммы Парето;
- д) анализ возможностей процесса.

Потенциальное применение управления рисками для качества

63. В пунктах 65-91 настоящих Рекомендаций определены возможные сферы применения принципов и инструментов управления рисками для качества. Выбор конкретных инструментов управления рисками полностью зависит от специфических фактов и обстоятельств.

64. Приведенные примеры представлены для иллюстрации. Они являются только рекомендациями по возможному применению системы управления рисками для качества.

Управление рисками для качества как часть интегрированного управления качеством (II.1)

65. Документация:

для обзора действующих версий и соблюдения требований, установленных нормативными правовыми актами Российской Федерации;

для определения необходимости и (или) разработки содержания стандартных операционных процедур, руководств, иной документации.

66. Обучение и образование:

для определения целесообразности начального обучения и (или) постоянных циклов обучения, основывающихся на образовании, опыте и трудовых навыках персонала, а также для периодической оценки проведенного обучения (например, его эффективности);

для определения знаний, опыта, квалификационных характеристик и физических возможностей, которые позволяют персоналу выполнять работу правильно и не оказывать отрицательного влияния на качество продукции.

67. Брак:

с целью обеспечения основы для определения, оценки потенциального влияния на качество продукции возможных брака, претензий, тенденций, отклонений, расследований, результатов, не соответствующих спецификации, иных факторов, а также информирования о них;

для содействия информированию о риске и определения в сотрудничестве с уполномоченным органом соответствующего мероприятия (например, отзыв) в связи со значительным браком.

68. Аудит и (или) проверка: для установления частоты проведения и предмета аудитов, как внутренних, так и внешних, с учетом таких факторов, как:

требования нормативных правовых актов;

соответствие требованиям и совокупность имеющихся сведений о производителе или производственной площадке;

надежность деятельности производителя в отношении управления рисками для качества;

сложность производственной площадки;

сложность производственного процесса;

сложность продукции и ее терапевтическое значение;

количество и значимость брака (например, отзывов);

результаты предыдущих аудитов и (или) проверок;

значительные изменения помещений, оборудования, процессов, ответственного персонала;

опыт производства продукции (например, частота производства, объем и количество серий);

результаты испытаний в лабораториях системы государственного контроля качества лекарственных средств.

69. Периодический обзор:

для выбора, оценки и объяснения тенденций, данные о которых получены в рамках обзора качества продукции;

для объяснения данных мониторинга (например, для систематической оценки надлежащего проведения повторной валидации или изменений при отборе проб).

70. Управление изменениями и (или) контроль изменений:

для управления изменениями на основе знаний и информации, полученной во время фармацевтической разработки и производства;

для оценки влияния изменений на соответствие готовой продукции установленным требованиям;

для оценки влияния на качество продукции изменений, внесенных в производственные площадки, оборудование, материалы, производственный процесс, или переносов технологии;

для определения соответствующих мероприятий, которые предшествуют внесению изменения, например, дополнительные испытания, квалификация (повторная квалификация), валидация (повторная валидация) или согласование с уполномоченными органами.

71. Постоянное улучшение: для содействия постоянному улучшению процессов на протяжении жизненного цикла продукции.

Управление рисками для качества как часть деятельности уполномоченных органов (II.2)

72. Проверка и систематическая оценка деятельности:

для содействия рациональному распределению ресурсов, в том числе, например, для планирования проверок и их частоты, а также для проведения проверок и их объема (пункт 68 настоящих Рекомендаций);

для оценки значимости, например, брака, возможных отзывов и данных, полученных при проведении проверки;

для определения необходимости и вида предусмотренных законодательством мероприятий по результатам проверки;

для оценки информации, предоставленной представителями предприятий, в том числе информации относительно фармацевтической разработки;

для оценки влияния предлагаемых отклонений или изменений;

для определения рисков, которые следует обсуждать с лицами, осуществляющими проверку, и экспертами для содействия лучшему пониманию того, как риск можно контролировать или как он контролируется (например, выпуск по параметрам, процессно-аналитическая технология (PAT)).

Управление рисками для качества как часть разработки (II.3)

73. Управление рисками для качества как часть разработки:

для планирования качества продукции и технологического процесса в целях постоянного получения продукции с функциональными характеристиками, соответствующими его назначению;

для расширения знаний относительно функциональных характеристик продукции в зависимости от изменения характеристик исходного сырья в широком диапазоне (например, распределение частиц по размерам, содержание влаги, реологические характеристики), изменения технологических операций и параметров процесса;

для оценки критических характеристик исходного сырья, растворителей, исходного сырья для фармацевтических субстанций (ФС), самих ФС, вспомогательных веществ или упаковочных материалов;

для установления соответствующих спецификаций, определения критических параметров процесса и организации производственного контроля (например, на основании информации о клинически значимых показателях качества, полученной на этапе фармацевтической разработки, а также о возможности контролировать их в ходе процесса);

для снижения переменчивости показателей качества, включая:

снижение количества брака продукции, исходного сырья упаковочных и материалов;

снижение отклонений при производстве;
для оценки необходимости дополнительных исследований (например, биоэквивалентность, стабильность) при масштабировании и переносе технологии;
для использования концепции «пространства проектных параметров».

Управление рисками для качества в отношении производственных помещений, оборудования и систем обеспечения (II.4)

74. Проект производственных помещений и (или) оборудования:
для определения подходящих зон при проектировании зданий и производственных помещений, например:

направление потоков материалов и персонала;

сведение к минимуму контаминации;

мероприятия по контролю паразитов;

предупреждение перепутывания;

сравнение оборудования открытого и закрытого типов;

сравнение чистых помещений с изолирующей технологией;

специально предназначенные или выделенные производственные помещения и (или) оборудование;

для определения материалов оборудования и контейнеров, контактирующих с продукцией (например, выбор марки нержавеющей стали, сальников, смазочных материалов);

для определения систем обеспечения (например, пар, газы, источник питания, сжатый воздух, система нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, вода);

для определения профилактического обслуживания связанного друг с другом оборудования (например, перечень необходимых запасных частей).

75. Аспекты гигиены в помещениях:

для защиты продукции от опасности со стороны производственной среды, в том числе химических, микробиологических и физических факторов опасности (например, определение надлежащей одежды и организация гардеробной, аспекты гигиены);

для защиты производственной среды от опасностей, связанных с производимой продукцией.

76. Квалификация производственных помещений и (или) оборудования и (или) систем обеспечения:

для определения области и масштаба квалификации помещений, зданий и технологического оборудования, а также лабораторных приборов (в том числе надлежащих методов калибровки).

77. Очистка оборудования и контроль производственной среды:

для рационального распределения усилий и принятия решений с учетом предназначения оборудования (например, многоцелевое или специально предназначенное оборудование, серийное производство или непрерывный технологический процесс);

для определения пределов приемлемости для валидации очистки.

78. Калибровка и (или) профилактическое обслуживание: для установления графиков калибровки и профилактического обслуживания.

79. Компьютерные системы и оборудование, контролируемое с помощью компьютеров:

для выбора конфигурации компьютеров и программного обеспечения (например, модульная, структурированная, устойчивая к сбоям система);

для определения масштаба валидации, например:

идентификация критических эксплуатационных параметров;

установления требований к системе и ее конструкции;

проверка кодов;

масштаб испытаний и методы испытаний;

правильность электронных записей и подписей.

Управление рисками для качества как часть управления исходным сырьем и упаковочными материалами (II.5)

80. Определение и оценка поставщиков и производителей по договору: для обеспечения всесторонней оценки поставщиков и исполнителей работ, передаваемых по договору (например, проведение их оценки, соглашения с поставщиками относительно качества).

81. Исходное сырье: для оценки различий и возможных рисков для качества, связанных с изменчивостью исходного сырья (например, срок хранения, схема синтеза).

82. Использование исходного сырья и упаковочных материалов:

для определения того, являются ли приемлемыми для использования исходное сырье и упаковочные материалы, находящиеся в карантине (например, для дальнейшего технологического процесса);

для определения надлежащего осуществления повторной обработки, переработки, использования возвращенной продукции.

83. Условия хранения, логистики и оптовой торговли:

для оценки полноты мероприятий по обеспечению соответствующих условий хранения и транспортировки (например, температура, влажность, вид упаковки);

для определения влияния несоответствий в условиях хранения и транспортировки (например, «обеспечение холодной цепи» – cold chain management) на качество продукции с учетом установленных требований;

для поддержания инфраструктуры (например, возможность обеспечивать надлежащие условия отгрузки, временного хранения, обращение с опасными материалами и веществами, подлежащими контролю в Российской Федерации, таможенное оформление);

для предоставления информации, необходимой для обеспечения пригодности лекарственных средств (например, ранжирование рисков для цепи поставок).

Управление рисками для качества как часть производства (II.6)

84. Валидация:

для определения области и масштаба верификации, квалификации и валидации (например, аналитические методики, процессы, оборудование и процедуры очистки);

для определения масштаба последующих действий (например, отбор проб, мониторинг и повторная валидация);

для разграничения критических и некритических стадий процесса при планировании валидационных мероприятий.

85. Отбор проб и (или) испытание в ходе производства:

для оценки частоты и масштаба контрольных испытаний в процессе производства (например, для обоснования уменьшения объема испытаний в условиях доказанного контроля);

для оценки и обоснования использования процессно-аналитической технологии в сочетании с выпуском по параметрам и выпуском в реальном времени.

86. Планирование производства: для установления плана производства (например, выделенное производство, производство кампаниями (циклами производства) и очередность сопутствующих технологических процессов).

Управление рисками для качества как часть лабораторного контроля и испытаний стабильности (II.7)

87. Результаты, не соответствующие спецификациям: для установления возможных основных причин и корректирующих мероприятий в ходе расследования результатов, не соответствующих спецификациям.

88. Период до проведения повторных испытаний и (или) дата окончания срока годности: для оценки правильности хранения и испытаний промежуточной продукции, вспомогательных веществ и исходного сырья.

Управление рисками для качества как часть упаковки и маркировки (II.8)

89. Проектирование упаковок: для разработки вторичной упаковки, предназначенной для защиты продукции, упакованной в первичную упаковку (например, чтобы обеспечить подлинность продукции, разборчивую надпись на этикетке).

90. Выбор системы укупорки контейнера: для определения критических характеристик системы укупорки контейнера.

91. Контроль этикеток: для планирования процедур контроля этикеток с учетом возможности перепутывания этикеток разной продукции, в том числе разных версий одной и той же этикетки.

III. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА

92. В целях обеспечения выполнения требований Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, производители разрабатывают и внедряют эффективную фармацевтическую систему качества.

93. Настоящая глава содержит описание примерной модели фармацевтической системы качества, которая предназначена для полного жизненного цикла продукции, в том числе для фармацевтической разработки, на которую не распространяются требования Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (за исключением случаев, когда речь идет о производстве лекарственных средств, предназначенных для клинических исследований). Настоящая глава носит рекомендательный характер. Применение настоящей главы будет способствовать инновациям, постоянному улучшению и усилению взаимосвязи между фармацевтической разработкой и производством.

Фармацевтическая система качества (1)

Введение (1.1)

94. Настоящая глава подготовлена с учетом Руководства Международной конференции по гармонизации «Фармацевтическая система качества» (ICH Q10)*, которое описывает модель эффективной системы управления качеством для фармацевтической промышленности

95. В настоящей главе описана единая всесторонняя модель эффективной фармацевтической системы качества, которая основывается на концепции качества Международной организации по стандартизации (ИСО), включает соответствующие требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств. Настоящая глава содержит описание примерной модели фармацевтической системы качества, которая может применяться на различных этапах жизненного цикла продукции.

96. Применение настоящей главы на протяжении жизненного цикла продукции будет способствовать инновациям и постоянному улучшению, а также упрочнению связи между фармацевтической разработкой и производством.

Область применения (1.2)

97. Настоящая глава распространяется на системы, обеспечивающие фармацевтическую разработку и производство фармацевтических субстанций (ФС), а также лекарственных препаратов, включая

* Справочно: Руководство Международной конференции по гармонизации «Фармацевтическая система качества» (ICH Q10) опубликовано по адресу в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf

биотехнологические и биологические лекарственные препараты, на протяжении всех этапов жизненного цикла продукции.

98. Положения настоящей главы рекомендуются применять с учетом различий между этапами жизненного цикла продукции и различной цели каждого этапа (пункты 132-148 настоящих Рекомендаций).

99. В контексте настоящей главы жизненный цикл продукции включает следующую производственную деятельность для новых и уже зарегистрированных лекарственных средств:

а) фармацевтическая разработка, в том числе:

разработка фармацевтической субстанции;

разработка состава и упаковки, включая средство укупорки;

производство лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований;

разработка системы доставки (если это необходимо);

разработка технологического процесса и масштабирование;

разработка методик анализа;

б) перенос технологии, в том числе:

перенос лекарственных средств из этапа разработки в этап производства;

перенос технологии производства зарегистрированных лекарственных средств внутри или между производственными или контролирующими подразделениями;

в) промышленное производство, в том числе:

приобретение и контроль исходного сырья и упаковочных материалов;

обеспечение помещениями для производства, системами обеспечения и оборудования;

технологический процесс (включая упаковку и маркировку);

контроль качества и обеспечение качества;

выдача разрешения на выпуск продукции;

хранение;

реализация (за исключением оптовой торговли);

г) прекращение выпуска продукции, в том числе:

хранение документации;

хранение образцов;

продолжающаяся оценка продукции и составление отчетов.

Цели настоящей главы (1.5)

100. Внедрение модели фармацевтической системы качества приводит к достижению следующих целей.

а) (1.5.1) достижение реализации продукции, что включает в себя создание, внедрение и поддержание системы, которая обеспечивает производство продукции с показателями качества, соответствующими потребностям пациентов, медицинских работников, приобретателей, а также установленным требованиям;

б) (1.5.2) установление и поддержание контролируемого состояния, что включает в себя разработку и использование эффективных системы мониторинга и контроля эффективности процесса и качества продукции, обеспечивая таким образом гарантию постоянного соответствия и возможностей процессов. При организации систем мониторинга и контроля может быть полезным использование системы управления рисками для качества;

в) (1.5.3) способствование постоянному улучшению, что включает в себя выявление и внедрение соответствующих методов улучшения качества продукции и процессов, снижения их нестабильности, ввод инновационных решений и улучшение фармацевтической системы качества, обеспечивая, таким образом, постоянное соблюдение требований в отношении качества. При выявлении приоритетных областей, требующих постоянного улучшения, может быть полезным использование системы управления рисками для качества.

Средства улучшения: управление знаниями и управление рисками для качества (1.6)

101. Управление знаниями и управление рисками для качества являются средствами, которые дают возможность производителям эффективно и успешно внедрить настоящую главу. Эти средства способствуют достижению целей, описанных в пункте 100 настоящих Рекомендаций, посредством обеспечения принятия решений, основанных на научных знаниях и знаниях о рисках по отношению к качеству продукции.

Управление знаниями (1.6.1)

102. Знаниями о продукции и процессах рекомендуется управлять при фармацевтической разработке, на протяжении периода нахождения продукции на рынке и до прекращения ее производства. Например, деятельность по разработке лекарственных средств с использованием научных подходов обеспечивает знание продукции и понимание процессов. Управление знаниями является систематической деятельностью, которая заключается в приобретении, анализе, накоплении и распространении информации о продукции, технологических процессах, исходном сырье и упаковочных материалах. Источники информации включают в себя (но не ограничиваются ими) первичные знания (находящиеся в открытом доступе или документально оформленные для внутреннего пользования персоналом производителя), исследования в области фармацевтических разработок, деятельность по переносу технологий, исследования по валидации процессов на протяжении жизненного цикла продукции, опыт производства, инновации, постоянное улучшение и деятельность, направленную на управление изменениями.

Управление рисками для качества (1.6.2)

103. Управление рисками для качества неотделимо от эффективной фармацевтической системы качества. Управление рисками для качества может являться инструментом для профилактического выявления, научной оценки и контроля потенциальных рисков для качества, что способствует постоянному повышению эффективности процесса и качества продукции на всех этапах жизненного цикла продукции. Глава II настоящих Рекомендаций содержит принципы и примеры инструментов по управлению рисками для качества, которые могут применяться к различным аспектам фармацевтического качества.

Рекомендации по структуре и содержанию (1.7)

104. (a) Рекомендуется, чтобы цели, организация и документальное оформление фармацевтической системы качества были четко структурированы и понятны для облегчения общего понимания и последовательного применения.

105. (b) Положения настоящей главы применяются с учетом особенностей и различной цели каждого этапа жизненного цикла продукции.

106. (c) При разработке новой фармацевтической системы качества или при модификации существующей системы учитывается объем и сложность деятельности производителя. В структуру фармацевтической системы качества включаются соответствующие принципы управления рисками. Хотя некоторые аспекты фармацевтической системы качества могут применяться в целом к деятельности производителя, а иные – только к определенным производственным площадкам, эффективность внедрения фармацевтической системы качества обычно доказывается на уровне производственной площадки.

107. (d) Фармацевтическая система качества включает соответствующие процессы, ресурсы и распределение обязанностей для обеспечения качества работ, выполняемых по договору, исполнителей и закупки исходного сырья и упаковочных материалов согласно пункту 130 настоящих Рекомендаций.

108. (e) В рамках фармацевтической системы качества определяются обязанности руководящего персонала.

109. (f) Фармацевтическая система качества включает следующие элементы: мониторинг эффективности процесса и качества продукции, корректирующие и предупреждающие действия, управление изменениями и проверки со стороны руководящего персонала, как описано в пунктах 132-148 настоящих Рекомендаций.

110. (g) Основные показатели результативности выявляются и используются для проверки эффективности процессов в рамках фармацевтической системы качества в соответствии с пунктами 149-152 настоящих Рекомендаций.

Руководство по качеству (1.8)

111. Рекомендуется разрабатывать руководство по качеству или равноценный документ, описывающий фармацевтическую систему качества. Указанное описание включает в себя:

а) (а) политику в области качества (пункты 114-117 настоящих Рекомендаций);

б) (б) сферу применения фармацевтической системы качества;

в) (в) определение процессов в рамках фармацевтической системы качества, а также их последовательности, взаимосвязи и взаимозависимости. Карты процессов и схемы могут быть полезными инструментами для облегчения их описания в графическом виде;

г) (г) обязанности руководящего персонала в рамках фармацевтической системы качества (пункт 113 настоящих Рекомендаций).

Ответственность руководящего персонала (2)

112. Важное значение имеет роль руководящего персонала в установлении и обеспечении выполнения обязанностей в отношении качества и эффективности фармацевтической системы качества на уровне организации в целом.

Обязанности руководящего персонала (2.1)

113. При определении обязанностей руководящего персонала рекомендуется учитывать следующее:

а) (а) руководство несет основную ответственность за обеспечение внедрения эффективной фармацевтической системы качества, направленной на достижение целей в отношении качества, определение обязанностей, ответственности и полномочий работника, доведение их до сведения персонала, а также их исполнение во всех подразделениях производителя;

б) (б) руководящий персонал:

участвует в разработке, внедрении, мониторинге и поддержании эффективности фармацевтической системы качества;

демонстрирует осязаемую поддержку функционирования фармацевтической системы качества и гарантирует ее внедрение на всех уровнях организации;

обеспечивает наличие своевременных и эффективных средств связи и процедур распространения информации для доведения сведений о проблемах качества до руководящего персонала соответствующего уровня;

определяет персональные и коллективные функции, ответственность и полномочия, а также взаимосвязи всех структурных подразделений, имеющих отношение к фармацевтической системе качества. Гарантирует, что эти взаимосвязи доведены до сведения и поняты на всех уровнях организации. Обеспечивает наличие независимого подразделения, ответственного за качество, имеющего соответствующие полномочия, связанные с фармацевтической системой качества;

проводит проверки в отношении эффективности процесса и качества продукции, а также фармацевтической системы качества;

поддерживает постоянное улучшение фармацевтической системы качества;

выделяет соответствующие ресурсы.

Политика в области качества (2.2)

114. (a) Руководством устанавливается политика в области качества, которая описывает общие цели и направления деятельности организации в отношении качества.

115. (b) Политика в области качества включает цели выполнения установленных требований, а также способствует постоянному улучшению фармацевтической системы качества.

116. (c) Политика в области качества доводится до сведения и понимается персоналом на всех уровнях организации.

117. (d) Для обеспечения постоянной эффективности политику в области качества рекомендуется периодически пересматривать.

Планирование качества (2.3)

118. (a) Руководством обеспечивается определение и доведение до сведения сотрудников целей в отношении качества, необходимых для внедрения политики в области качества.

119. (b) Цели в отношении качества поддерживаются на всех соответствующих уровнях организации.

120. (c) Цели в отношении качества соответствуют стратегическим планам производителя и согласуются с политикой в области качества.

121. (d) Руководящий персонал предоставляет соответствующие ресурсы и обеспечивает обучение персонала для достижения целей в отношении качества.

122. (e) Рекомендуется устанавливать, контролировать, постоянно доводить до сведения персонала и выполнять показатели эффективности, которые служат мерой достижения целей в отношении качества в соответствии с пунктом 150 настоящих Рекомендаций.

Управление ресурсами (2.4)

123. (a) Руководящий персонал определяет и обеспечивает наличие достаточных ресурсов (персонала, финансовых средств, исходного сырья и упаковочных материалов, помещений и оборудования) для внедрения и поддержания фармацевтической системы качества и постоянного повышения ее эффективности.

124. (б) Руководящий персонал обеспечивает надлежащее использование ресурсов таким образом, чтобы это соответствовало конкретной продукции, процессу или производственной площадке.

Внутренний обмен информацией (2.5)

125. (a) Руководящим персоналом обеспечивается установление и внедрение внутри организации соответствующих механизмов обмена информацией.

126. (b) Процессы обмена информацией обеспечивают передачу соответствующей информации между всеми уровнями организации.

127. (c) Процессы обмена информацией обеспечивают своевременную передачу информации по вопросам качества продукции и фармацевтической системы качества до руководящего персонала соответствующего уровня.

Проверка со стороны руководящего персонала (2.6)

128. (a) Руководство посредством проведения проверок осуществляет управление фармацевтической системой качества для постоянного обеспечения ее эффективности и соответствия установленным требованиям.

129. (b) Руководящий персонал оценивает результаты периодических проверок эффективности процесса и качества продукции, а также фармацевтической системы качества в соответствии с пунктами 132-152 настоящих Рекомендаций.

Управление деятельностью, передаваемой другой организацией (аутсорсинг), и закупаемыми исходным сырьем и упаковочными материалами (2.7)

130. Фармацевтическая система качества, включая описанные в этом разделе обязанности руководящего персонала, распространяется на контроль и проверку какой-либо деятельности, передаваемой другой организацией, и качества закупаемых исходного сырья и упаковочных материалов. Со стороны производителя обеспечивается контроль деятельности, передаваемой другой организацией, и контроль качества закупаемых исходного сырья и упаковочных материалов. Эти процессы объединяются с управлением рисками для качества и включают в себя:

а) (a) проведение оценки (например, путем проведения аудитов, контроля исходного сырья и упаковочных материалов, проведения квалификации) исполнителей работ и услуг по договору и поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов. Такая оценка проводится до осуществления исполнителями передаваемой деятельности или до выбора поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов на предмет их соответствия требованиям для осуществления такой деятельности или поставки исходного сырья и упаковочных материалов с использованием установленной цепи поставок;

б) (b) определение сфер ответственности и процессов передачи информации в отношении действий заинтересованных сторон по обеспечению качества (в отношении деятельности, передаваемой для выполнения другой организацией рекомендуется включать в соглашение между заказчиком и исполнителем);

в) (с) мониторинг и проверка деятельности исполнителя или качества исходного сырья и упаковочных материалов от поставщика, а также определение необходимости каких-либо улучшений и их внедрение;

г) (d) мониторинг исходного сырья и упаковочных материалов для обеспечения гарантии того, что они получены от утвержденных источников с использованием согласованной цепи поставок.

Управление изменениями при переходе права собственности на продукцию в результате реорганизации производителя (2.8)

131. В случае если в результате реорганизации производителя происходит переход права собственности на продукцию, руководящему персоналу рекомендуется принимать во внимание сложность этого процесса и гарантировать, что:

а) (а) для каждой задействованной в процессе стороны определены обязанности;

б) (b) передана вся необходимая информация.

Постоянное улучшение эффективности процесса и качества продукции (3)

132. В пунктах 133-148 настоящих Рекомендаций описаны цели различных этапов жизненного цикла продукции, а также четыре характерных элемента фармацевтической системы качества.

Цели этапов жизненного цикла продукции (3.1)

Фармацевтическая разработка (3.1.1)

133. Целью фармацевтической разработки является разработка продукции и процесса ее производства для обеспечения соответствия ожидаемым характеристикам и удовлетворения потребностей пациентов, медицинских работников, требований уполномоченных органов и внутренних потребителей. Результаты исследовательских работ и клинических исследований, хотя и не входят в сферу применения настоящей главы, являются исходными данными для фармацевтической разработки.

Перенос технологии (3.1.2)

134. Цель переноса технологии – это передача знаний о продукции и процессе от разработчиков к производителям, а также внутри или между производственными площадками для обеспечения реализации продукции. Эти знания составляют основу производственного процесса, стратегии контроля, методов процесса валидации и непрерывного повышения эффективности процесса и качества продукции

Промышленное производство (3.1.3)

135. Цели промышленного производства включают реализацию продукции, установление и поддержание контролируемого состояния и способствование постоянному повышению эффективности процесса и качества продукции. Фармацевтическая система качества обеспечивает постоянное поддержание желаемого качества продукции, достижение необходимой эффективности процесса, использование надлежащих средств контроля, определение и оценку возможностей улучшения, а также постоянное увеличение объема знаний.

Прекращение производства продукции (3.1.4)

136. Цель мероприятий по прекращению производства продукции – эффективное управление конечным этапом жизненного цикла продукции. Для прекращения производства продукции рекомендуется использовать предварительно установленные методы управления такой деятельностью как хранение документации и образцов, постоянная оценка продукции (например, работа с претензиями и испытания стабильности), составление отчетов в соответствии с установленными требованиями.

Элементы фармацевтической системы качества (3.2)

137. Модель, изложенная в настоящей главе, предназначена для усовершенствования элементов фармацевтической системы качества с целью содействия применению подхода к качеству, основанного на жизненном цикле продукции. Фармацевтическая система качества включает в себя следующие четыре элемента:

- а) система мониторинга эффективности процесса и качества продукции;
- б) система корректирующих и предупреждающих действий (КАПА);
- в) система управления изменениями;
- г) проверка со стороны руководящего персонала эффективности процесса и качества продукции.

138. Указанные элементы рекомендуется применять с учетом различий между этапами жизненного цикла продукции и различной цели каждого этапа. На каждом этапе жизненного цикла продукции производителям рекомендуется оценивать перспективы для внедрения инновационных подходов по улучшению качества продукции.

139. В настоящей главе описание каждого элемента фармацевтической системы качества завершается таблицей с примерами применения каждого элемента к конкретному этапу жизненного цикла продукции.

Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции (3.2.1)

140. Производителям рекомендуется планировать и осуществлять мониторинг эффективности процесса и качества продукции, а также обеспечивать поддержание контролируемого состояния. Эффективная система мониторинга гарантирует постоянное функционирование процессов

и механизмов контроля на уровне, необходимом для производства продукции желаемого качества и выявления сфер для постоянного улучшения.

141. Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции:

а) (a) использует систему управления рисками для качества в целях установления стратегии контроля, в частности посредством определения параметров и характеристик, относящихся к фармацевтическим субстанциям, исходному сырью и упаковочным материалам, условий эксплуатации помещений и оборудования, контролю в процессе производства, спецификаций на готовую продукцию, а также соответствующие методы и частоту проведения мониторинга и контроля. Стратегия контроля способствует своевременной обратной и (или) прямой связи и соответствующим корректирующим и предупреждающим действиям;

б) (b) обеспечивает инструменты для измерения и анализа параметров и свойств, определенных в стратегии контроля (например, управление данными и статистические инструменты);

в) (c) анализирует параметры и характеристики, определенные в стратегии контроля, для постоянного обеспечения контролируемого состояния;

г) (d) определяет источники отклонений, которые влияют на эффективность процесса и качество продукции, с целью возможного постоянного улучшения, направленного на снижение или контроль отклонений;

д) (e) содержит информацию о качестве продукции, поступившую как от внутренних, так и от внешних источников, например, претензии, отказы от продукции, несоответствия, отзывы продукции, отклонения, аудиты, а также проверки уполномоченных органов и их результаты;

е) (f) обеспечивает знаниями для улучшения понимания процесса, расширять пространство проектных параметров (если они установлены) и создает возможности для применения инновационных подходов к валидации процесса.

Таблица № 1. Применение системы мониторинга эффективности процесса и качества продукции на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Полученные в процессе разработки лекарственного препарата знания о процессе и продукции и результаты их мониторинга можно использовать для установления	Мониторинг при проведении работ по масштабированию может обеспечить предварительную оценку эффективности процесса и успешное внедрение в производство. Знания, полученные во время	Четко определенная система мониторинга эффективности процесса и качества продукции применяется для обеспечения	При прекращении производства мониторинг (такой как испытания стабильности) продолжается до завершения всех испытаний. Испытания рекомендуется продолжать проводить

стратегии контроля на этапе производства.	переноса технологий и масштабирования, могут быть полезными для дальнейшей разработки стратегии контроля.	эффективности в контролируемом состоянии и для выявления сфер, требующих улучшения.	на лекарственных препаратах, находящихся в обороте.
---	---	---	---

Система корректирующих и предупреждающих действий (КАПА) (3.2.2)

142. Производителю рекомендуется обеспечить функционирование системы корректирующих и предупреждающих действий, которые основываются на результатах расследования претензий, отказов от продукции, несоответствий, отзывов, отклонений, аудита, проверок уполномоченных органов и их результатов, а также тенденциях, выявленных при проведении мониторинга эффективности процесса и качества продукции. С целью выявления основной причины в процессе расследования рекомендуется использоваться структурированный подход. Уровень усилий, формализации и документального оформления расследования соразмерен уровню рисков в соответствии с главой II настоящих Рекомендаций. Методология корректирующих и предупреждающих действий способствует улучшению продукции и процесса, а также улучшению понимания продукции и процесса.

Таблица № 2. Применение системы корректирующих и предупреждающих действий на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Исследуется изменчивость продукции или процесса. Методология КАПА может быть полезной, когда корректирующие и предупреждающие действия внедрены в итеративную схему и процесс разработки.	КАПА может использоваться в качестве эффективной системы для обратной связи, прямой связи и постоянного улучшения.	Рекомендуется использовать систему КАПА, при этом следует оценивать эффективность предпринятых действий.	Систему КАПА рекомендуется продолжать применять после прекращения производства продукции, учитывать при этом влияние на продукцию, которая остается в обороте, а также на другую продукцию, на которую могло быть оказано влияние.

Система управления изменениями (3.2.3)

143. Инновации, постоянное улучшение, результаты мониторинга эффективности процесса и качества продукции, а также система КАПА приводят к изменениям. Для правильной оценки, утверждения и внедрения

этих изменений производителю рекомендуется иметь эффективную систему управления изменениями. Управление изменениями до выдачи регистрационного удостоверения на лекарственный препарат или до внесения ФС в государственный реестр лекарственных средств отличается от управления изменениями после завершения указанных процедур.

144. Система управления изменениями обеспечивает осуществление постоянного, своевременного и эффективного улучшения. Она обеспечивает высокую степень гарантии того, что изменение не приведет к непредсказуемым последствиям.

145. В зависимости от этапов жизненного цикла рекомендуется, чтобы система управления изменениями продукции включала следующее:

а) (а) использование системы управления рисками для качества для оценки предлагаемых изменений, при этом уровень усилий и процедура оценки должны соответствовать уровню рисков;

б) (b) оценку предлагаемых изменений относительно регистрационного досье, включая пространство проектных параметров (если они установлены), и (или) в отношении текущего понимания продукции и процессов. Рекомендуется проводить оценку для определения того, требуется ли внесение изменений в регистрационное досье в соответствии с установленными нормами. Изменения в рамках пространства проектных параметров не считается изменением с точки зрения установленных требований. Однако с точки зрения фармацевтической системы качества, все изменения должны оцениваться с помощью системы управления изменениями;

в) (с) оценку предложенных изменений группой экспертов, которые имеют необходимый опыт и знания в соответствующей области (например, в сфере фармацевтической разработки, производства, качества, медицины, взаимодействия с уполномоченными органами) для гарантии того, что изменения обоснованы с технической точки зрения. Для предлагаемого изменения рекомендуется установить критерии оценки возможных результатов;

г) (d) после внедрения изменений оценка таких изменений для подтверждения того, что цель изменений была достигнута и что это не отразилось негативно на качестве продукции.

Таблица № 3. Применение системы управления изменениями на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Изменения присущи процессу фармацевтической разработки. Все изменения оформляются документально.	Система управления изменениями обеспечивает управление и документальное оформление изменений,	При промышленном производстве внедрена надлежаще оформленная система управления изменениями. Контроль,	Любые изменения после прекращения производства продукции проходят через соответствующую систему управления

Процедура управления изменениями соответствует стадии фармацевтической разработки	внесенных в процесс при переносе технологии	осуществляемый отделом качества, приводит к оценкам, основанным на научных знаниях и знаниях по анализу рисков	изменениями
---	---	--	-------------

Проверка со стороны руководящего персонала эффективности процесса и качества продукции (3.2.4)

146. Проверка со стороны руководящего персонала гарантирует управление эффективностью процесса и качеством продукции на протяжении жизненного цикла продукции. В зависимости от размера и сложности структуры организации, проверка со стороны руководящего персонала может состоять из серии проверок на различных уровнях управления. Она включает своевременный и эффективный обмен информацией, а также механизмы доведения до сведения руководства информации о соответствующих проблемах, связанных с качеством, для их оценки.

147. (a) Система проверок со стороны руководящего персонала включает:

а) (1) результаты проверок уполномоченных органов и их результаты, аудиторские и другие оценки, выполнений предписаний уполномоченных органов;

б) (2) периодические обзоры качества продукции, которые могут включать:

(i) степень удовлетворенности приобретателей посредством расследования претензий и проведения отзывов продукции;

(ii) заключения по результатам мониторинга эффективности процесса и качества продукции;

(iii) эффективность изменений процесса и продукции, включая те, которые являются результатом корректирующих и предупреждающих действий.

в) (3) любые последующие мероприятия после проверок со стороны руководящего персонала.

148. (b) Система проверок со стороны руководящего персонала определяет соответствующие мероприятия, такие как:

а) (1) улучшение процесса производства и продукции;

б) (2) обеспечение ресурсами, организация обучения и (или) перераспределение ресурсов;

в) (3) приобретение и распространение знаний.

Таблица № 4. Применение проверок со стороны руководящего персонала эффективности процесса и качества продукции на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Для обеспечения	Для обеспечения	Проверку со	Проверка со

надлежащей разработки продукции и технологического процесса рекомендуется проводить проверки со стороны руководящего персонала.	возможности производства разработанной продукции в промышленном масштабе рекомендуется проводить проверки со стороны руководящего персонала.	стороны руководящего персонала рекомендуется организовывать в качестве структурированной системы, как это изложено выше, с тем чтобы она способствовала постоянному улучшению.	стороны руководящего персонала включает такие аспекты, как стабильность продукции и расследование претензий в отношении ее качества.
---	--	--	--

Постоянное улучшение фармацевтической системы качества (4)

149. В пунктах 150-152 настоящих Рекомендаций описаны мероприятия, которые необходимо осуществлять для управления и постоянного улучшения фармацевтической системы качества

Проверка фармацевтической системы качества со стороны руководящего персонала (4.1)

150. Руководящему персоналу рекомендуется использовать утвержденные процедуры для проведения периодических проверок фармацевтической системы качества. Такие проверки включают:

а) (a) систему мер для достижения целей, связанных с фармацевтической системой качества;

б) (b) оценку показателей эффективности, которые могут использоваться для проверки эффективности процессов в рамках фармацевтической системы качества, таких как:

(1) претензии, отклонения, КАПА и процессы управления изменениями;

(2) обратная связь в отношении работ, выполняемых по договору;

(3) самоинспекции, включая оценки рисков, анализ тенденций и аудиты;

(4) внешние оценки, такие как проверки уполномоченных органов и их результаты, а также проверки со стороны приобретателей.

Мониторинг внутренних и внешних факторов, которые влияют на фармацевтическую систему качества (4.2)

151. Факторы, проверяемые руководящим персоналом, могут включать:

- а) (а) новые нормативные требования, руководства и публикации по вопросам качества, которые могут влиять на фармацевтическую систему качества;
- б) (б) инновации, способные улучшить фармацевтическую систему качества;
- в) (с) изменения экономической ситуации;
- г) (д) переход права собственности на продукцию в результате реорганизации.

Результаты проверки со стороны руководящего персонала и мониторинга (4.3)

152. Итоги проверки фармацевтической системы качества со стороны руководящего персонала и мониторинга внутренних и внешних факторов могут включать:

- а) (а) улучшение фармацевтической системы качества и связанных процессов;
- б) (б) распределение или перераспределение ресурсов и (или) обучение персонала;
- в) (с) пересмотр политики в области качества и целей в отношении качества;
- г) (д) документальное оформление результатов проверки со стороны руководящего персонала и предпринятых действий, а также своевременный и эффективный обмен информацией о них, включая информирование руководства о соответствующих результатах.

Термины и определения (5)

153. Для целей настоящей главы используются следующие основные понятия:

возможность процесса – способность процесса создавать продукцию, которая будет соответствовать требованиям к этой продукции. Понятие возможности процесса также может определяться при помощи статистических терминов;

руководство – лицо (лица), которые руководят и осуществляют на высшем уровне контроль за деятельностью организации или за его отдельной производственной площадкой, а также имеют полномочия и ответственность, чтобы задействовать ресурсы организации или его отдельной производственной площадки;

деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг) – деятельность, осуществляемая исполнителем на основании договора с заказчиком;

инновация – внедрение новых технологий или методологий;

качество – степень соответствия совокупности неотъемлемых свойств продукции, системы или процесса установленным требованиям;

контролируемое состояние – условие, при котором комплекс контрольных мероприятий постоянно обеспечивает стабильную эффективность процесса и качество продукции;

корректирующие действие – действие, направленное на устранение причины выявленного несоответствия или другой нежелательной ситуации. Корректирующее действие осуществляют для предотвращения повторного события, в то время как предупреждающее действие осуществляют для предотвращения события;

обратная связь – модификация или контроль процесса или системы исходя из их результатов или эффективности;

планирование качества – часть деятельности по управлению качеством, направленная на установление целей в отношении качества и определение необходимых операционных процессов и соответствующих ресурсов для достижения целей в отношении качества;

показатели эффективности – измеряемые значения, используемые для количественного выражения целей в отношении качества и отражения эффективности организации, процесса и системы;

политика в области качества – общие цели и направление деятельности производителя в отношении качества, которые устанавливаются руководством;

постоянное улучшение – постоянная деятельность, направленная на повышение гарантий соблюдения производителем установленных требований;

предупреждающее действие – действие, направленное на устранение причин потенциальных несоответствий или других нежелательных ситуаций;

пространство проектных параметров – многомерная комбинация и взаимодействие различных исходных переменных (например, свойств исходного сырья и упаковочных материалов), а также параметров процесса, при которых доказано обеспечение качества;

прямая связь – модификация или контроль процесса исходя из их ожидаемых результатов или эффективности.

реализация продукции – достижение производства продукции с показателями качества, соответствующими потребностям пациентов, медицинских работников, приобретателей, а также установленным требованиям;

руководство по качеству – документ, определяющий систему управления качеством, применяемую в организации;

средство улучшения – инструмент или процесс, который обеспечивает средства для достижения цели;

стратегия контроля – запланированный комплекс мероприятий по контролю, основанный на понимании данной продукции и процесса и обеспечивающий эффективность процесса и качество продукции. Этот комплекс может включать контроль параметров и характеристик, относящихся к фармацевтическим субстанциям, исходному сырью и упаковочным материалам и ингредиентам лекарственных препаратов,

условиям эксплуатации помещений и оборудования, контролю в процессе производства, спецификациям на готовую продукцию, а также соответствующие методы и частоту проведения мониторинга и контроля;

управление знаниями – систематическая деятельность по сбору, анализу, накоплению и распространению информации о продукции, производственных процессах и компонентах;

управление изменениями – систематическая деятельность по предложению, оценке, утверждению, внедрению и проверке изменений;

управление рисками для качества – систематический процесс для общей оценки, контроля, передачи информации и обзора рисков для качества лекарственных препаратов на протяжении жизненного цикла продукции;

фармацевтическая система качества, ФСК – система управления, посредством которой осуществляется руководство и контроль деятельности производителя в отношении качества;

цели в отношении качества – средства преобразования политики в области качества и стратегий в измеряемую деятельность.

Потенциальные возможности улучшения научных и основанных на анализе рисков надзорных подходов

154. Потенциальные возможности улучшения подходов, которые могут применяться уполномоченными органами:

План действий	Потенциальная возможность
1. Соответствовать требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств	Соответствие – обязательно
2. Демонстрировать эффективную фармацевтическую систему качества, включая эффективное применение принципов управления рисками для качества (например, настоящая глава и глава 2 настоящих Рекомендаций).	Возможность для: <ul style="list-style-type: none"> • увеличения использования подходов, основанных на анализе рисков, при проведении проверок уполномоченными органами.
3. Демонстрировать понимание продукции и процесса, включая эффективное применение принципов управления рисками для качества (например, глава 2 настоящих Рекомендаций и Руководство Международной конференции по гармонизации «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8)*.	Возможность для: <ul style="list-style-type: none"> • содействия научно-обоснованной оценке фармацевтического качества; • обеспечения возможности применения инновационных подходов к процессу валидации; • внедрения механизмов выдачи разрешения на выпуск в реальном времени.
4. Демонстрировать эффективную	Возможность для:

* Справочно: Руководство Международной конференции по гармонизации «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8) опубликовано по адресу в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf

<p>фармацевтическую систему качества и понимание продукции и процесса, включая эффективное использование принципов управления рисками для качества (например, настоящая глава, Руководство Международной конференции по гармонизации «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8) и глава 2 настоящих Рекомендаций).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • увеличения использования подходов, основанных на анализе рисков, при проведении проверок уполномоченными органами; • содействия научно-обоснованной оценке фармацевтического качества; • оптимизации научно-обоснованных и основанных на анализе рисков процессов изменений, вносимых после регистрации лекарственных средств, для извлечения максимальной пользы от инноваций и постоянного улучшения; • обеспечения возможности применения инновационных подходов к процессу валидации; • внедрения механизмов выдачи разрешения на выпуск в реальном времени.
--	--

**Схема модели фармацевтической системы качества
в соответствии с настоящей главой**



155. На представленной схеме показаны основные особенности модели фармацевтической системы качества (ФСК). Фармацевтическая система качества охватывает весь жизненный цикл продукции, включая фармацевтическую разработку, перенос технологии, промышленное производство и прекращение производства, как показано в верхней части схемы. Схема также показывает, что требования Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств распространяются на производство лекарственных препаратов для клинических исследований.

Следующий горизонтальный блок иллюстрирует важность обязанностей руководящего персонала (которые разъясняются в пункте 113 настоящих Рекомендаций) в отношении всех этапов жизненного цикла продукции. В следующем за ним горизонтальном блоке приведен перечень элементов фармацевтической системы качества, которые являются опорными для модели ФСК. Эти элементы следует применять с учетом различий между этапами жизненного цикла продукции и различной цели каждого этапа, осознавая возможности выявления сфер для постоянного улучшения.

В наборе горизонтальных блоков в нижней части схемы показаны средства улучшения: управление знаниями и управление рисками для

качества, которые применяются на протяжении всех этапов жизненного цикла. Эти средства улучшения способствуют достижению целей фармацевтической системы качества в отношении реализации продукции, установления и поддержания контролируемого состояния и содействуют постоянному улучшению.

IV. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОФОРМЛЕНИЮ ДОКУМЕНТОВ ПО СЕРТИФИКАЦИИ СЕРИИ

Основные требования

156. В настоящей главе изложены рекомендации к содержанию сертификата серии лекарственного средства (далее также – сертификат серии).

157. Каждую серию лекарственного средства, в том числе перемещаемую между странами, в которых соблюдаются требования по организации производства и контроля качества лекарственных средств, рекомендуется сопровождать сертификатом серии, выданным производителем лекарственного средства.

158. Сертификат серии рекомендуется выдавать после полного качественного и количественного анализа лекарственного средства для гарантии того, что качество лекарственного средства соответствует всем требованиям регистрационного досье. Сертификат серии подтверждает, что серия соответствует спецификациям и произведена в соответствии с регистрационным досье. В сертификате серии приводятся подробные спецификации на лекарственное средство, ссылки на аналитические методы, полученные результаты аналитических испытаний, а также содержится подтверждение того, что записи по производству, упаковке и контролю качества серии проверены и сделан вывод об их соответствии требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств. Сертификат серии подписывается лицом, ответственным за подтверждение того, что серия пригодна к выпуску.

159. Организации, реализующей лекарственное средство, рекомендуется получать и сохранять выданный производителем сертификат серии. По запросу указанный сертификат предоставляется представителям уполномоченных органов. Выданный производителем сертификат серии может иметь особое значение для того, чтобы не проводить повторный контроль, если это допускается соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации.

160. При необходимости сертификат серии может выдаваться для продукции, не являющейся готовым лекарственным препаратом (в частности, для промежуточной продукции, нерасфасованной или частично упакованной продукции).

161. Сертификат серии также может выдаваться на фармацевтические субстанции и лекарственные препараты, предназначенные для клинических исследований.

Содержание сертификата серии лекарственного средства

162. Сертификат серии рекомендуется оформлять на бланке производителя с указанием следующих сведений:

- 1) название продукции;
- 2) страна - импортер;
- 3) номер регистрационного удостоверения или указание на проведение клинических исследований;
- 4) дозировка и (или) активность;
- 5) лекарственная форма;
- 6) размер и тип упаковки;
- 7) номер серии;
- 8) дата производства;
- 9) дата окончания срока годности;
- 10) названия (если применимо), адреса и номера лицензий в отношении всех производственных площадок и мест проведения контроля качества;
- 11) заключение о соответствии производителя требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств для всех производственных площадок, приведенных в подпункте 10 настоящего пункта;
- 12) результаты анализов;
- 13) комментарии;
- 14) заявление о сертификации;
- 15) фамилия, имя, отчество (при наличии) и должность уполномоченного лица;
- 16) подпись уполномоченного лица;
- 17) дата подписания.

Пояснения по оформлению сертификата серии лекарственного средства

163. Название продукции: патентованное название, торговое название или собственное название в стране-импортере (в зависимости от того, что применимо). В случае лекарственных препаратов для клинических исследований – номер кода, содержащийся в заявлении о получении разрешения на проведение клинического исследования.

164. Страна - импортер: если продукция предназначена для реализации на территории Российской Федерации, в том числе если такая продукция произведена на территории Российской Федерации, то страной - импортером является Российская Федерация.

165. Номер регистрационного удостоверения или указание на проведение клинических исследований: номер регистрационного удостоверения на лекарственное средство в стране - импортере. В отношении лекарственных препаратов для клинических исследований – указание на проведение клинических исследований.

166. Дозировка и (или) активность: название и количество в единице лекарственной формы всех фармацевтических субстанций. В отношении лекарственных препаратов для клинических исследований, включая плацебо, способ предоставления такой информации не должен приводить к раскодированию «слепого» исследования.

167. Лекарственная форма: указание конкретной лекарственной формы (например, таблетки, капсулы, мази).

168. Размер и тип упаковки: должна быть указана вместимость упаковки тары и его тип (например, ампулы, флаконы, блистеры).

169. Номер серии (номер партии, относящийся к продукции): уникальная комбинация цифр, букв или символов, идентифицирующая серию, по которой можно проследить историю производства и оптовой торговли серии.

170. Дата производства: указывается в соответствии с требованиями, установленными в стране - импортере.

171. Дата окончания срока годности: указанная на таре и (или) этикетке дата, для определения времени, на протяжении которого ожидается, что продукция при ее хранении в требуемых условиях соответствует утвержденным в стране-импортере спецификациям, действующим в течение всего срока годности; после этой даты продукцию применять не следует.

172. Названия (если применимо), адреса и номера лицензий в отношении всех производственных площадок и мест проведения контроля качества: указываются все производственные площадки, связанные с данным производством, включая упаковку и (или) маркировку и контроль качества серии с указанием названия (если применимо), адреса и номера соответствующей лицензии. Названия (если применимо) и адреса соответствуют лицензии на производство лекарственных средств.

173. Заключение о соответствии производителя требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств для всех производственных площадок, приведенных в пункте 10: указываются номера заключений.

174. Результаты анализов: приводятся утвержденные спецификации, все полученные результаты и ссылки на примененные методы (можно привести ссылку на отдельный подписанный с проставлением даты документ, подтверждающий качество, который должен быть приложен).

175. Комментарии: указывается какая-либо дополнительная информация, которая может быть полезной для импортера и (или) лица, осуществляющего проверку, подтверждающего соответствие серии (например, специальные условия хранения или транспортировки).

176. Заявление о сертификации: заявление охватывает производство, включая упаковку и (или) маркировку и контроль качества. Рекомендуется использовать следующий текст: «Настоящим я подтверждаю, что приведенная выше информация является достоверной и точной. Эта серия продукции произведена (включая упаковку и (или) маркировку и контроль качества) на вышеуказанной производственной площадке (площадках) в полном соответствии с требованиями Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, а также в соответствии со спецификациями, содержащимися в регистрационном досье страны - импортера или в наборе спецификаций на лекарственный препарат для клинических исследований. Записи по производству, упаковке и анализу проверены и установлено их соответствие требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».

177. Фамилия, имя, отчество (при наличии) и должность уполномоченного лица: при указании данных сведений включается название и адрес производственной площадки, на которой такое уполномоченное лицо осуществляет свою деятельность, если в пункте 10 приведено больше одной производственной площадки.

178. Подпись уполномоченного лица: проставляется собственноручная подпись уполномоченного лица.

179. Дата подписания: проставляется дата подписания сертификата с указанием числа, месяца и года его подписания.

180. При оформлении сертификата серии лекарственного средства термины «серия» и «партия», а также термины «контроль качества» и «испытания» используются как равнозначные.