



# Стандарты надлежащих практик

Татьяна Владимирова,

Руководитель обеспечения качества внешней цепи поставок «ВЕРОФАРМ» (группа Abbott)\*

Данные 2017г.

# Из истории вопроса

**1902г.** Более 10 детей умерло от дифтерийного антитоксина, инфицированного активной (живой) столбняковой бактерией. Конгресс США принял закон о биопрепаратах, по которому производство биопрепаратов проходило тщательную проверку и тестирование.

**1906г.** Конгресс США принял «Закон о доброкачественности пищевых продуктов и медицинских препаратов». Впервые **серьезные требования были выдвинуты к маркировке продукции:** было определено, какую информацию о препарате считать неточной или недостаточной.

**Стало возможно создание первого органа,** подконтрольного государству, который стал занимался вопросами производства пищевых продуктов и медицинских препаратов.

Теперь на этикетке лекарства **требовалось указывать наиболее опасные ингредиенты.** Неточные или фальшивые сведения признавались незаконной маркировкой (надписи, рисунки или узоры на этикетке, несущие недостоверную информацию и вводящие в заблуждение).

Недопустимой признавалась упаковка без информации.

# Из истории вопроса

**1933г. Выставка «Американская комната страха».** Организатор выставки – FDA, цель – показать то, что закона 1906г. недостаточно. Представлены лекарства, косметические средства и продукты, применение которых вредит здоровью: препарат для похудения, неизбежно приводящий к смерти пациента; крема и лосьоны, которые вызывали отравление ртутью; краска для волос, приводящая к отравлению свинцом и т.д.

**1938г. Конгресс США принял «Закон о пищевых продуктах, медикаментах и косметике».** Теперь производители **обязаны подтверждать безопасность применения своей продукции.** Закон расширил полномочия FDA и позволил ей проводить инспекции предприятий, изготавливающих такую продукцию. В случае нарушения закона производство могло быть приостановлено или закрыто.

**1941г.** Около 300 человек погибло и пострадало от принятия сульфатиазоловых таблеток, в которые было добавлено успокоительное средство фенobarбитал.

В этом же году стала обязательной **пакетная (групповая) сертификация отдельных видов препаратов:** инсулина и пенициллина, а затем распространилась на все антибиотики.

# Из истории вопроса

Теперь FDA выдавала разрешение на реализацию данной партии после проведения анализа проб.

Обязательная сертификация каждой партии выпускаемых препаратов была отменена лишь в 1983г.

1944г. Закон «О здравоохранении» решал проблемы в сфере регулирования биологических продуктов и контроля над инфекционными заболеваниями.

60-е годы XX столетия Талидомидовая трагедия. С 1956 по 1962гг. в ряде стран мира по разным подсчетам родилось от 8000 до 12000 детей с уродствами, вызванными применением талидомида.



Френсис Келси, доктор и фармаколог, провела анализ и запретила его ввоз на территорию США. В 1962 г. удостоена высшей награды «За выдающиеся заслуги перед Отечеством».



# Из истории вопроса

**Талидомидовая трагедия – истоки GCP.** Конгресс США принял поправку, обязывающую производителей подтверждать не только безопасность, но и эффективность своей продукции. Новая продукция должна была проходить испытания на животных, до начала массового производства.

При проведении испытания на людях, необходимо было, получить их письменное согласие на употребление проверяемого препарата. Вся ответственность за проведение испытания ложилась на исследователей.



Первые правила GMP (надлежащей производственной практики) были изданы в США в 1963г. и представляли собой двухстраничный документ, суть которого сводилась к тому, что производители придерживались требований «фармацевтического порядка». Главным образом это было направлено на аутсайдеров отрасли, предприятия, производящие дженерики.



# Из истории вопроса

1976г. Утвержден окончательный вариант правил GMP, он распространялся на производство и сбыт медицинских препаратов и медицинского оборудования (производственные помещения, оборудование, технологии производства, методы и средства контроля этапов производства и готовой продукции, упаковка продукции, выпуск продукции, соответствие заявленных характеристик эффективности).

1978г. Закон расширяет полномочия FDA по контролю за медицинской техникой. Поправки форсированы инцидентами с внутриматочными средствами по предотвращению беременности, которыми пользовались свыше 2 млн. женщин. Многие женщины серьезно пострадали. Это средство убрали с рынка.

1979г. Приняты правила GLP, регулирующие организацию и контроль качества лабораторных исследований. Контролируются доклинические лабораторные исследования, проведение которых направлено на получение разрешения на продажу лекарственных препаратов, пищевых добавок, медицинского оборудования и инструментов, биопрепаратов. Правила обеспечивают должный уровень достоверности данных, полученных в результате исследования.

# Из истории вопроса

Homebuyers still want fixed mortgage rates: survey —Real Estate

Four film reviews: "Yes, Giorgio", "Sorceress", "Gregory's Girl", "The Jury"

In Showcase

Sally Struthers: Divorced mother on TV and in real life



## THE DAILY HERALD

Arlington Heights Edition

110th Year—252—Folddock Publications Friday, October 1, 1982 6 Sections—25 Cents

## 5 dead after taking Tylenol capsules filled with cyanide

by Peter Rapp  
and Joan Van Wie

Five unexplained deaths are dead at the same time, capsules of Extra-Strength Tylenol that were filled with cyanide.

The poisonings occurred a week after a local news outlet reported that a woman who works for a major pharmaceutical firm had been given a cyanide capsule. All United States will now conduct a massive recall of Extra-Strength Tylenol capsules. Authorities were alerted to check their bottles because the capsules contain 100 mg of the active ingredient, but were found to have the active ingredient, and to contain only Tylenol products registered at the factory.

The victims include 12-year-old Mary Katherine of Elk Grove Village; 27-year-old Alan Lewis of Arlington Heights; and his 23-year-old brother Stephen, a Pace resident who was hospitalized and died the previous day in an attempt to take his own life after he learned of the recall. He was found dead in his apartment on Oct. 29. The other victims were a 23-year-old woman, a 23-year-old man, and a 23-year-old woman.

The victims include 12-year-old Mary Katherine of Elk Grove Village; 27-year-old Alan Lewis of Arlington Heights; and his 23-year-old brother Stephen, a Pace resident who was hospitalized and died the previous day in an attempt to take his own life after he learned of the recall. He was found dead in his apartment on Oct. 29. The other victims were a 23-year-old woman, a 23-year-old man, and a 23-year-old woman.

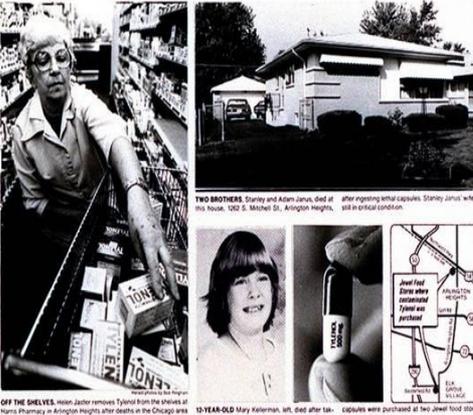
Local police said the contaminated capsules that linked Mary Katherine and the Jones brothers were purchased from the Elk Grove Village store in Arlington Heights and Elk Grove Village. Some stores purchased for Tylenol at Frank's Food Products in Matteson.

AN ESTIMATED 14,000 capsules from the same batch were shipped to the Midwest in late August and were found in a total of 17 stores and by other distributors throughout North America.

Dr. Barry D. Schwartz, the deputy medical examiner who performed the autopsy, said as many as three contaminated capsules were found in each of the bottles of Tylenol that were taken from the Katherine and Jones families. Several other bottles of the capsules were found and because the capsules had been opened, the capsules were unusable. The capsules were found in the bottles of Tylenol that were taken from the Katherine and Jones families. Several other bottles of the capsules were found and because the capsules had been opened, the capsules were unusable.

Michael Schwartz, chief investigator of the medical examiner's office, said the contaminated capsules had been found in each of the bottles of Tylenol that were taken from the Katherine and Jones families. Several other bottles of the capsules were found and because the capsules had been opened, the capsules were unusable.

Police, fire and health department officials cooperated in a public notification program which consisted of notifying the public of the recall. The program was coordinated by the Chicago Police Department. The program was coordinated by the Chicago Police Department.



## Close-to-home deaths trigger wave of fear

by Anne Morris

Many stores removed all Tylenol products from the shelves before the recall began Thursday. Thursday an unusual incident linked the deaths of five people to the capsules. The capsules were found in the bottles of Tylenol that were taken from the Katherine and Jones families. Several other bottles of the capsules were found and because the capsules had been opened, the capsules were unusable.

Police, fire and health department officials cooperated in a public notification program which consisted of notifying the public of the recall. The program was coordinated by the Chicago Police Department. The program was coordinated by the Chicago Police Department.



1982г. «Тайленоловая История» или «Чикагский отравитель»: в США обнаружены отравленные капсулы ацетаминофена. 12-летняя Мэри Келлерман пожаловалась родителям на простуду. Родители дали девочке капсулу ацетаминофена «Tylenol Extra-strength», а через несколько часов она умерла.

Позже после принятия данного лекарства погибли еще шесть человек, включая троих членов одной семьи, а также роженицу – мать четырех детей.

Компания-производитель Тайленола была вынуждена отозвать 31 миллион банок с лекарством по всей стране.

1983г. Закон, согласно которому за вскрытие готовой продукции и добавление в лекарственные препараты ядов несется уголовная ответственность.



# Из истории вопроса

**1990г.** Введены правила электронного учета: предполагают создание механизмов, осуществляющих контроль над обеспечением безопасности и точности использования **всех компьютерных систем**.

**1992г.** Конгресс США принял **Закон о дженериковых препаратах**. Цель – пресечь взяточничество и мошенничество со стороны руководителей производителей дженериков, подкупающих сотрудников FDA.

**1998г.** «**Руководство для производства: производство, переработка и хранение активных фармацевтических ингредиентов**».

Стандарты GMP FDA дополнялись в 1965, 1971, 1978, 1987, 1992гг., а первый международный документ, созданный специалистами ВОЗ и посвященный GMP, появился в 1968 году.

**В 1969 году была принята резолюция ВОЗ, которая предписывала применять правила GMP WHO всем странам.**

# Из истории вопроса



World Health  
Organization

В 1991 году появились правила GMP стран Европейского Союза (GMP EU), утвержденные [Директивой 356/91](#).

В 2003 году в эту Директиву были внесены изменения [Директивой 2003/94](#).

В России в 2001г. был принят стандарт, близкий к правилам GMP.

В 2004г. был введен в действие ГОСТ Р 52249-2004, соответствующий правилам GMP Европейского Союза.

С 1 января 2005г. соблюдение правил GMP в фармацевтическом производстве в РФ является обязательным.



# Терминология

- ✓ GMP – Good Manufacturing Practice
- ✓ GDP – Good Distribution Practice
- ✓ GPVP – Good Pharmacovigilance Practice
- ✓ GSP – Good Storage Practice
- ✓ GCP – Good Clinical Practice
- ✓ GLP – Good Laboratory Practice
- ✓ GAP – Good Auditing Practice
- ✓ cGMP – current GMP

# GMP – Good Manufacturing Practices – надлежащая практика производства

1. Это **концепция** обеспечения качества лекарственных средств.

Важнейшим аспектом внедрения правил GMP является **гуманитарный** — **понимание того, что потребитель достоин того, чтобы пользоваться безопасными, эффективными и качественными лекарственными препаратами** отечественного производства, отвечающими к тому же покупательным возможностям.

2. Это **единая система требований** по организации производства, контролю качества ЛС от начала переработки сырья до получения готового продукта.

Это руководящий, **нормативный документ, которому и производство, и любая фармацевтическая компания обязаны подчиняться.** Правила GMP в той или иной форме признаны в 140 государствах мира. Правила GMP обязательны для всех предприятий, выпускающих готовые лекарственные формы (ГЛФ), продукцию медицинского назначения, а также субстанции.

# Почему стандарт GMP не был принят в СССР

В бывшем СССР существовал ряд факторов, которые позволяли выводить на рынок качественные лекарства и компенсировали отсутствие общепризнанных мировых стандартов:

- централизованная система закупок производственного сырья и готовых ЛС;
- единая документация для всех производителей ЛС (единый технологический регламент, общие фармакопейные статьи);
- высокий уровень доступности и качество медицинской помощи;
- отсутствие практической необходимости в самолечении, так как существовал строгий контроль врача за ходом лечения;
- жесткая инерционная система допуска на рынок новых препаратов, вследствие чего сформировалась устоявшаяся номенклатура ЛС (единичные инновационные препараты на рынке, ограниченный доступ к ним широких слоев населения);
- эффективно работала Государственная инспекция по контролю качества ЛС. Эта система включала два основных направления, одно связано с контролем вновь создаваемых ЛС, а другое — с контролем качества ЛС, выпускаемых предприятиями медицинской промышленности или изготавливаемых в аптеках.

# Подробнее о GMP



**Подобно Фармакопеям, правила GMP неоднородны.**

Имеются:

- Международные правила GMP, их принимает и разрабатывает Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ),
- Региональные – страны европейского экономического сообщества (ЕЭС),
- Правила GMP ассоциации стран Юго-Восточной Азии,
- Национальные правила GMP, приняты в 30 странах мира.

# Российский стандарт GMP

## Работа по правилам GMP позволяет производителям

- повысить конкурентоспособность своих препаратов как на внутреннем, так и на мировом рынках,
- увеличить экспортный потенциал,
- участвовать в международном разделении труда.

Российский стандарт GMP был подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ).

В 2004г. утвержден Постановлением Госстандарта России от 10 марта 2004 года №160-ст ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который гармонизирован с правилами GMP (Good Manufacturing Practice for medicinal products) Европейского Союза.

Приказ МЗ и МЭР введен в действие с 1 января 2005 года, и соблюдение правил GMP в фармацевтическом производстве в РФ является обязательным.

# Российский стандарт GMP

**Апрель 2016г.** Приказом Минпромторга России № 1153 «Об утверждении реестра инспекторов, осуществляющих инспектирование производителей лекарственных средств на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики» в Департаменте развития фармацевтической и медицинской промышленности и ФБУ «ГИЛС и НП» **создан государственный инспекторат.**



Чтобы сертифицировать производство, занимающееся изготовлением лекарственных препаратов, ФБУ «ГИЛС и НП» периодически инспектирует производителя и подтверждает, что оснащение и производственные процессы соответствуют требованиям GMP Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). **Лицензия на производство при работе по GMP действительна в течение 5 лет**, соответствует международным требованиям и имеет международное признание.

# Основные требования к организации производства и контролю ЛС

Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 N 29938):

1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА (ГЛАВА 1)
2. ПЕРСОНАЛ (ГЛАВА 2)
3. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ (ГЛАВА 3)
4. ДОКУМЕНТАЦИЯ (ГЛАВА 4)
5. ПРОИЗВОДСТВО (ГЛАВА 5)
6. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА (ГЛАВА 6)
7. ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ, ПЕРЕДАВАЕМАЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ДРУГОЙ
8. ОРГАНИЗАЦИИ (АУТСОРСИНГ) (ГЛАВА 7)
9. ПРЕТЕНЗИИ И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ (ГЛАВА 8)
10. САМОИНСПЕКЦИЯ (ГЛАВА 9)

# A2B: Академия для бизнеса