**"GMP в системе документов по созданию, производству, хранению лекарственных средств"**

**Введение**

**стандарт лекарственный качество хранение**

Лекарственные средства относятся к категории продукции, источники опасности которой могут возникать в равной степени как на стадии разработки, так и на стадии производства.

В фармацевтической сфере на национальном и международном уровнях эволюционно сформировалась система управления качеством, без которой невозможно современное развитие отрасли, учитывая высокую степень риска лекарственных средств для здоровья и жизни человека. Фактор качества в основном закладывается в лекарство в процессе разработки, подтверждается в ходе клинических испытаний, государственной экспертизы и регистрации, обеспечивается в процессе серийного производства, поддерживается на всех стадиях распределения и контролируется путем выборочных испытаний образцов готовой продукции, инспектирования условий производства и осуществления надзора за применением и побочными реакциями.

Общепринятыми в мире являются так называемые GхP, то есть надлежащие практики, являющиеся системой стандартов, контролирующих фармацевтическую промышленность и рынок, соблюдение которых обязательно на разных этапах жизненного цикла лекарственного средства.

GLP - good laboratory practice - качественные лабораторные исследования (или практика) - предполагает тщательное изучение нового препарата на различных животных с их современным качественным обследованием для исключения неожиданных неблагоприятных последствий при применении препарата у людей.

GCP - good clinical practice - качественные клинические исследования (или практика) - включает основные принципы и требования к организации этих исследований, гарантирующие надежность и достоверность полученных данных и обеспечивающие защиту прав человека.

GMP - good manufacturing practice - качественное производство, обеспечивающее выпуск лекарств, соответствующих утвержденным государственным органом стандартам.

GSP - good storage practice – правила организации складского хранения лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

**GDP -** надежная дистрибьюторская практика.

**GPP -** надлежащая аптечная практика.

Все эти документы нацелены на решение глобальных проблем международной унификации — стандартизации сведений, имеющих приоритетное значение для всемирного здравоохранения.

Важно отметить, что процессы создания, изучения, производства, широкого применения лекарств должны быть достаточно связаны, а специалисты в каждой из этих областей в достаточной степени понимать друг друга.

Международные стандарты GхP составляют систему управления качеством лекарственных средств и позволяют регламентировать производство, хранение и распространение лекарственных средств. Стандарт GMP является частью этой системы и представляет собой свод норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов.

В отличие от процедуры контроля качества путём исследования выборочных образцов таких продуктов, которая обеспечивает пригодность к использованию лишь самих этих образцов (и, возможно, партий, изготовленных в ближайшее к данной партии время), стандарт GMP отражает целостный подход и регулирует и оценивает собственно параметры производства и лабораторной проверки.

Международный стандарт GMP включает в себя достаточно обширный ряд показателей, которым должны соответствовать предприятия, выпускающие ту или иную продукцию. GMP для фармацевтических предприятий определяет параметры каждого производственного этапа — от материала, из которого сделан пол в цеху, и количества микроорганизмов на кубометр воздуха до одежды сотрудников и маркировки, наносимой на упаковку продукции.

В настоящее время важнейшими элементами концепции GMP являются:

* соответствие всей технологической и контрольной документации на производстве содержанию регистрационного досье на соответствующий препарат;
* жесткий контроль за соблюдением правил, предполагающий не только декларированное, но и фактическое применение санкций к предприятиям-нарушителям.

Требования, включенные в представленные кодексы GLP, GCP, GMP, GSP, **GDP**, **GPP** одобрены мировым сообществом, хотя они незначительно отличаются в разных регионах и странах и продолжают постоянно совершенствоваться.

**История возникновения GMP**

История GMP начинается с 1963 года в США, где были разработаны специальные правила, регламентирующие условия качественного и безопасного производства лекарств – стандарт GMP, в которые впоследствии вносились дополнения (в 1965, 1971, 1978, 1987, 1992 годах). А первый международный документ по GMP, разработанный специалистами ВОЗ, появился в 1968 году. Чуть позже - в 1969 году была принята резолюция ВОЗ, которая предписывала применять правила GMP всем странам.

Начиная с 70-х годов прошлого столетия, концепция GMP получает широкое распространение во всем мире, за исключением Советского Союза. В то время Минздрав СССР заявил о своей незаинтересованности во внедрении подобных правил, и в последствии вопрос перехода к GMP предприятий советской медицинской и микробиологической промышленности был отложен вплоть до 1991 года. Вместо этого, в 1974 году в СССР были введены рекомендательные правила производства лекарств РТМ 64-7-81-74. Пересмотренные в 1981 году правила ОМУ 64-33-81 также значительно отличались от правил GMP.

В 1991 году появились новые правила GMPстран ЕС (GMP EU), утвержденные Директивой 356/91, в которую в 2003 году были внесены изменения Директивой 2003/94. В СССР, в этом же году, была сделана попытка гармонизации российских правил с международной практикой, введен стандарт РД 64-125-91, который имел некоторые принципиальные отличия от GMP ЕС и GMP ВОЗ. И только после распада СССР страны СНГ самостоятельно приступили к созданию нормативной базы к правилам GMP.

В России в 2001 году был принят стандарт, близкий к правилам GMP, который устанавливает, что с 1 июля 2000 года прием в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий-производителей лекарственных средств и фармацевтических субстанций, выдача этим предприятиям лицензий на производство, хранение и распространение продукции осуществляются лишь в случае соответствия стандарту GMP в его российском варианте.

Российский стандарт GMP был подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ). В 2004 году был 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 Европейского Союза. Приказом Ростехрегулирования от 20 мая 2009 года N 159-ст утвержден и вводится в действие с 1 января 2010 года ГОСТ Р 52249-2009 взамен ГОСТ Р 52249-2004. Настоящий стандарт является идентичным переводом правил GMP Европейского Союза (GMP ЕС) по состоянию на 31 января 2009 года.

**Внедрение правил GMP в России**

Правила GMP – важный элемент системы обеспечения качества лекарственных средства (ЛС); по существу это – вторая фармакопея. Исходя из этого, внедрение правил отвечает интересам потребителей ЛС. Вместе с тем без их внедрения невозможно нормальное развитие самого фармпроизводства.

Проблема внедрения в отечественную фармацевтическую промышленность правил GMP имеет длинную предысторию. Сами по себе требования, сформулированные в этих правилах, можно условно разделить на три группы:

– оборудование, стерильность, качество помещений;

– методы контроля, ведения документации;

– обучение персонала навыкам работы по правилам GMP.

В мировой практике существует стремление к гармонизации национальных правил с международными, что позволяет унифицировать оборудование, конструкцию помещений и т.п. Следует отметить, что требования GMP постоянно ужесточаются, видоизменяются, так как непрерывно происходит замена и внедрение новых технологий, нового оборудования, новых продуктов, новых лекарственных форм.

Многие элементы технологий, включённые в GMP, были разработаны и использовались в СССР ещё в1970–1980-е годы.

Однако правила GMP как целостная система, удовлетворяющая мировым стандартам, стали обсуждаться с середины 1990-х годов. Первоначально они воспринимались с большим скептицизмом. Считалось, что их внедрение будет дорогостоящим, неэффективным и в условиях «перестройки» подорвёт производство отечественных лекарственных препаратов. В начале 2000-х годов число «неверующих» сократилось, так как стала понятна роль GMP в повышении качества продукции. Кроме того, эти правила были обязательным условием для вхождения в Европейский союз, обеспечения экспорта, международного признания. Делались многочисленные попытки написать отечественные правила, гармонизировать их с международными, создать систему обучения персонала и прежде всего руководителей отрасли и предприятий. Однако до сих пор официальным документом для модернизирования фармпредприятий, соответствующим GMP, является ОСТ-42510-98, утверждённый ещё в 1998 году. Он устарел по существу, не подходит под международные стандарты. В связи с этим был осуществлён перевод европейских документов, на основе которых разработали ГОСТ-Р-52249, который был издан в 2004 году. Критика этого документа продолжается до сих пор из-за качества перевода, готовятся новые документы, но все они по сей день носят рекомендательный характер. В федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» (N 61-ФЗ от 12 апреля 2010 года) Минздравсоцразвития предусмотрено введение правил GMP с 2014 года, однако до сих пор не ясно, какой документ будет положен в основу лицензирования. Те отечественные предприятия, которые получили международный сертификат GMP, перестраивали свои производства в соответствии с этими правилами. Очевидно, что из существующих 480 фармпредприятий только небольшая группа сможет пройти лицензирование по современным правилам GMP. Это связано с большими капитальными затратами, необходимостью переподготовки кадров, решением социальных проблем персонала предприятий, которые не пройдут лицензирование. Нужны законодательные решения, которые создадут преференции предприятиям, работающим в соответствии с правилами GMP (в том числе по закупкам госзаказа), налоговые каникулы, уменьшение таможенных платежей на новейшее оборудование. Надо понимать, что технологии фармацевтических производств постоянно изменяются и совершенствуются, что, безусловно, будет отражаться и на международных правилах GMP. Только современные высокорентабельные фармацевтические предприятия могут выдержать соответствие международным стандартам.

**Создание лекарственных средств**

Разработка новых лекарственных средств осуществляется совместными усилиями многих отраслей науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии, фармации. Создание нового лекарственного средства представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам, утвержденным государственными учреждениями Фармакопейным Комитетом, Фармакологическим Комитетом, Управлением МЗ РФ по внедрению новых лекарственных средств. Процесс создания новых лекарственных средств выполняется в соответствии с международными стандартами GLP, GCP и GMP. Знаком соответствия разрабатываемого нового лекарственного средства этим стандартам является официальное разрешение процесса его дальнейшего исследования IND (Investigation New Drug).

Для рационального применения новых лекарственных средств, достижения их максимального терапевтического действия и предупреждения побочных реакций необходимо уже на стадии испытаний получить всестороннюю характеристику препарата, данные обо всех его лечебных и возможных отрицательных свойствах.

#### Доклинические испытания

#### Проведение доклинических исследований на животных обязательно при создании новых фармакологических препаратов. На этом этапе разработки исследуются фармакодинамика и фармакокинетика веществ, устанавливаются их специфическая активность и безопасность, определяются оптимальные дозы и продолжительность употребления. Все экспериментальные исследования на животных должны соответствовать международным стандартам.

#### Проведение экспериментов на животных должно соответствовать международному стандарту Надлежащей лабораторной практики (GLP), устанавливающему, в частности, требования к виду животных, их количеству, полу, возрасту, условиям содержания и разведения. GLP (Good Laboratory Practice) определяется как система обеспечения качества, касающаяся процесса организации неклинических исследований безопасности в сфере охраны здоровья и условий, в которых они планируются, выполняются, контролируются и регистрируются, включая составление и архивирование отчетов. Эти правила приняты для обеспечения надежности (точности) получаемых данных и соблюдения принципов гуманного обращения с лабораторными животными. Внедрение GLP и других стандартов в практику доклинических исследований преследует две цели: защиту интересов потребителей медикаментов и содействие международной торговле лекарствами (через взаимное признание странами результатов исследований).

Доклинические исследования лекарственных средств проводятся организациями - разработчиками лекарственных средств по правилам лабораторной практики, утвержденным федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств.

Доклинические исследования лекарственных средств проводятся по утвержденному плану с ведением протокола и составлением отчета, в которые заносятся результаты доклинических исследований лекарственных средств.

**Материалы доклинического исследования**

Материалы доклинического исследования лекарственных средств– комплект документов доклинического изучения лекарственного средства, включающий отчеты по химическим, физическим, биологическим, микробиологическим, фармацевтическим, фармакологическим, токсикологическим и другим экспериментальным научным исследованиям или литературные данные относительно состава, показателей качества и методов контроля качества, свойств, специфической активности и безопасности лекарственного средства, включая протоколы доклинического изучения.

Стандартные операционные процедуры– документы, в которых детально изложено выполнение определенных лабораторных процедур, которые, как правило, не детализированы в протоколах исследований и методических руководствах.

Протокол доклинического исследования– документ, который описывает задачи, методологию, процедуры, методы статистической обработки данных и организацию исследования.

Первичные данные исследования– документы, отражающие наблюдения и манипуляции, проводимые во время исследования (записи в рабочих листах, лабораторных журналах, фотографии и фильмы, распечатки с автоматизированных приборов, дискеты, записи параметров окружающей среды в комнатах содержания животных, сертификаты на животных, текущая документация состояния здоровья животных, записи об эксплуатации и техническом обслуживании оборудования, расчетные процедуры).

Отчет о проведенных исследованиях– представленные в письменной форме результаты доклинического исследования лекарственного средства, включающие описание доклинических и статистических методов, данные, полученные в ходе исследования, и выводы.

Стандартные операционные процедуры

Стандартные операционные процедуры разрабатываются на все производственные операции, включая: поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование и хранение исследуемых и стандартных веществ; обслуживание и калибровку измерительных приборов и оборудования для контроля окружающей среды; приготовление реактивов, питательных сред, кормов; ведение записей, отчетов и их хранение; обслуживание помещений, в которых содержатся тест-системы, прием, транспортировку, размещение, описание, идентификацию и уход за тест-системами; обращение с тест-системами; обезвреживание или утилизация тест-системы; осуществление программы по обеспечению качества.

Соблюдение стандартных операционных процедур осуществляется в целях обеспечения качества, достоверности и воспроизводимости результатов исследования.

Отклонения от СОП должны быть документально оформлены и согласованы с руководителем исследования. Стандартные операционные процедуры подлежат своевременному пересмотру.

Отчет о проведенных исследованиях

Заявитель в течение 30 дней после окончания проведения доклинического исследования лекарственного средства представляет в ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Фармакологический комитет Минздрава России отчет о проведенном исследовании.

В отчете о доклиническом исследовании лекарственного средства должны быть представлены:

* Название, адрес Учреждения, даты начала и завершения доклинических исследований, цель и задачи исследования.
* Описание исследуемого лекарственного средства, включая сведения о физических, химических, биологических, фармацевтических свойствах, составе лекарственной формы.
* Вид исследования, характеристика и обоснование тест-системы, отобранной для проведения доклинических исследований.

В случае проведения экспериментальных исследований на животных необходимо указать:

* Вид, возраст, количество животных в каждой группе, пол, показатели массы тела, источник питания.
* Режим дозирования, кратность и путь введения исследуемого лекарственного средства.
* Схема проведения доклинического исследования лекарственного средства.
* Описание методов статистической обработки результатов, результаты исследования, представленные в виде обобщающих таблиц (графиков) с соответствующей статистической обработкой, и комментариев к ним, обсуждение результатов, выводы.

Отчет о результатах проведения доклинических исследований составляется руководителем исследований, подписывается руководителем Учреждения и скрепляется печатью Учреждения.

Дополнения к отчету должны быть оформлены в виде приложений, содержащих ссылку на соответствующий раздел отчета (параграф, рисунок, таблицу и т.д.) и подписанных руководителем Учреждения.

#### Протокол доклинического исследования

Доклиническое исследование лекарственных средств должно проводиться в соответствии с протоколом, отражающим цели работы и методы, используемые для достижения этих целей. Протокол исследования должен быть одобрен Заказчиком и утвержден руководителем исследования.

Протокол включает в себя:

* Цель исследования;
* Задача исследования;
* Сведения об исследуемом лекарственном средстве (физические, химические, биологические, фармацевтические свойства);
* Сведения о препарате сравнения (физические, химические, биологические, фармацевтические свойства);
* Используемые методы исследования;
* Описание используемой в исследовании тест-системы;
* Способы и пути введения исследуемого препарата и препарата сравнения;
* Схема исследования, обоснование избранной схемы исследования;
* Этические и правовые нормы доклинического исследования;
* Оценка эффективности и безопасности исследуемого препарата;
* Поправки к протоколу доклинического исследования;
* Статистическая обработка результатов исследования;
* Составление отчета;
* Литература.

Вносимые изменения в протокол исследования утверждаются руководителем исследования, а отклонения от протокола (незапланированные события, непредвиденные обстоятельства, упущения) записываются, пронумеровываются, подписываются, датируются в приложении с указанием причин.

**Клинические испытания**

Цель клинических испытаний — оценка терапевтической или профилактической эффективности и переносимости нового фармакологического средства, установление наиболее рациональных доз и схем его применения, а также сравнительная характеристика с уже существующими лекарственными средствами.

Планирование и проведение клинических испытаний проводятся клиническими фармакологами, клиницистами, специалистами по статистике. Эти испытания проводятся на основе системы международных правил GCP. В Российской Федерации на основе правил GCP разработан и применяется стандарт отрасли «Правила проведения качественных клинических испытаний». Правила GCP это свод положений, в соответствии с которыми планируются и проводятся клинические испытания, а также анализируются и обобщаются их результаты. При следовании этим правилам полученные результаты действительно отражают реальность, а пациенты не подвергаются необоснованному риску, соблюдаются их права и конфиденциальность личной информации. Другими словами, GCP объясняет, как получать достоверные научные данные и заботиться при этом о благополучии участников медицинских исследований.

# Основные документы клинического исследования

## Основными документами клинического исследования являются:

* брошюра исследователя
* протокол клинического исследования
* информация для субъекта исследования и форма информированного согласия
* отчёты о ходе клинического исследования
* индивидуальная регистрационная карта / форма испытуемого (ИРК / ИРФ)

Рассмотрим подробнее эти документы.

### **Брошюра исследователя (Investigator's Brochure).**

Cодержит клинические и неклинические данные об исследуемом препарате. Информация должна быть изложена в лаконичной, доступной, объективной, взвешенной форме, что следует учитывать при переводе.

Брошюра исследователя включает титульный лист, на котором указываются название спонсора, идентификаторы исследуемого препарата (препаратов), номер и дата издания настоящей брошюры, а также номер и дата предыдущей версии. По желанию спонсора в брошюру исследователя может быть включено уведомление о конфиденциальности (Confidentiality Statement). Типовая брошюра исследователя обычно включает следующие разделы:

* Список аббревиатур и сокращений.
* Оглавление.
* Резюме - краткое описание наиболее значимых физических, химических и фармацевтических свойств изучаемого препарата, а также данные по его фармакологии, токсикологии, фармакокинетике, метаболизму и терапевтической активности в контексте соответствующей стадии клинического исследования.
* Введение - химическое название исследуемого препарата (а также традиционное и торговое названия, если они зарегистрированы), активные компоненты, фармакологическая группа, доводы в пользу дальнейшего изучения исследуемого препарата и потенциальные показания к его применению. В этом разделе должен быть сформулирован общий подход к изучению препарата.
* Физические, химические и фармацевтические свойства и состав лекарственного препарата.
* Доклинические исследования - данные по экспериментальной фармакологии, фармакокинетике, метаболизму и токсичности изучаемого препарата у животных
* Клинические исследования - данные по фармакокинетике и биотрансформации исследуемого препарата у человека, безопасность и эффективность у человека, постмаркетинговые данные, если исследуется препарат, уже одобренный к применению по другим показаниям.
* Заключение и рекомендации для исследователя.
* Ссылки (Ссылки приводятся в конце каждого раздела).

Брошюра исследователя пересматривается не реже одного раза в год и при необходимости исправляется и дополняется в соответствии со стандартными процедурами организации-разработчика.

### Протокол клинического исследования (Clinical Trial / Study Protocol).

После того как сформулированы задачи и определена структура исследований лекарственного средства, необходимо документально отразить эти планы в Протоколе исследования. Протокол клинического исследования представляет собой документ, в котором содержатся инструкции для всех, кто принимает участие в клиническом исследовании, с конкретными задачами каждого участника и указаниями по выполнению этих задач. Протокол обеспечивает квалифицированное проведение исследований, а также сбор и анализ данных, которые затем поступают на рецензию в органы контрольно-разрешительной системы.

Разделы, которые должны быть включены в Протокол клинического исследования:

* Введение (краткое описание проблемы и схемы лечения)
* Цели и задачи исследования
* Длительность исследования
* Количество испытуемых
* Информированное согласие
* Рецензия Этического комитета
* Критерии отбора испытуемых:
  + критерии включения
  + критерии исключения
* Методология:
  + план исследования
  + календарный план (схема) исследования
  + визиты для исследования
  + оценки / процедуры исследования
  + определение конечных показателей эффективности
  + курсы лечения
* Отчётность по безопасности:
  + случаи нежелательных явлений
  + случаи серьёзных нежелательных явлений
  + неправильные результаты лабораторных тестов
  + неправильные результаты по другим параметрам безопасности
  + исключение из исследования
* Клинические лабораторные параметры
* Другие параметры безопасности
* Сопутствующая терапия
* Анализ данных
* Приложения

Приложения, которые могут быть включены в Протокол исследования: Информационный листок пациента (Patient Information Sheet / Written Information) и/или Форма информированного согласия (Informed consent form). Листки с инструкциями (например, для испытуемых или для группы исследовательского центра).

При переводе вышеуказанных документов, содержащих информацию для испытуемых, следует избегать употребления терминов, сложных для понимания испытуемым, как медицинских, так и юридических. Если в документе встречаются специальные термины, их следует расшифровать или дать объяснение.

### Поправка к протоколу (Protocol amendment)

Cодержит существенные изменения первоначального протокола исследования. Поправка к протоколу вновь должна быть одобрена Этическим комитетом.

### Информированное согласие.

Информированное согласие является одним из важнейших элементов системы, гарантирующей этичность медицинских экспериментов и соблюдение прав субъектов исследования.

Информированное согласие - процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования. Информированное согласие должно быть документировано с помощью письменной подписанной и датированной формы информированного согласия.

Потенциальные испытуемые должны быть информированы о целях и методах исследования, лекарственном средстве и курсе лечения, об имеющихся альтернативных курсах лечения, потенциальной пользе и риске, а также о возможных осложнениях и неудобствах, которые может принести участие в исследовании.

Основываясь на полученной и понимаемой информации, потенциальный испытуемый дает добровольное согласие на участие в исследовании. Согласие пациента не может быть получено путем какого-либо принуждения. Испытуемый должен знать, что в любое время он имеет право выйти из исследования и выход из исследования не окажет влияния на его дальнейшее медицинское обслуживание.

#### Основные принципы информированного согласия.

Испытуемый информирован:

* o целях исследования
* о методах исследования
* о лекарственных средствах и режиме лечения
* об имеющемся альтернативном лечении
* о потенциальной пользе и риске, а также возможном дискомфорте

Испытуемый понимает, что:

* согласие дается добровольно
* согласие не может быть получено по принуждению
* он может выйти из исследования в любое время
* выход из исследования не повлияет на его дальнейшее медицинское обслуживание.

### Отчеты о ходе клинического исследования (Reports).

Исследователь обязан представлять комитету по этике письменные отчёты о ходе исследования. Это может быть **промежуточный отчёт (Interim Report)**, о промежуточных результатах исследования и их оценке, основанный на анализе, выполненном в ходе исследования или **заключительный отчёт (Final Report)** - полное и исчерпывающее описание завершенного исследования, включающее описание экспериментальных материалов, дизайна, представление и оценку результатов статистического анализа.

Кроме этого, исследователь представляет письменные сообщения и отчёты обо всех изменениях, оказывающих существенное влияние на проведение исследования и/или увеличивающие риск для испытуемых. Это отчёты и уведомления о нежелательных явлениях (Adverse Event Report) или сообщения и отчёты о побочных реакциях на лекарственный препарат (Adverse Drug Reaction Report), формы включения и исключения пациентов из исследования (Patient Entry Form / Patient Entry Card / Patient Notification Form и Patient Withdrawal Form), отчёты об отклонениях от протокола (Protocol Deviation Report) и о нарушениях протокола (Protocol Violation Report), а также о прекращении исследования (Study Termination Report).

Отчётность о ходе исследования входит не только в обязанности исследователя. Монитор исследования также представляет письменные отчёты о каждом визите в исследовательский центр, так называемый мониторинг исследования/отчёт монитора (Monitor Report). Экспертный отчёт (Expert report) составляется для регуляторных органов экспертом в соответствующей области сотрудником компании или независимым лицом и касается различных аспектов разработки лекарственного препарата.

### Индивидуальная регистрационная карта / Форма / (ИРК / ИРФ)(Case Record Form / Case Study Form / Data Collection Form).

Это бумажный или электронный документ, предназначенный для внесения в него информации по каждому испытуемому, предусмотренной протоколом клинического исследования (см. Приложение 1).

Индивидуальные регистрационные карты служат выполнению нескольких задач:

* обеспечивают сбор данных в соответствии с Протоколом
* обеспечивают удовлетворение требований органов контрольно-разрешительной системы для сбора информации
* способствуют эффективной и полной обработке данных, их анализу и отчётности по результатам; способствуют обмену данными по безопасности среди проектной группы и других подразделений организации

Данные, собранные во время проведения испытания в исследовательском центре, должны быть полными и точно отражать, что произошло с каждым испытуемым. Только в случае соответствия этим критериям исследование достоверно отвечает на вопросы об эффективности и безопасности изучаемого лекарственного средства.

Во всех ИРК должны быть указаны следующие данные:

* номер, название исследования
* фамилия исследователя
* идентификационные данные испытуемого/пациента (номер и инициалы)
* информация о критериях включения/исключения
* демографические данные
* детальное описание дозирования исследуемого препарата
* сопутствующий курс лечения
* случаи неблагоприятных реакций (побочные эффекты и интеркуррентные заболевания)
* заключение о состоянии здоровья испытуемого
* подпись исследователя и дата

Кроме того, в ИРК должны быть предусмотрены страницы для внесения информации по следующим позициям:

* история болезни
* данные физического обследования
* основной и сопутствующий диагноз
* предыдущий релевантный курс лечения
* характеристика исходного состояния, промежуточные исследования и измерения конечных показателей эффективности, лабораторные тесты, процедуры и т.д.

ИРК должны быть разборчивыми и годными для копирования и возможного дополнительного распространения.

**Производство лекарственных средств**

Производство лекарств принципиально отличается от обычной продукции. Оно требует жесткого контроля на каждом этапе производства, т.к. малейшее нарушения технологической цепочки способно изменить свойства выпускаемого препарата. Покупая любое лекарство, мы вынуждены доверять аннотации, данной производителем, т.к. другого способа проверить его качество (фармакологическое действие) у нас нет.

Именно поэтому возникла потребность в создании правил (стандартов), которые бы обеспечивали наибольшую безопасность и эффективность действия производимых лекарств – GMP.

Задача каждого фармацевтического предприятия - производить лекарственные средства таким образом, чтобы они соответствовали своему назначению, требования лицензии выполнялись, и при этом пациенты не подвергались риску из-за нарушения требований по безопасности, качеству или эффективности. Поэтому нужно тщательно разработать систему контроля качества, включающую Правила производства лекарственных средств – GMP

Правила стандарта GMP относятся и к контролю качества и к производству в целом, основными требованиями которых являются:

1. все процессы на производстве должны быть четко регламентированы и пересматриваются с учетом накопленного опыта;

2. должны выполняться условия для выполнения требований GMP, такие как:

- квалифицированный персонал (соответствующее образование, навык и опыт работы),

- соответствующие помещения и площади (контроль над температурой и влажностью воздуха; потолки, стены, двери и пр. должны быть выполнены из негорючих материалов, устойчивых к различным воздействиям дезинфицирующих средств, приточно-вытяжная вентиляция),

- соответствующее оборудование,

- упаковочные материалы и этикетки,

- утвержденные инструкции,

- а так же условия хранения и транспортировки;

- персонал должен быть обучен правильному выполнению утвержденных инструкций и процедур;

- обязательное документирование всех процессов – протоколы, которые подтверждают, что проведены все предусмотренные инструкциями и процедурами технологические стадии, а также что количество и качество полученной продукции соответствует запланированным нормам. Любые существенные отклонения должны полностью протоколироваться и расследоваться;

- все протоколы, включая документацию по реализации продукции, должны позволять прослеживать всю историю каждой серии продукции и храниться в полном объеме и в доступной форме;

- процесс реализации продукции должен сводить к минимуму любой риск снижения ее качества;

- должна быть в наличии система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;

- рекламации на качество продукции должны тщательно рассматриваться, причины ухудшения качества должны расследоваться и приниматься соответствующие меры, как в отношении несоответствующей продукции, так и по предотвращению повторения подобных случаев.

Важно отметить, что правильно составленная документация является важной частью системы обеспечения качества. Четкое оформление документации позволяет предотвратить ошибки, возможные при устном общении, и проследить все этапы производства конкретной серии продукции.

**Виды документов**

спецификация **- д**окумент, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств.

промышленный регламент, технологическая инструкция и инструкция по упаковке **-** документы, определяющие все используемые исходные материалы и операции по производству и упаковке продукции.

инструкция, методика, процедура **–** документы,, содержащие указания по выполнению отдельных видов операций (например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации оборудования).

протокол на серию **-** документ, отражающий ход производства каждой серии продукции, в т. ч. разрешение на ее реализацию, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

Следует ввести четкую систему разработки, оформления, распространения и пересмотра документов. Должен быть установлен порядок их выдачи, внесения изменений и изъятия. Документы должны соответствовать регистрационному досье, их следует регулярно пересматривать и актуализировать. При ведении документации в электронном виде право доступа или изменения данных в компьютере могут иметь только лица с соответствующими полномочиями, при этом следует вести протокол изменений и изъятий.

**Обязательная документация**

**Спецификации**

Спецификации составляются и утверждаются на исходные, упаковочные материалы и готовую продукцию. При необходимости составляются спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию.

Спецификации на исходные и упаковочные материалы.

Спецификации на исходные материалы, первичную упаковку или печатные материалы должны включать в себя следующие данные:

* описание материалов (наименование и внутризаводской код, ссылку на фармакопейную статью (при ее наличии), наименование утвержденных поставщиков и, по возможности, первичного производителя материалов, образец печатных материалов)
* методики отбора проб и проведения испытаний или ссылки на соответствующие методики;
* количественные и качественные характеристики с указанием допустимых пределов;
* условия хранения и меры предосторожности;
* максимальный срок хранения до повторного контроля.

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию.

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию составляются при поступлении ее на предприятие, реализации или использовании промежуточной продукции при оценке качества готовой продукции. Эти спецификации должны быть аналогичны спецификациям на исходные материалы или готовую продукцию в зависимости от характера использования промежуточной или нерасфасованной продукции. [3]

Спецификации на готовую продукцию.

Спецификации на готовую продукцию должны включать в себя следующие данные:

* наименование продукции и код (при необходимости);
* состав препарата или ссылку на соответствующий документ;
* описание лекарственной формы и данные об упаковке;
* методики отбора проб и проведения испытаний (или ссылки на них);
* количественные и качественные характеристики с указанием допустимых пределов;
* условия хранения и особые меры предосторожности при обращении с препаратом (при необходимости);
* срок годности.

**Промышленный регламент и технологические инструкции**

**Промышленный регламент**

Для каждого вида продукции и размера серии продукции должен быть разработан и утвержден промышленный регламент, который включает в себя данные о продукте (наименование и код в соответствии со спецификацией; описание лекарственной формы, ее дозировки и размер серии; перечень всех исходных материалов с точным наименованием в соответствии с принятой номенклатурой и указанием их кодов) и технологические инструкции (данные о месте нахождения производства и основного оборудования; инструкции по подготовке основного оборудования или ссылки на них; подробное постадийное описание технологического процесса; описание всех видов внутрипроизводственного контроля; условия хранения нерасфасованной продукции; специальные меры предосторожности).

Инструкции по упаковке.

Для каждого вида продукции, размера и вида упаковки должны быть разработаны и утверждены инструкции по упаковке, включающие в себя:

* наименование продукции;
* описание ее лекарственной формы и дозировки (при необходимости);
* количество продукта в окончательной упаковке, выраженное в единицах измерения (штуках, массе или объеме);
* перечень всех упаковочных материалов, необходимых для серии продукции стандартного размера, в т. ч. количество, размер и тип упаковочного материала с указанием кода или номера в соответствии с их спецификацией;
* образец или копию соответствующего печатного упаковочного материала (при необходимости) и образцы с указанием места нанесения номера серии и срока годности продукта;
* специальные меры предосторожности, в т. ч. тщательную проверку оборудования и зоны упаковки, гарантирующие чистоту упаковочной линии перед началом работы;
* описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;
* подробное описание проведения внутрипроизводственного контроля, в т. ч. порядок отбора проб и указание допустимых пределов.

**Протоколы**

Протоколы на серию продукции и упаковку серии продукции.

Для каждой серии или части серии продукции должны составляться протокол на серию продукции и протоколы на упаковку, которые хранятся в установленном порядке.

Протокол на серию должен быть составлен в соответствии с промышленным регламентом и технологическими инструкциями. В протоколе должен быть указан номер произведенной серии продукции.

Протоколы на упаковку серии продукции должны быть основаны на действующих инструкциях по упаковке. В протоколах указываются номер серии и количество нерасфасованной продукции, подлежащей упаковке, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции.

Перед началом любого технологического процесса или любой упаковочной операции необходимо проверить и оформить протокол о том, что оборудование и рабочее место находятся в чистом состоянии, не содержат остатков предыдущего продукта, документации и материалов, не относящихся к данному процессу, и готовы к использованию.

Протоколы на упаковку серии продукции оформляются документально одновременно с выполнением соответствующей операции. Протокол на упаковку серии продукции подписывается лицом, ответственным за упаковку, с указанием даты.

Инструкции и протоколы по приемке серии продукции, отбору проб и проведению испытаний.

Приемка. Приемка каждой серии каждого вида поставляемых исходных, упаковочных и печатных материалов ведется в соответствии с письменной инструкцией. По результатам приемки составляется протокол.

Отбор проб. В инструкциях по отбору проб должны быть указаны лица, уполномоченные на проведение этих операций, используемые методики и оборудование, количество отбираемых материалов и меры предосторожности, исключающие загрязнение или ухудшение качества продукции.

Проведение испытаний. Должны быть разработаны и утверждены методики испытаний материалов и продукции на различных этапах производства с указанием используемых методов и оборудования. Результаты испытаний оформляются в виде протокола.

**Хранение лекарственных средств**

Особое значение в деятельности работников фармацевтической отрасли имеют требования **GSP** (Good Storage Practice - надлежащей практики хранения лекарственных средств), которые являются важнейшей составляющей всеобъемлющей международной системы качества при производстве и обороте лекарственных средств.

Хранение лекарственных средств имеет место на всех этапах обращения, и в этих операциях задействованы практически все участники фармрынка. Поэтому нельзя с уверенностью говорить о качестве, безопасности и эффективности лекарственных средств, не имея национального или хотя бы внутрифирменного стандарта хранения лекарственных средств, соответствующего нормам GSP, и не соблюдая его на практике.

В РФ порядок хранения лекарственных средств и изделий медицинского назначения регламентирован Приказом Министерства здравоохранения РФ от 13.11.1996 г. № 377.

Хранение лекарственных средств осуществляется производителями лекарственных средств, организациями оптовой торговли лекарственными средствами, аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность или лицензию на медицинскую деятельность, медицинскими организациями, ветеринарными организациями и иными организациями, осуществляющими обращение лекарственных средств.

**Требования к процессу хранения лекарственных средств**

1. Устройство, состав, размеры площадей и оборудование помещений хранения лекарственных средств должны обеспечивать сохранность и безопасность лекарственных средств.

2. Помещения, где осуществляется хранение лекарственных средств, должны быть оборудованы приточно-вытяжной вентиляцией с механическим побуждением, приборами центрального отопления, кондиционерами, и обеспечены необходимым количеством стеллажей, шкафов, поддонов, подтоварников.

3. Помещения и оборудование для хранения лекарственных средств должны быть оснащены контрольно-измерительными приборами для контроля условий хранения.

4. Лекарственные средства, находящиеся на хранении, должны сопровождаться документами, обеспечивающими прослеживаемость. На каждую вновь поступившую серию (партию) лекарственного средства заводится стеллажная карта, в которой указывается наименование лекарственного средства, серия, срок годности, количество. Стеллажная карта прикрепляется на местах хранения лекарственных средств.

5. Хранение лекарственных препаратов осуществляется в оригинальной упаковке этикеткой (маркировкой) наружу.

6. Помещения, где осуществляется хранение лекарственных средств, должны содержаться в чистоте.

7. Сроки годности и условия хранения лекарственных средств устанавливаются изготовителем с учетом того, чтобы в процессе хранения лекарственные средства соответствовали требованиям настоящего регламента в течение срока годности.

8. Не допускается хранение лекарственных средств вместе с иной продукцией.

9. Лекарственные средства в помещениях хранения размещают отдельно:

- в строгом соответствии с токсикологическими группами;

- ядовитые, наркотические и сильнодействующие лекарственные средства должны храниться в соответствии с действующими требованиями;

- в соответствии с фармакологическими группами;

- в зависимости от способа применения (внутреннее, наружное);

- лекарственные вещества "ангро" в соответствии с агрегатным состоянием (жидкие отдельно от сыпучих, газообразных и т.п.);

- в соответствии с физико - химическими свойствами лекарственных средств и влиянием различных факторов внешней среды;

- с учетом установленных сроков годности лекарственных средств;

- с учетом характера различных лекарственных форм.

10. Лекарственные средства, требующие защиты от воздействия повышенной температуры, следует хранить при комнатной (18 - 20º C), прохладной - (12 - 15ºC), холодной (2 - 8º С) температуре или при более низкой температуре хранения, предусмотренной требованиями нормативной документации организации-производителя.

11. Не допускается замерзание лекарственных средств, требующих защиты от воздействия пониженной температуры.

12. В помещениях для хранения лекарственных средств, в том числе холодильных камерах, должны регулярно проводиться санитарная обработка, дезинфекция, дезинсекция и дератизация.

#### Контроль за условиями хранения. Необходимо фиксировать колебания температуры. Аппаратуру, используемую для наблюдения, следует регулярно проверять, а результаты проверок записывать и хранить. Все записи наблюдений должны храниться, по меньшей мере, один год после истечения срока годности материала или продукта. [9] Карта температур должна демонстрировать одинаковый температурный режим во всем помещении. Рекомендуется размещать датчики температуры в местах, где наиболее вероятны ее колебания.

**Основные документы по хранению лекарственных средств**

Предприятие-производитель обеспечивает ведение документации по хранению лекарственных средств. На предприятии обязательно наличие отчетов и письменных инструкций.

Эти инструкции и отчеты должны ясно описывать процедуры хранения и отражать перемещения материалов, фармацевтических продуктов и информации в пределах организации на случай возникновения необходимости отзыва продукта.

Для каждого хранящегося материала или продукта необходимо иметь постоянную информацию, в письменном или электронном виде, с указанием условий хранения, каких-либо предосторожностей и дат повторного тестирования.

Следует хранить отчеты о каждом получении товара. Эти отчеты должны содержать описание товара, данные о качестве, количестве и поставщике, номер партии, присвоенный поставщиком, дату получения, номер партии, присвоенный при получении, и дату истечения срока годности. СогласноGSP, если национальное законодательство предписывает хранить эту информацию в течение определенного периода, следует соблюдать это предписание. (В противном случае эту информацию следует хранить еще один год по истечении срока годности полученных материалов или продуктов).

Следует вести запись материалов и фармацевтических продуктов при получении и отправке; записи производятся по специфическому признаку, например по номеру партии.

Лекарственные средства, находящиеся на хранении, должны сопровождаться документами, обеспечивающими прослеживаемость. На каждую вновь поступившую серию (партию) лекарственного средства заводится стеллажная карта, в которой указывается наименование лекарственного средства, серия, срок годности, количество. Стеллажная карта прикрепляется на местах хранения лекарственных средств. [7]

Соблюдение правил хранения лекарственных средств является одним из главнейших условий их эффективного и безопасного применения.

**Заключение**

Лекарственные средства являются продукцией, качество которой потребители не могут оценить самостоятельно, поэтому гарантия качества, эффективности и безопасности ЛС является одной из задач государства в области охраны здоровья населения. Такая гарантия должна осуществляется путем проверки и оценки эффективности, безопасности, а также фармакологических свойств ЛС на всех этапах его создания и функционирования. Следовательно, кодексы правил GLP, GCP, GMP, GSP, **GDP**, **GPP** — это неотъемлемый элемент современной контрольно-разрешительной системы в сфере фармобращения, не менее важный, чем Фармакопея или регистрация ЛС.

Внедрение на российских предприятиях правил GMP позволит качественным отечественным аналогам зарубежной продукции занять свое место на российском фармрынке и, как следствие, снизить затраты населения, учреждений здравоохранения, а также бюджетов всех уровней на лекарственные препараты.

Внедрение правил отвечает не только интересам потребителей лекарственных средств, но и создает преимущества для производителя, а именно возрастает привлекательность предприятия для инвесторов, существенно сокращаются затраты по отзывам и переработке, резко возрастает экспортный потенциал.

Таким образом переход российских фармацевтических предприятий на производство в соответствии с международными требованиями, несомненно, придаст отечественным лекарствам статус конкурентоспособных препаратов, и будет способствовать повышению обеспеченности населения и учреждений здравоохранения качественными и высокоэффективными лекарственными препаратами.

**Список литературы**

1. Федеральный закон Российской Федерации от 22.06.1998 г. №86-ФЗ «О лекарственных средствах»;
2. Федеральный закон от 22.08.2004 г. N 122-ФЗ «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием Федеральных законов "О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон "Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации" и "Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации»;
3. ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»;
4. ГОСТ Р 52537-2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования»;
5. ОСТ 91500.05.0007-2003 «Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения»;
6. ОСТ 91500.05.0005-2002 «Правила оптовой торговли лекарственными средствами. Основные положения»;
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.06.2003 г. N 267 «Об утверждении Правил лабораторной практики»;
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.11.1996 г. №377 «Об утверждении Инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения»;
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 05.11.1997 г. №318 «Об утверждении Инструкции о порядке хранения и обращения в фармацевтических (аптечных) организациях с лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, обладающими огнеопасными и взрывоопасными свойствами»;
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12.11.1997 г. №330 «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических лекарственных средств».
11. Чистые помещения. Под ред. А. Е. Федотова. Второе издание, переработанное и дополненное. М., АСИНКОМ, 2003 г., 576 с., ил.
12. Астафьева, Л.И. Внедрение Правил GMP / Л.И. Астафьева // Технология чистоты. - 2002. - № 2. - 13-14.
13. Младенцев А. Л. Внедрение стандартов GMP как фактор повышения конкурентоспособности российских предприятий / А. Л. Младенцев // Фармацевтическая промышленность. - 2006. - №5. - 26-27.
14. Мешковский А. О национальной лекарственной политике / А. Мешковский // Фармацевтическая промышленность. - 2006. - №4. - 9-18.
15. Макаров О. В. Прогноз устойчивого развития фармацевтической отрасли / О. В. Макаров, С. В. Никулина, Н. В. Пятигорская // Фармацевтическая промышленность. - 2006. - №6. - 65-68.
16. Иммел Б. Краткая история создания правил GMP в фармацевтической промышленности / Б. Иммел // Фармацевтическая промышленность. - 2006. - № 3. – 30-33.

**Приложение**

Таблица. Образец блок-схемы, четко определяющей все листы ИРК.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Процедуры | Визит 1 Скрининг (вводная фаза, прием плацебо) | Визит 1а (В1+7д.) | Визит 2 Исходный В1/В1а+ +24-32 д.) | Визит 3 (В2 + +3мес. +/-7д.) | Визит 4 (В2 + +6мес. +/-7д.) | Визит 5 (В2 + +9мес. +/-7д.) | Визит 6 (В2 + +12мес. +/-7д.) |
| Информированное согласие | Х |  |  |  |  |  |  |
| Включение/исключение | Х |  |  |  |  |  |  |
| Демографические данные | Х |  |  |  |  |  |  |
| История болезни | Х |  |  |  |  |  |  |
| Сопутствующие препараты | Х | Х | Х | Х | Х | Х | Х |
| Клиническое обследование | Х |  |  |  |  |  | Х\*\* |
| Основные физиологические показатели | Х |  |  |  |  |  | Х |
| Гематология/биохимия | Х |  |  |  |  |  | Х |
| АДиЧСС | Х | Х | Х | Х | Х | Х | Х\*\* |
| ЭКГ | Х\* |  |  |  |  |  |  |
| Испытание лекарственного средства |  |  |  |  |  |  | Х\*\* |
| Побочные эффекты |  |  | Х | Х | Х | Х | Х\*\* |
| Выводы для испытуемого |  |  |  |  |  |  | Х\*\* |
| Выдача лекарства Проверка соблюдения порядка приема лек-ва Сбор лекарства | Х | Х | Х | Х | Х | Х |  |

Примечание. \* Электрокардиограмму снимают только у больных, которые не проходили электрокардиографического обследования в течение одного года до участия в исследовании. \*\* Или при последнем осмотре, для тех, кто прошел отбор. Этот комплект прилагается к оформленному Индивидуальному регистрационному журналу только тогда, когда испытуемый соответствует критериям включения и отобран в результате случайной выборки, что позволит избежать ненужной траты журналов ИРК в тех случаях, когда число испытуемых, не прошедших оценку, слишком велико.

**Размещено на Allbest.ru**