

# МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ СИСТЕМ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА

## Контрольные (испытательные) лаборатории



■ В.Г. Гандель

Член.-корр. Международной академии интеграции науки и бизнеса (МАИНБ), к.фарм.н.

*Точность – вежливость королей*  
 Людовик XVIII  
*Общее управление качеством лаборатории – это путешествие, а не пункт назначения*  
 Томас Берри  
 (Berry T. *Managing the total quality transformation*. NewYork: McGraw-Hill; 1990)

**Редакция, по согласованию с автором, продолжает публикацию отдельных глав книги специалиста в области фармацевтического менеджмента, члена-корреспондента Международной академии интеграции науки и бизнеса (МАИНБ), канд.фарм.наук В.Г. Ганделя «Методологические основы создания систем менеджмента качества. Контрольные (испытательные) лаборатории». Как и предыдущие руководства, «Разработка и внедрение системы менеджмента качества на фармацевтических предприятиях» и «Аудит системы менеджмента качества фармацевтического предприятия», представляемый труд посвящен имплементации систем менеджмента качества в деятельность контрольных лабораторий фармацевтических предприятий.**

<sup>1</sup> Руководства можно приобрести в нашем издательстве

### 1.2. Контрольно-организационные процессы

Контрольно-организационные процессы в совокупности представляют собой рационально организованную систему, функционирующую с использованием обученного персонала, производственного и вспомогательного оборудования, специальных устройств и приспособлений (например, пробоотборников, контейнеров для проб, ламинарных боксов и шкафов и пр.), соответствующих технологий, инструкций и процедур, а также коммуникаций – информационного обмена между субъектами и объектами управления. Как и в любой системе, ее составные элементы упорядочены, приведены в системную взаимосвязь и обусловлены вышеуказанной целевой функцией. Контрольно-организационные процессы предваряют следующие за ними контрольно-аналитические и контрольно-испытательные процессы и в решающей степени определяют их технологичность, точность, достоверность и воспроизводимость – главные конкурентные преимущества процесса контроля в целом и контрольной лаборатории в частности.

#### 1.2.1 Входной контроль

##### 1.2.1.1. Общие положения.

Под входным контролем понимается контроль качества сырья, материалов, полупродуктов, поступивших от поставщика(ов) на предприятие для использования в производстве. Цель процедур входного контроля – установить единый порядок проведения контроля их качества с тем, чтобы несоответствующие исходные компоненты не поступили в производственный процесс. Входной контроль определяет взаимоотношения подразделений предприятия по процедурам контроля, а также взаимоотношения предприятия по вопросам качества с поставщиками.

Входной контроль можно рассматривать как предварительный контроль, позволяющий избежать излишних затрат в случае обнаружения на этапе его проведения несоответствующих продуктов (сырья, материалов, других продуктов) на входе.

**Сырье** – лекарственные субстанции, лекарственные растения, их части или продукты переработки, полупродукты, получаемые от внешних поставщиков, вспомогательные вещества, используемые в производстве и изготовлении лекарственных препаратов (за исключением упаковочных и маркировочных материалов).

**Материалы** подразделяются на *упаковочные материалы* и *вспомогательные материалы*. В свою очередь упаковочные материалы могут представлять собой *материалы первичной упаковки* и *материалы вторичной упаковки* (за исключением транспортной тары). Материалы первичной упаковки непосредственно соприкасаются с веществом лекарственных форм: это ампулы, флаконы, бутылки, банки, пробки, крышки, тубы, контурные упаковки (блистеры) для твердых дозированных нестерильных лекарственных форм (таблеток, драже, капсул, суппозитория и пр.) и т.д. Материалы вторичной упаковки используются для помещения в них первичных упаковок: это главным образом коробки, картон, полимерные пакеты и пленки, фольга и т.д. К материалам также относятся различного рода этикетки: индивидуальные, групповые, идентификационные, являющиеся критическими материалами с позиций фармацевтических рисков.

Вспомогательные материалы представлены главным образом вспомогательными веществами или, как их принято называть, *фармацевтическими вспомогательными веществами* – компонентами лекарственного средства (лекарственной

формы), придающими ему определенные свойства или образующими его массу, но не предназначенными для отдельного самостоятельного использования в качестве лекарственного средства и не обладающих фармакологическими свойствами, искажающими действие основного (титально-го) лекарственного вещества(веществ). К ним относятся: вода для инъекций, большая группа вспомогательных веществ при производстве твердых дозированных лекарственных форм (разбавители, разрыхлители, склеивающие и скользящие вещества, красители, вещества-оболочки, замедляющие или ускоряющие фармакологическое действие и пр.), мягких лекарственных форм – мазей, кремов, паст и суппозитория (вазелин, ланолин, масло какао, витепсол различных модификаций, гидрогенизированные масла, эмульгаторы, поверхностно-активные вещества, ароматизаторы и др.).

**Полупродукт** – частично обработанное (переработанное) сырье, которое должно пройти дальнейшие стадии технологического процесса, прежде чем оно станет готовым продуктом, в нашем случае – готовым лекарственным препаратом.

Параметры подлежащего проверке сырья, материалы и полупродукты вносятся в спецификацию по входному контролю, разрабатываемую производственным отделом, центральной заводской лаборатории (ЦЗЛ) и согласованную с отделом контроля качества, а при необходимости – с другими подразделениями и службами, и утверждаемую руководителем производства или иным уполномоченным лицом. Спецификация разрабатывается на тот же срок, на который утверждается технологический регламент предприятия. При необходимости, в спецификацию в установленном порядке вносятся изменения и дополнения.

В отношении сырья устанавливают наименование показателей качества, по которым проверка должна быть проведена обязательно. Список обязательных показателей качества сырья устанавливают с учетом обеспечения технологического процесса в соответствии с требованиями действующего технологического регламента, а также выпуска продукции, соответствующей требованиям нормативной документации (НД). Утвержденную спецификацию передают подразделениям, осуществляющим входной контроль.

Для организации входного контроля при отделе контроля качества обычно создается группа входного контроля, функционирующая в соответствии со стандартом организации «Положение о группе контроля».

#### 1.2.1.2. Основные задачи входного контроля.

- К их числу следует отнести:
- контроль соответствия качества сырья, материалов, полупродуктов, поступивших на предприятия от поставщика(ков) требованиям спецификаций;
  - предупреждение появления брака вследствие поступления на предприятия сырья и материалов ненадлежащего качества;
  - своевременную подготовку данных для оформления рекламаций на поступающее сырье в случаях, когда его качество не соответствует требованиям спецификаций;
  - мониторинг и накопление статистических данных о фактическом уровне качества поступающего на предприятия сырья и материалов и разработка на этой основе рекомендаций по оценке поставщиков, в том числе одобренных, во временном аспекте наблюдения за их работой;
  - периодический контроль над соблюдением правил и сроков хранения продукции поставщиков;
  - решение вопроса о целесообразности переноса входного контроля качества сырья или его элементов на предприятие одобренного поставщика.

#### 1.2.1.3. Виды входного контроля.

Входной контроль качества может быть сплошным или выборочным. Сплошной контроль осуществляют в случаях:

- когда имеется риск выпуска продукции, не соответствующей требованиям спецификации из-за проблем с качеством поступающего на предприятие сырья и материалов в условиях отсутствия альтернативного поставщика;
- если у поставщика произошли изменения в технологии, о которых он не уведомил потребителя заранее и которые вызывают опасения в отношении возможного ухудшения качества его продукции;
- когда к производимой продукции предъявляются повышенные требования, а в ее производстве применяется

контролируемое сырье (например, при производстве стерильных лекарственных средств, предназначенных для введения в спинномозговую жидкость);

- при обнаружении множественных дефектов в ходе выборочного контроля.

В ряде стран ЕС<sup>2</sup> регуляторные органы зачастую требуют от фармацевтических предприятий проведения сплошного входного контроля активных фармацевтических ингредиентов (субстанций). Такие требования предъявляются, например, регуляторными органами Ирландии в отношении предприятий, расположенных в свободных экономических зонах Дублина и Шеннона.

Сплошной входной контроль активных ингредиентов применяется, главным образом, при производстве инъекционных и инфузионных растворов по требованиям регуляторных органов как рутинная процедура или «по случаю».

Выборочный контроль проводят при условии стабильного функционирующего производства в аспекте постоянного и гарантированного соблюдения как качества собственного производства, так и продукции поставщика(ов). При проведении выборочного контроля планы контроля и правила приемки должны соответствовать НД и спецификациям на продукцию.

#### 1.2.1.4. Отбор проб.

При выборочном контроле важнейшее значение имеет *репрезентативность (представительность)* выборки при отборе проб. Репрезентативность – это способность выборочной совокупности отражать характеристики генеральной совокупности. В свою очередь генеральная совокупность представляет совокупность элементов, удовлетворяющих неким заданным условиям, именуемая также изучаемой совокупностью. В практике фармацевтической технологии генеральной совокупностью принято считать *контролируемую серию (партию) лекарственного средства*.

При отборе проб, характеризующих стадии технологического процесса производства (изготовления), генеральная совокупность устанавливается внутренними документами предприятия-производителя (изготовителя) лекарственных средств.

В соответствии с Общей фармакопейной статьей «Отбор проб» ОФС.1.1.0004.15 взамен ст. ГФ XI, устанавливающей общие требования к отбору проб (выборки) произведенных (изготовленных) лекарственных средств, а также материалов для определения соответствия их качества требованиям нормативной документации, образец *репрезентативный* – это образец, полученный с использованием такой процедуры выборки, которая гарантирует, что разные части серии или разные свойства неоднородной продукции представлены пропорционально.

Указанная ОФС установлена Приказом Министрства здравоохранения РФ от 29 октября 2015 г. № 771 «Об утверждении

общих фармакопейных статей и фармакопейных статей», составляет Государственную фармакопею XIII издания и применяется с 01.01.2016.

Отбор проб при проведении выборочного контроля качества лекарственных средств для медицинского применения осуществляется в соответствии с Приказом Росздравнадзора от 07.08.2015 № 5539. С 25 января 2016 года вступают в силу требования пункта 2 указанного приказа об обязательном предоставлении субъектами обращения лекарственных средств сведений о сериях, партиях лекарственных средств, поступающих в гражданский оборот в Российской Федерации.

Чтобы не допустить в гражданский оборот зарубежные медикаменты ненадлежащего качества, необходимо учитывать соответствующие требования к условиям хранения лекарственных средств и соблюдению порядка отбора проб (образцов) указанного товара (в местах временного хранения, в зонах таможенного контроля). Указанные требования содержатся в Письме Федеральной таможенной службы и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 30 ноября 2012 г. №№ 01-11/59384, 04И-1149/12 «О порядке отбора проб (образцов) и хранения лекарственных средств».

Следует учитывать, что процедуры отбора проб для каждого объекта могут иметь свою специфику в части элементов, которые должны быть включены в каждый из основных этапов. Для определения количества контейнеров, в которые должны быть отобраны пробы в соответствии с рекомендациями ВОЗ<sup>3</sup>, можно основываться на подходах (планах), приведенных в таблице 1.

В соответствии с требованиями ОФС.1.1.0004.15, признаками неоднородности могут считаться различия по форме, размеру или цвету частиц в кристаллической, гранулированной или порошкообразной массе твердого вещества; влажные корки на гигроскопических веществах; обнаруженные твердые вещества в жидких субстанциях; расслоение жидких субстанций и др. Лекарственные препараты одной серии одного производителя, полученные от одного поставщика, принято считать однородными.

Для проведения испытаний качества медикамента на соответствие нормативным требованиям осуществляется многоступенчатый отбор проб. Например, если продукция в потребительской (вторичной) упаковке помещена в групповую упаковку, а затем и в транспортную тару, то возможен трехступенчатый отбор проб:

- 1 ступень - отбор единиц транспортной тары (контейнеров, ящиков, коробов, мешков и др.);
- 2 ступень - отбор единиц групповой упаковки, находящихся в такой таре (коробок, пакетов, рулонов, пачек, банделер и др.);

<sup>2</sup> Европейский союз.

<sup>3</sup> Всемирная организация здравоохранения



успешно прошла валидацию<sup>8</sup>. Кроме того, процедуры доставки проб в помещения контрольной лаборатории, где проводится тестирование, конструкция этих помещений, а также порядок и условия тестирования должны исключать воздействие окружающей среды на пробы.

Работа по входному контролю регламентируется спецификациями на сырье и методами его испытаний; договорами на поставку сырья в соответствии с его качеством и номенклатурой.

Руководство организации вправе самостоятельно определять алгоритм отбора проб на всех этапах жизненного цикла продукции (ЖЦП), исходя из собственного опыта контрольно-организационной, контрольно-аналитической и контрольно-испытательной работы, а также руководствуясь следующими документами:

ГОСТ Р ИСО 2859-1-2007 «Статистические методы. Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. Часть 1. Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества».

Письмо Федеральной таможенной службы и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 30 ноября 2012 г. №№ 01-11/59384, 04И-1149/12 «О порядке отбора проб (образцов) и хранения лекарственных средств».

Приказ Росздравнадзора от 07.08.2015 N 5539 «Об утверждении Порядка осуществления выборочного контроля качества лекарственных средств для медицинского применения» (Зарегистрировано в Минюсте России 09.10.2015 N 39263).

С 25 января 2016 года вступили в силу требования пункта 2 приказа Росздравнадзора от 07.08.2015 № 5539 «Об утверждении Порядка осуществления выборочного контроля качества лекарственных средств для медицинского применения» об обязательном предоставлении субъектами обращения лекарственных средств сведений о сериях, партиях лекарственных средств, поступающих в гражданский оборот в Российской Федерации.

Необходимо заметить, что алгоритмы отбора проб в фармацевтической практике долгое время характеризовались некоторой неопределенностью, которая не устранялась различными нормативными и руководящими документами, не исключая фармакопей. С целью прояснения данного вопроса приходилось прибегать к документам в смежных областях знаний.

ГОСТ Р ИСО 2859-1-2007 (ISO 2859-1:1999) полностью ликвидирует эту неопределенность и предоставляет

менеджменту контрольных лабораторий возможность получить надлежащие ответы на многие вопросы, связанные с проблемами репрезентативности процедур выборочного контроля, где каждую единицу продукции классифицируют как соответствующую или не соответствующую или подсчитывают число несоответствий для каждой единицы продукции, исходя из установленного требования или группы требований.

В частных случаях, изложенные требования могут быть конкретизированы. Так, например, отбор пробы на стерильность должен осуществляться в ламинарной кабине, обеспечивающей наиболее высокий класс чистоты применительно к

фармацевтическим производствам, а сама ламинарная кабина может размещаться в помещении более низкого класса чистоты.

В табл.3 в качестве иллюстрации приведены основные факторы риска и способы снижения уровня их воздействия при выполнении процедуры отбора проб.

Как следует из изложенного, входной контроль качества предусматривает проведение двух самостоятельных процедур: процедуры отбора проб и их надлежащей доставки в лабораторию контроля качества, а также процедуру собственно контроля и испытаний в соответствии с требованиями спецификаций.

В период глобализации и гармонизации мирового фармацевтического хозяйства удовлетворение запросов потребителя, являющегося главным субъектом фармацевтического рынка, становится наиболее эффективным способом ведения бизнеса, основная задача которого заключается в производстве лекарственных средств в соответствии с международными стандартами качества, непрерывном поддержании его заявленного уровня, улучшении процессов менеджмента. Важнейшим инструментом обеспечения заявленного уровня качества в интересах потребителя (пациента, больного), общества и государства является аудит – инспектирование производства лекарственных средств как самостоятельный раздел фармацевтического менеджмента. В настоящем Руководстве представлено в полном объеме процесс аудита системы менеджмента качества современного фармацевтического предприятия, как с позиций аудитора, так и аудируемого лица. В книге рассматриваются самые разнообразные аспекты инспектирования, включая необходимые элементы фармацевтической этики и деонтологии. Настоящий труд предназначен для специалистов фармацевтического менеджмента, преподавателей, студентов и аспирантов фармацевтических учебных заведений. Он может также заинтересовать преподавателей и слушателей программ дополнительного профессионального образования, осуществляемого в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 августа 2012 г. № 66н.



Издательский Дом предлагает  
**«Медицинский бизнес»**



## КНИГА

### «Аудит системы менеджмента качества фармацевтического предприятия»

Вы можете заказать эту книгу по безналичному расчету. Получатель: ООО «Медицинский бизнес». ИНН 7722100656. КПП 772201001. Р/Сч. № 40702810500010000927. Банк получателя: Банк «Кредит-Москва» (ОАО) г. Москва БИК 044583501. Кор./Сч. № 30101810700000000501 Контактные телефоны: (495) 672-60-10, 790-36-99. E-mail: medbus@mail.ru www.medbusiness.ru



**ХИМИЯ**  
ХИМИЧЕСКАЯ  
ПРОМЫШЛЕННОСТЬ  
И НАУКА  
2016

19-22.09

**ЭКСПОЦЕНТР**

**19-я международная выставка химической промышленности и науки**

Организатор: ЗАО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российского химического общества им. Д.И. Менделеева
- Российского Союза химиков
- ОАО «НИИТЭХИМ»
- Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова
- РХТУ им. Д.И. Менделеева

Под патронатом  
Торгово-промышленной палаты РФ

Россия, Москва, ЦВК «Экспоцентр»



**Зеленая химия**



**Индустрия пластмасс**



**Химмаш. Насосы**



**Хим-Лаб-Аналит**



**Салон защиты от коррозии «КОРПУС»**

[www.chemistry-expo.ru](http://www.chemistry-expo.ru)

Реклама



12+

