

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. И.М. СЕЧЕНОВА**

**ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ ПРОВИЗОРОВ**

**КАФЕДРА ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И РЕАЛИЗАЦИИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Столыпин В.Ф., Гурарий Л.Л.**

**ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ  
ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Под ред. член-корр. РАМН, профессора, Береговых В.В.**

*Рекомендуется Учебно-методическим объединением по  
медицинскому и фармацевтическому образованию вузов  
России в качестве учебного пособия для системы после-  
вузовского профессионального образования провизоров*

Учебно-методическое пособие для студентов и аспирантов фармацевтического факультета и слушателей факультета последипломного профессионального образования провизоров по специальностям: 040501 – Управление и экономика фармации, 040502 – Фармацевтическая технология и 040503 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия

Москва - 2003

**Столыпин Владимир Федорович, Гурарий Любовь Лазаревна.**

## **Исходные материалы для производства лекарственных средств**

**Под редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Береговых В.В.**

(Учебно-методическое пособие для студентов и аспирантов фармацевтического факультета и слушателей факультета последипломного профессионального образования провизоров по специальностям: 040501 – Управление и экономика фармации, 040502 – Фармацевтическая технология и 040503 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия)

Рецензенты:

- Быков В.А.,** Зав. кафедрой Общей фармацевтической технологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Академик РАМН, профессор.
- Самылина И. А.,** Зам. директора Института фармации, Зав. кафедрой Фармакогнозии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, профессор.
- Казьмина Э.М.,** Зав. кафедрой Фармацевтической химии и фармакогнозии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, профессор.
- Юркевич А. М.,** Профессор кафедры Биотехнологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова, доктор химических наук.
- Койсман А. Б.,** Директор Научно-производственного центра «ЭРЕКТОН».

*Учебно-методическое пособие предназначено для студентов, обучающихся в фармацевтических институтах и на фармацевтических факультетах медицинских институтов, аспирантов и слушателей факультетов последипломного профессионального образования. Содержит курс лекций цикла «Исходные материалы для производства лекарственных средств», представленного в рамках требований надлежащей производственной практики (GMP) и касающегося выбора производителей и поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов с точки зрения GMP; вопросы для подготовки к практическим занятиям; отечественные и международные законодательные и нормативные документы, регламентирующие различные этапы и зоны производства, обеспечения и контроля качества лекарственных средств.*

### **БЛАГОДАРНОСТЬ**

Авторы выражают глубокую признательность фирме **«Фест-Альпине Интертрейдинг АГ»**, Австрия, и прежде всего Главному менеджеру Московского представительства фирмы госпоже **СМИРНСКОЙ Марине**; компании **«Штольцле-Обергласс АГ»**, Австрия, и прежде всего директору компании господину **ХЕЛЛЕРУ Роману** и региональному представителю компании в России господину **КИСЕЛЮ Радеку**; **ЗАО «ТУБЕКС»**, Россия, и прежде всего Генеральному директору, профессору **ТЕССУ Дитриху**; фирме **«АБА»**, Польша, и прежде всего директору фирмы господину **ЖЕЛЯСКОВСКОМУ Анджею**, за поддержку при подготовке настоящего издания.

## СОДЕРЖАНИЕ

	Содержание	3
	Введение	6
Глава I.	Основные термины и определения	10
Глава II.	Классификации лекарственных средств	12
	1. По происхождению	13
	1.1. Минерального происхождения	13
	1.2. Растительного происхождения	13
	1.3. Животного происхождения	13
	1.4. Биотического происхождения	13
	1.5. Синтетического происхождения	14
	2. По агрегатному состоянию	14
	3. По стабилизирующим свойствам	14
	4. По септическим свойствам	14
	5. Химическая классификация	14
	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных субстанций	14
	6. По фармако-терапевтическим группам	15
	6.1. Машковский М.Д.	15
	6.2. Регистр лекарственных средств России – Энциклопедия лекарств	16
	6.3. Справочник ВИДАЛЬ / Лекарственные препараты в России	16
	6.4. Государственный реестр лекарственных средств России	16
	6.5. Большая Российская Энциклопедия лекарственных средств	16
Глава III.	Логистика складской зоны	17
	1. Система обеспечения качества в складской зоне	19
	2. Требования к помещениям	20
	2.1. Общие требования	21
	2.2. Складские зоны	21
	2.3. Зона взвешивания	22
	3. Организационная структура складской зоны	22
	4. Склад входящих сырья и материалов	24
	4.1. Организационная структура	24
	4.2. Приемы разделения продуктов на этапах продвижения	24
	4.3. Участок приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов	25
	4.3.1. Организация работы на участке	25
	4.3.2. Действия при подготовке к приемке	26
	4.3.3. Действия в процессе приемки	26
	4.3.4. Факты несоответствия требованиям нормативной документации	28
	4.3.5. Регистрация входящих сырья и материалов	29
	Журнал регистрации и учета продукции и материалов	30

	4.3.6. Карточки складского учета и стеллажные	32
	4.3.7. Идентификационная (информационная) этикетка	33
	4.3.8. Документальная приемка продуктов и материалов	34
	4.4. Участок промежуточного хранения поступившего сырья и материалов	35
	4.4.1. Отбор проб	35
	4.5. Участок карантинного хранения сырья	37
	4.6. Участок сырья, разрешенного к производству	37
	4.7. Участок хранения легковоспламеняющихся веществ и химических реактивов	39
	4.8. Участок отбракованных сырья и материалов	40
	4.9. Участок хранения упаковочных материалов	41
	4.9.1. Общие правила	41
	4.9.2. Приемка, хранение и проверка упаковочно-укупорочных материалов	42
	4.10. Участок хранения этикеток и другой полиграфической продукции	43
	5. Логистическая схема складской зоны (схема материальных потоков)	44
Глава IV.	Требования к исходным материалам из регистрационного досье	46
Глава V.	Стандарты качества лекарственных средств	47
	Перечень разделов ФС и ФСП (для субстанций)	49
Глава VI.	Сравнительная характеристика международных и Российских правил GMP	54
Глава VII.	Регистрация лекарственных средств	73
Глава VIII.	Правила GMP для фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ	77
	8.1. Фармацевтические субстанции	77
	8.2. Вспомогательные вещества	78
Глава IX.	Упаковочные материалы	81
	9.1. Основные термины и определения	81
	9.2. Требования GMP к упаковочным материалам	81
	9.3. Требования GMP к испытаниям упаковочных материалов	82
	9.4. Требования к материалам первичной упаковки	82
	9.5. Логистика выбора упаковочных материалов	85
	9.5.1. Складская зона	85
	9.5.2. Производственные процессы упаковки готовых лекарственных средств	86
	9.6. Надлежащая производственная практика упаковочных средств	87
	Обеспечение качества RAL-GZ-493	87
Глава X.	Контракты на поставки и процедура их заключения	89
	1. Внешнеторговый контракт	89
	2. Международные формы расчетов	90
Глава XI	Тестовые вопросы для контроля и самоконтроля	91
	Ответы на тестовые вопросы	95
	Литература	96

<b>Приложения</b>	Федеральный закон Российской Федерации № 96-ФЗ от 22 июня 1998 г. (в редакции Федерального закона от 02.01.2000 № 5-ФЗ) «О лекарственных средствах»	17
	Федеральный закон РФ (в ред. Федеральных Законов от 29.12.1998 № 192-ФЗ, от 05.07.1999 № 128-ФЗ, от 31.05.2001 № 72-ФЗ, от 08.08.2001 № 130-ФЗ, от 30.12.2001 № 196-ФЗ) "О валютном регулировании и валютном контроле"	18
	ОСТ 42-504-96 «Контроль качества лекарственных средств на промышленных предприятиях и в организациях. Основные положения»	14
	ОСТ 42-505-96 «Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения»	45
	ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)»	28
	ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»	26
	ОСТ 64-803-01 «Тара транспортная, групповая и потребительская для лекарственных средств. Термины и определения»	14
	«Руководство по надлежащей производственной практике лекарственных средств» Конвенции фармацевтических инспекций (схемы кооперации) PIC/S	27
	Руководство ICH «Руководство по надлежащей производственной практике активных фармацевтических ингредиентов»	47
№ 1	Директива 75/318/ЕЕС "Фармацевтическая разработка и валидация процесса"	5
№ 5	Директива 75/318/ЕЕС "Химия активных субстанций"	6
№ 6	Директива 75/318/ЕЕС "Требования в отношении активных субстанций"	5
№ 7	Директива 75/318/ЕЕС "Процедура представления Европейского мастер-файла на активную субстанцию препарата"	7
№ 8	Директива 75/318/ЕЕС "Примеси в новых активных субстанциях"	9
№ 9	Директива 75/318/ЕЕС "Вспомогательные вещества в досье заявки для получения торговой лицензии на лекарственный препарат"	5
№ 10	Директива 75/318/ЕЕС "Пластиковые материалы для первичной упаковки"	6
№ 11	Директива 75/318/ЕЕС «Спецификации и контрольные испытания готовой продукции»	9
№ 15	Директива 75/318/ЕЕС «Испытания стабильности новых активных субстанций и лекарственных препаратов»	13
№ 16	Директива 75/318/ЕЕС «Испытания стабильности активных ингредиентов и готовых препаратов»	6
№ 18	Директива 75/318/ЕЕС «Испытания светостабильности новых активных субстанций и лекарственных препаратов»	8
№ 22	Директива 75/318/ЕЕС "Качество лекарственных средств растительного происхождения»	5
	Надлежащая производственная практика: Дополнительное руководство для производства фармацевтических вспомогательных материалов / Good Manufacturing Practice: Supplementary Guidelines for the Manufacturing of Pharmaceutical Excipients. WHO 7.52 Technical Report Series. No 885, 1999	17
	МУ 64-801-00 «Организация процесса упаковки лекарственных средств. Основные положения и требования». Минпромнауки России, 2000.	18
	Производство упаковочных средств для фармацевтической промышленности. Обеспечение качества. RAL-GZ-493	37

## ВВЕДЕНИЕ

Подготовка специалистов и повышение квалификации специалистов по специальностям: 040501 – Управление и экономика фармации, 040502 – Фармацевтическая технология и 040503 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия – проводятся в соответствии с программой последипломного профессионального образования и повышения квалификации специалистов, ответственных за производство, качество и маркировку лекарственных средств. Предполагается, что слушатели, проходящие курс повышения квалификации, знакомы с законодательными и нормативными актами Российской Федерации, Минздрава и Минпромнауки России, нормативно-методическими материалами, регламентирующими технологию и производство лекарственных средств, правила контроля, хранения, учета и отпуска лекарственных средств, об административной и уголовной ответственности за их нарушения, а также организацию деятельности фармацевтических предприятий в соответствии с требованиями действующего законодательства [1 – 7].

Настоящий курс построен таким образом, что охватывает отдельные разделы иных смежных (и несмежных) специальностей и является интегрированным в методологическом плане. Как показал первый опыт его прочтения слушателям факультета последипломного профессионального образования, а именно руководящим работникам различных уровней административной ответственности организаций и предприятий - производителей лекарственных средств, предлагаемый курс является актуальным и востребованным.

Совместным приказом Минздрава России и Минэкономки России № 432/512 от 03 декабря 1999 г. введен в действие ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» [5]. В соответствии с Федеральным Законом «О лекарственных средствах» [1] запрещается производство лекарственных средств с нарушением правил организации производства и контроля качества, утвержденных Федеральным органом контроля качества лекарственных средств (ст. 13, п. 3). В связи с постановлением Правительства Российской Федерации "Об утверждении «Положения о лицензировании производства лекарственных средств»" от 4 июля 2002 г. № 500 одним из этих положений является повышение квалификации (или переподготовка) специалистов по "Государственной образовательной программе повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ответственных за производство, качество и маркировку лекарственных средств" на базе правил GMP.

Таким образом, альтернативы у GMP нет. Что такое GMP? В двух словах, GMP – это идеология качества, то есть такая организация производства лекарственных средств, сутью которой становится обеспечение качества продукции посредством всестороннего

обеспечения качества самого производства на всех стадиях и этапах плюс надлежащий контроль этого качества.

К сожалению, далеко не на всех производствах лекарственных средств в стране достигнуто понимание этого факта. Поэтому своей первоочередной задачей мы считаем внедрение указанной идеологии не только у студенческой аудитории, что в принципе проще ввиду «свежести» ее мировоззренческой позиции, но и у слушателей факультетов последипломного профессионального образования, то есть работников фармацевтической промышленности всех уровней ответственности, включая в первую очередь управленческий персонал. Настоящий курс лекций является составной частью ряда циклов тематического усовершенствования, посвященных повышению квалификации специалистов, ответственных за производство, качество и маркировку лекарственных средств.

Курс «Исходные материалы для производства лекарственных средств» включает в себя вопросы организации производства с точки зрения ввода в производство лекарственных средств исходного сырья и упаковочных материалов. Как самостоятельный курс он читается впервые в нашей стране и в своем роде является достаточно уникальным, так как нигде более не заявляется. Также впервые в отечественном фармацевтическом образовании курс основывается на понятийном аппарате логистики, что делает его более наглядным и доходчивым. Данный курс видится существенно важным в плане внедрения правил GMP в производство лекарственных средств, поскольку, мы считаем, что складская зона, куда поступают все исходные материалы производства, даже без учета склада готовой продукции, является визитной карточкой промышленного производителя, по которой можно судить о системе обеспечения качества всего производственного процесса.

Глава I представляет собой словарь основных терминов и определений, сформулированных Федеральным Законом «О лекарственных средствах» [1] и ОСТом 91500.05-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [6]. Наличие данной главы обусловлено необходимостью единого толкования основных терминов и определений и четкого осознания их смыслового и содержательного значения.

Глава II посвящена вопросам классификации лекарственных средств. Способов их классификации существует достаточно много, поэтому произведен анализ ряда способов и с позиции специалистов по исходному сырью авторами отдается предпочтение Анатомо-Терапевтической-Химической классификации лекарственных субстанций.

Глава III является центральной во всем курсе, так как дает логистическое толкование организации работы складской зоны, включая систему обеспечения качества и требования к помещениям. Содержательная часть данной главы опирается на одну из лучших

отечественных оригинальных работ в области GMP – монографию Нифантьевых О.Е. и Е.О. [15]. В этой главе представлена логистическая схема материальных потоков складской зоны с описанием требований ко всем функциональным участкам, а также дана логистическая схема информационных потоков, в данном контексте схема потоков необходимой документации с раскрытием требований к этой документации.

Глава IV описывает требования к исходным материалам, вытекающие из регистрационного досье на готовую лекарственную форму, и определяемые технологическим регламентом и Фармакопейной статьёй предприятия.

Глава V посвящена стандартам качества лекарственных средств и, в частности, требованиям к оформлению Фармакопейных Статей и Фармакопейных Статей Предприятия. Обязательное Приложение 2 к ОСТу 91500.05.001-00 [6] касательно субстанций и вспомогательных веществ фармакопейной квалификации приводится практически полностью в удобной для работы и восприятия форме.

В Главе VI дана сравнительная характеристика международных и Российских правил GMP. Эта глава не является частью читаемого аудитории курса, но в настоящем пособии представлена для самостоятельной аналитической работы, причем в результате самостоятельного анализа мнение слушателя может и не совпасть с позицией авторов.

В Главе VII авторы в рамках требований ОСТ 91500.05.001-00 [6] делятся опытом многолетней работы в области регистрации лекарственных средств (в основном фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ фармакопейной квалификации).

Глава VIII описывает правила GMP для фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ с точки зрения выбора поставщика этих видов сырья предприятием-производителем готовых лекарственных форм на основании требований международных стандартов и рекомендаций.

Глава IX посвящена правилам GMP в совокупности с требованиями отраслевых стандартов к упаковочным материалам и их испытаниям. Дана логистическая основа выбора упаковочных средств применительно к технологическим производственным процессам и структуре складской зоны. Приведены принципы обеспечения качества производства упаковочных средств RAL (Германия).

В Главе X даны в кратком виде сведения по Контрактам на поставки и процедуре их заключения с целью их практического использования для оформления внешнеторговых контрактов, а также по международным формам расчетов применительно к экспортно-импортной деятельности предприятия - производителя лекарственных средств.

Глава XI учебно-методического пособия является разделом контроля и самоконтроля



ля в процессе обучения и содержит тестовые вопросы по всему предложенному курсу в рамках подготовки к практическим занятиям, а также правильные на них ответы.

В заключение настоящего курса лекций приводится список использованной и цитируемой в тексте литературы.

В качестве приложений представлены законодательные, нормативные, руководящие и директивные документальные материалы, необходимые прежде всего для слушателей факультетов последиplomного профессионального образования, коими являются руководящие работники предприятий - производителей лекарственных средств.

«Руководство по надлежащей производственной практике лекарственных средств» Конвенции фармацевтических инспекций (схемы кооперации) PIC/S и «Надлежащая производственная практика: Дополнительное руководство для производства фармацевтических вспомогательных материалов», а также «Производство упаковочных средств для фармацевтической промышленности. Обеспечение качества. RAL-GZ-493» даны в авторском переводе (за неоценимую помощь в переводе с немецкого языка благодарим *госпожу* Бланку ПИРНЕРОВУ, компания «Штольцле-Обергласс АГ», Австрия). Для «Руководства по надлежащей производственной практике лекарственных средств» Конвенции фармацевтических инспекций (PIC/S) дается только основной текст без приложений, также опущен текст главы «Производство и анализ по контракту» в связи с противоречием ее содержания Российскому законодательству.

Авторы выражают свою искреннюю признательность глубокоуважаемым рецензентам за проявленный интерес к содержанию настоящего курса и за те замечания, в результате учета которых издание приобрело целостный и законченный вид.

Любые конструктивные предложения и пожелания по содержанию и форме изложения авторами будут приняты с благодарностью.

*Наш адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, 45. Кафедра организации производства и реализации лекарственных средств ММА им. И.М. Сеченова.*

*Тел.: (095) 128-5777, 128 2020.*