



Группа компаний ВИАЛЕК

Россия | Москва

Украина | Киев

Тел. +7(495) 227-23-60

Тел. + 38 (044) 228-27-64

Тел. +7(495) 941-47-98

e-mail: edu@vialek.kiev.ua

e-mail: edu@vialek.ru

www.vialek.kiev.ua

www.vialek.ru



Международная сертификация

Открывайте новые возможности!

- Предварительный GMP/GDP-аудит
- Подготовка персонала к внешним инспекциям
- Дистанционное разъяснение нормативных требований и ожиданий инспекторов



Международная сертификация



Обучение



Аутсорсинг



Управление рисками

GMP · GDP ISO 9001

В соответствии со статьей 45, часть 1 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: «Производство лекарственных средств должно соответствовать правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств, утвержденным Правительством Российской Федерации». Переход к работе по этим правилам (имеются в виду правила GMP) должен быть завершен к 31 декабря 2013 года (статья 71, часть 5). За последнее десятилетие в отрасли был достигнут консенсус в отношении необходимости принятия правил GMP, гармонизированных с аналогичными международными нормативами, в первую очередь с европейскими.

Однако на сегодня в стране отсутствует современный и утвержденный надлежащим образом норматив в части требований GMP. Принятие такого норматива было намечено на 1 сентября 2010 года, т.е. на момент вступления в силу 61-ФЗ. В 2010 г. полномочия по внедрению правил GMP были переданы Минпромторгу. На протяжении последних двух лет это ведомство пыталось разработать и утвердить в Правительстве различные версии правил, составленных на основе опубликованных ранее переводов документации ЕС. Делались также попытки добиться постановления Правительства о передаче Минпромторгу полномочий по утверждению детализированных правил GMP. Все попытки не увенчались успехом. Основная причина: государственные чиновники оказались не готовы согласовать правила GMP, гармонизированные с международными документами. По их мнению, содержащиеся в проектах «оценочные нормы», не основанные на конкретных технических требованиях, создают коррупционный потенциал текста. Очевидно, речь идет о положениях GMP в отношении необходимости наличия на предприятиях отрасли обученного персонала; необходимых помещений и площадей; соответствующего оборудования и аналогичных положениях. По мнению чиновников, любой инспектор сможет за деньги выдать заключение о соответствии любого производителя данным требованиям или наоборот принимать необоснованные решения о «несоответствии».

В настоящее время (май 2012 года) в РФ источником вдохновения специалистов, занимающихся внедрением GMP, является ГОСТ Р 52249-2009, а также еще как минимум три варианта перевода правил GMP – 1) методические рекомендации, изданные под эгидой Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзора) в 2009 году; 2) проект правил GMP, подготовленный одной из отраслевых ассоциаций (СПФО) и 3) проект совместного документа Таможенного союза, подготовленный отраслевой ассоциацией зарубежных фармацевтических производителей (AIPM). Все русскоязычные варианты GMP являются переводом Правил GMP, действующих в Европейском Сообществе, что в значительной степени обусловлено непосредственным соседством и многочисленными экономическими, политическими и другими связями РФ со странами-участницами ЕС. Однако при введении в РФ национальных требований, гармонизированных с международными (в нашем случае, европейскими) требованиями, всегда возникает проблема их корректного перевода, адаптации и включения в них национальных законодательных и нормативных требований и практики. Включение в существующие версии российских Правил GMP, российских требований

и интерпретаций авторов приводит к тому, что эти документы в недостаточной степени гармонизированы с оригинальным документом (Правилами GMP ЕС), что может создавать барьеры на пути интеграции российской фармацевтической отрасли в мировой рынок и даже к взаимному признанию между странами Таможенного Союза.

Поскольку преобладающее число отечественных специалистов в большей мере использует ГОСТ Р 52249-2009 как наиболее «устоявшуюся» русскоязычную версию Правил GMP ЕС и не сравнивают его текст с оригиналом, на наш взгляд читателям будет полезно знать о существовании расхождений оригинального текста GMP ЕС и текста ГОСТ Р 52249.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ОШИБОК ГОСТ Р 52249-2009

Обзор подготовлен командой экспертов: Спицкий О.Р. (NNE Pharmaplan), Мешковский А.П. (ПМГМУ им. И.М.Сеченова), Береговых В.В. (ПМГМУ им. И.М.Сеченова), Александров А.В. (Группа компаний ВИАЛЕК), Топников И.В. (GMPproject)

В настоящее время в РФ в качестве источника требований GMP используются несколько документов, представляющих собой переводы правил GMP Европейского Союза (Rules Governing Medicinal Products in European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use).

Наиболее известным русскоязычным переводом Правил GMP ЕС является текст ГОСТ Р 52249-2009, который впервые был опубликован в 2004 году (ГОСТ Р 52249-2004). Текущая версия ГОСТ Р 52249-2009 содержит перевод Правил GMP ЕС с различными изменениями и дополнениями, введенными очевидно с целью их приведения в соответствие с другими действующими в РФ стандартами, руководствами и рекомендациями.

Согласно указанию, заявленному в ГОСТ Р 52249-2009, «настоящий стандарт является аутентичным переводом правил GMP Европейского Союза (GMP ЕС) по состоянию на 31 января 2009 г.». Однако по мнению многих экспертов этот стандарт содержит множество лингвистических «опечаток» и ряд ошибочных трактовок по сравнению с оригинальным текстом европейских правил GMP.

Общие замечания по ГОСТ Р 52249-2009

Текст ГОСТ Р 52249-2009 (далее – ГОСТ) имеет существенные отличия от оригинала европейских правил GMP, исходя из их состояния на 2009 год:

- Исключено Приложение 20 «Управление рисками по качеству» в связи с тем, что по убеждению разработчиков ГОСТ этот текст «изложен неконкретно и непригоден к практическому применению»;
- Не включен раздел «Введение» к Правилам GMP из исходного документа;
- Внесены изменения в терминологию, которая не совпадает с употребительной в РФ;
- Исключены ссылки на официальные Директивы Европейского Союза, содержащиеся в оригинале

правил GMP ЕС, и соответственно изменен текст пунктов GMP, которые ссылаются на эти директивы;

- В качестве ссылочных стандартов ISO приведены соответствующие национальные стандарты РФ.

С точки зрения требований к национальному стандарту необходимость последних двух изменений очевидна, однако в большинстве случаев они приводят к искажению содержания и смысла оригинального текста GMP ЕС.

Большое число расхождений между текстом ГОСТ и текстом европейских GMP очевидно вызвано также стремлением разработчиков заменить или преобразовать в этом документе законодательные положения ЕС, на которые ссылаются Правила GMP ЕС (имеются ввиду Директивы ЕС), на эквивалентные по смыслу российские требования, которые изначально не совпадают с европейскими, а в некоторых случаях просто отсутствуют. Эти попытки в большинстве случаев привели к неэффективности или невозможности исполнения положений ГОСТ на национальном уровне и несоответствию с оригиналом, например, положения, относящиеся к обязанностям Уполномоченного лица (часть 1 GMP и Приложение 16).

Перевод отдельных пунктов оригинального документа выполнен некорректно, т.е. содержит фактические ошибки, изменяющие смысл положений GMP. Кроме того, в тексте прослеживается непоследовательное употребление и перевод похожих, но различающихся по сути терминов, таких как «контроль» и «мониторинг», «обеспечение качества» и «управление качеством», «технологический процесс» и «производство». Термин «надлежащая практика производства» (или «надлежащая производственная практика») используется в тексте ГОСТ, однако во многих местах не всегда удачно заменяется другими определениями, например, «требования», «положения настоящего стандарта», тогда как в тексте оригинала это словосочетание употребляется всегда без каких-либо замен или синонимов полностью или в виде аббревиатуры.

Значительным отклонением от оригинала следует также считать замену имеющихся в нем терминов «валидация» и «квалификация» (validation/qualification), а также «классификация» (classification) одним общим термином «аттестация (испытания)», что не только многими экспертами воспринимается как нарушение принципа гармонизации, но и меняет акценты отдельных положений GMP.

В то же время можно отметить примеры использования в ГОСТ корректной и употребительной для отрасли терминологии, например, таких терминов, как «внутрипроизводственный контроль» (in-process control), «загрязнение» (contamination), «сильнодействующие» (high potent) вещества и др.

Также стоит отметить тот факт, что разработчики ГОСТ не уделили достаточного внимания степени обязательности выполнения тех или иных принципов GMP, передаваемой в оригинале **модальной конструкции «should be»** – использованные в ГОСТ русскоязычные модальные конструкции не учиты-

вают различия в оригинальном документе. В оригинале роль модальной конструкции «should be» поясняется во введении Части 2 GMP (пункт 1.1) следующим образом: «Положения данного руководства являются рекомендациями, которые необходимо выполнять, если не доказано, что они неприменимы, модифицированы в каких-либо соответствующих приложениях GMP или заменены альтернативными решениями, предоставляющими, по крайней мере, эквивалентный уровень обеспечения качества».

Наиболее существенные замечания и комментарии по разделам Части 1 GMP

Ниже представлены наиболее существенные отклонения и несоответствия ГОСТ по отношению к оригиналу европейских правил GMP по отдельным разделам Части 1 GMP. Для детального рассмотрения и пояснения они изложены в таблице и текстовом описании.

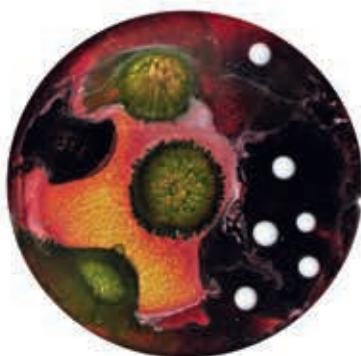
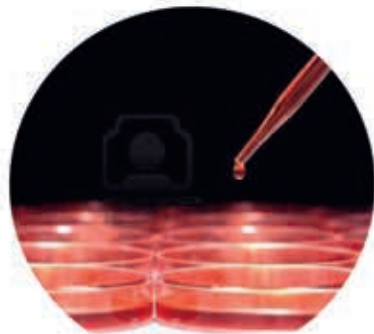
Таблица

Сопоставление текста европейских правил GMP и официального текста ГОСТ Р 52249-2009

Пункт GMP	Оригинальный текст	Текст ГОСТ Р 52249	Предлагаемый перевод
Часть 1 GMP			
1.0	There are additional legal responsibilities for the holder of the Manufacturing Authorisation and for the Qualified Person(s)	Ответственность за функционирование системы возлагается, в первую очередь, на руководителей и уполномоченных лиц	Держатель лицензии на производство и Уполномоченное (-ые) лицо (-а) дополнительно несут юридическую ответственность
2.13	Detailed hygiene programmes should be established and adapted to the different needs within the factory. They should include procedures relating to the health, hygiene practices and clothing of personnel. These procedures should be understood and followed in a very strict way by every person whose duties take him into the production and control areas. Hygiene programmes should be promoted by management and widely discussed during training sessions	На предприятии должны быть разработаны и внедрены инструкции по личной гигиене персонала с учетом особенностей конкретного производства. Инструкции должны устанавливать требования к состоянию здоровья сотрудников, соблюдению ими личной гигиены и правилам ношения одежды. Данные инструкции должны соблюдать все сотрудники, связанные с нахождением в производственных помещениях и помещениях контроля качества. Руководство предприятия несет ответственность за выполнение персоналом правил личной гигиены и организацию необходимого обучения	Необходимо составлять подробные программы по гигиене , учитывающие конкретные особенности предприятия. Такие программы должны содержать процедуры, относящиеся к состоянию здоровья, правилам гигиены и ношения одежды персонала. Каждый работник, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и контроля качества, должен понимать и строго соблюдать эти процедуры. Программы по гигиене должны поддерживаться высшим руководством и широко обсуждаться при обучении
2.18	Direct contact should be avoided between the operator's hands and the exposed product as well as with any part of the equipment that comes into contact with the products	Непосредственный контакт операторов с открытой продукцией или любыми деталями оборудования, контактирующими с продукцией, не допускается	Следует избегать прямого контакта рук оператора с незащищенной продукцией , а также с любой частью оборудования, контактирующей с продукцией

Пункт GMP	Оригинальный текст	Текст ГОСТ Р 52249	Предлагаемый перевод
2.19	Personnel should be instructed to use the hand-washing facilities	Персонал должен пройти инструктаж по правилам мытья рук	Персонал должен быть обучен правилам применения устройств для мытья рук
3.4	Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects or other animals	При проектировании и эксплуатации помещений должна быть обеспечена защита от проникания в них насекомых или животных	Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых или животных
3.12	Production areas should be effectively ventilated , with air control facilities (including temperature and, where necessary, humidity and filtration) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them and to the external environment	В производственных зонах, в зависимости от <u>выпускаемой</u> продукции, выполняемых операций и <u>требований к окружающей среде</u> , следует предусматривать эффективную систему вентиляции с обеспечением требуемой температуры и, при необходимости, влажности воздуха и его фильтрации	В производственных зонах должна быть установлена эффективная система вентиляции, оснащенная средствами для контроля и управления параметрами воздуха (включая температуру и, при необходимости, влажность, а также фильтрацию), в соответствии с обрабатываемой продукцией, проводимыми операциями и внешней окружающей средой
3.13	Weighing of starting materials usually should be carried out in a separate weighing room designed for that use	Исходные материалы взвешивают, как правило, в специально оборудованных для этого помещениях	Взвешивание исходного сырья обычно необходимо осуществлять в отдельном помещении для взвешивания, специально спроектированном для этой цели
3.19	... Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, checked and monitored	... При необходимости следует обеспечивать специальные условия хранения (температура, влажность воздуха и т.п.) и их контроль	... Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то их следует обеспечивать, контролировать и проводить мониторинг
3.39	Production equipment should not present any hazard to the products...	Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции и представлять собой какую-либо опасность для продукции	Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для продукции...
3.41	Measuring, weighing, recording and control equipment should be calibrated and checked at defined intervals by appropriate methods . Adequate records of such tests should be maintained	Периодичность калибровки (поверки) измерительных, регистрирующих, контрольных приборов и весов должна соответствовать требованиям инструкций и методик на эти приборы . Результаты калибровки (поверки) должны быть задокументированы	Средства измерений, весы, записывающие и контрольные приборы необходимо калибровать и проверять через определенные промежутки времени при помощи соответствующих методов. Необходимо вести и сохранять записи таких проверок
5.21	Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded	Аттестация (испытания) направлена на повышение эффективности работы и проводится в соответствии с утвержденными методиками. Ее результаты должны быть оформлены документально	Исследования по валидации должны способствовать надлежащей производственной практике ; их следует проводить в соответствии с определенными процедурами. Результаты и заключения должны быть задокументированы

Пункт GMP	Оригинальный текст	Текст ГОСТ Р 52249	Предлагаемый перевод
5.29	...When fully computerised storage systems are used, all the above information need not necessarily be in a legible form on the label	... Если складское хозяйство полностью оснащено компьютерами, указывать всю эту информацию в маркировке необязательно	...Если для организации хранения используются полностью компьютеризированные системы, то вышеуказанная информация не обязательно должна содержаться на этикетке в понятной (читабельной для персонала) форме
5.30	There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material...	Контроль подлинности содержимого каждой упаковки с исходными материалами регламентируется соответствующими инструкциями и методиками...	С помощью соответствующих процедур или действий должна быть гарантирована подлинность содержимого каждой единицы тары с исходным материалом...
5.54	...Samples taken away from the packaging line should not be returned	... Образцы продукции, отобранные с упаковочной линии, повторно на линию не возвращают	... Образцы, вынесенные за пределы упаковочной линии, не следует возвращать обратно
6.9	For some kinds of data (e.g. analytical tests results, yields, environmental controls) it is recommended that records are kept in a manner permitting trend evaluation	Для некоторых данных (например, результатов аналитических испытаний, выходов готовой продукции, параметров окружающей среды и т.п.) целесообразно хранить протоколы в виде, позволяющем оценивать тенденции изменения параметров	Для некоторых видов данных (например, результатов аналитических испытаний, выходов продукции, контроля параметров окружающей среды и др.) рекомендуется вести записи способом, позволяющим оценить тенденцию их изменения
6.11	The sample taking should be done in accordance with approved written procedures that describe: ... the amount of the sample to be taken...	Отбор проб должен проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями, включающими в себя: ... количество проб , которое должно быть отобрано...	Отбор образцов следует выполнять в соответствии с утвержденными письменными процедурами, которые описывают: ... объем образца, который должен быть отобран...
6.13	Sample containers should bear a label indicating the contents, with the batch number , the date of sampling and the containers from which samples have been drawn	На маркировке тары с отобранными пробами должны быть указаны ее содержимое, даты отбора проб, а также обозначение упаковки, из которой эти пробы были отобраны	Тара для образцов должна иметь этикетку с указанием содержимого, его номера серии , даты отбора образца и тары, из которой были отобраны образцы
6.15	Analytical methods should be validated . All testing operations described in the marketing authorisation should be carried out according to the approved methods	Аналитические методики должны быть аттестованы <*>. Все испытания, приведенные в нормативной документации , должны быть проведены в соответствии с утвержденными методиками <*> #3 за исключением методов, установленных нормативными документами	Аналитические методики должны быть валидированы . Все операции по проведению испытаний, описанные в материалах регистрационного досье , необходимо проводить в соответствии с утвержденными методиками



Cleanroom Instruments

| авторизованный сервис-центр | калибровка и ремонт |
| проектирование и валидация систем мониторинга |
| обучение персонала |

- Счетчики аэрозолей
- Системы мониторинга чистых помещений по GMP
- Генераторы аэрозолей
- Визуализация воздушных потоков
- Контроль перепадов давления
- Счетчики частиц в жидкостях
- Контроль общего органического углерода
- Контроль молекулярных загрязнений
- ISO 14644-3

 **LIGHTHOUSE**
WORLDWIDE SOLUTIONS



ООО НПЦ «Клинрум Инструментс»
(499) 196-77-27, 196-75-94
факс: (499) 196-77-27
e-mail: clri@clri.ru

<http://clri.ru>
e-mail: clri@clri.ru

Пункт GMP	Оригинальный текст	Текст ГОСТ Р 52249	Предлагаемый перевод
6.16	The results obtained should be recorded and checked to make sure that they are consistent with each other . Any calculations should be critically examined	Полученные результаты испытаний должны быть оформлены документально с тщательной проверкой всех внесенных данных . Все расчеты следует тщательно проверять	Полученные результаты следует документировать и проверять, чтобы убедиться в их соответствии друг другу . Все вычисления следует тщательно проверять
6.25	...Stability studies on reconstituted product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. However, when relevant, the stability of reconstituted product can also be monitored	...Исследование стабильности переработанных продуктов проводят при разработке лекарственного средства; последующего контроля стабильности такого продукта не требуется. Однако, при необходимости, может проводиться контроль стабильности переработанного продукта	...Изучение стабильности восстановленных продуктов проводится в процессе их разработки и не требует дальнейшего постоянного мониторинга. Однако, если необходимо, также может проводиться мониторинг стабильности восстановленных продуктов
6.27	The protocol for an on-going stability programme should extend to the end of the shelf life period and should include, but not be limited to, the following parameters: – number of batch(es) per strength and different batch sizes, if applicable...	Отчет о работе по программе последующих испытаний стабильности должен включать в себя весь период до истечения срока годности продукции и содержать следующие данные (но не ограничиваться ими): – номера серий для различных показателей эффективности и размеров серий, если требуется...	Протокол для программы продолжающегося изучения стабильности должен охватывать период до окончания срока годности и включать следующие параметры (но не ограничиваться ими): – число серий для различных дозировок (силы действия) и разных размеров серий, если это применимо...
6.28	The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long-term stability study as submitted in the marketing authorisation dossier provided that this is justified and documented in the protocol (for example the frequency of testing, or when updating to ICH recommendations)	Отчет о работе по программе последующих испытаний стабильности может отличаться от отчета о первоначальном длительном испытании стабильности, прилагаемого к досье на продукт . Эти отличия должны быть указаны в отчете (например, периодичность контроля или проведение его в соответствии с рекомендациями ICH)	Протокол для программы продолжающегося изучения стабильности может отличаться от протокола первоначального долгосрочного изучения стабильности, представленного в регистрационном досье , при условии обоснования и документирования этого в протоколе (например, различия в частоте испытаний или изменения, связанные с пересмотром рекомендаций ICH)
6.29	... The principle of bracketing and matrixing designs may be applied if scientifically justified in the protocol	...При наличии в отчете обоснования может использоваться принцип вынесения за скобки и построения матриц	...При соответствующем научном обосновании в протоколе могут применяться планы группирования и построения матриц
8.3	Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated...	Следует проводить тщательное расследование рекламаций и документально оформлять его (!) с описанием деталей претензии на качество продукции...	Любая претензия должна быть задокументирована со всеми подробностями и тщательно расследована...
8.7	Special attention should be given to establishing whether a complaint was caused because of counterfeiting	Особое внимание следует уделять оценке того, является ли причиной отзыва фальсификация продукции	Особое внимание необходимо уделять оценке того, не является ли претензия следствием фальсификации

Пункт GMP	Оригинальный текст	Текст ГОСТ Р 52249	Предлагаемый перевод
9.1	Personnel matters, premises, equipment, documentation, production, quality control, distribution of the medicinal products, arrangements for dealing with complaints and recalls, and self-inspection, should be examined at intervals following a pre-arranged programme in order to verify their conformity with the principles of Quality Assurance	С целью обеспечения качества продукции вопросы, связанные с работой персонала, помещениями, оборудованием, документацией, производством, контролем качества и реализацией лекарственных средств, мероприятиями по работе с рекламациями и отзыву продукции, а также проведению самоинспекций, должны регулярно рассматриваться в соответствии с утвержденной программой	В соответствии с заранее составленной программой необходимо регулярно исследовать аспекты, относящиеся к персоналу, помещениям, оборудованию, документации, технологическому процессу, контролю качества, дистрибуции лекарственных средств, порядок работы с претензиями и отзыва, а также самоинспекции, для проверки их соответствия принципам обеспечения качества
9.2	Self inspections should be conducted in an independent and detailed way by designated competent person(s) from the company...	Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенным сотрудником (-ами) , состоящим (-ими) в штате предприятия...	Самоинспекция должна проводиться независимо и обстоятельным образом, одним или несколькими компетентными должностными лицами предприятия...
9.3	All self-inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspections and, where applicable, proposals for corrective measures...	Результаты самоинспекций должны быть оформлены документально. Протоколы, составленные по результатам самоинспекции , должны включать в себя всю полученную информацию и необходимые корректирующие действия (при необходимости)...	Все самоинспекции следует документировать. В отчеты необходимо включать все наблюдения, сделанные по ходу самоинспекций, и при необходимости предложения по корректирующим действиям...
Часть 2 GMP			
2.19	To achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented quality system incorporating Good Manufacturing Practice, Quality Control and Quality Risk Management	Текст в ГОСТ отсутствует	Для надежного достижения поставленных целей в области качества должна функционировать тщательно разработанная и правильно введенная система качества, включающая надлежащую производственную практику, контроль качества и управление рисками для качества
2.2	Quality Risk Management		Управление рисками для качества
2.20	Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the active substance. It can be applied both proactively and retrospectively	Текст в ГОСТ отсутствует	Управление рисками для качества является систематическим процессом изучения, управления, обмена информацией, а также пересмотра рисков, связанных с качеством активных фармацевтических субстанций. Его можно использовать как перспективно, так и ретроспективно

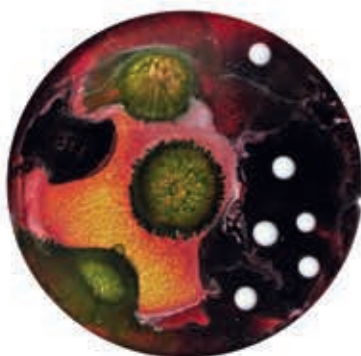
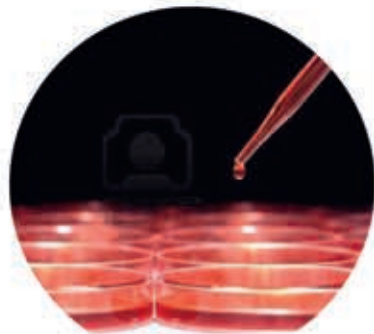
Пункт GMP	Оригинальный текст	Текст ГОСТ Р 52249	Предлагаемый перевод
2.21	The quality risk management system should ensure that: – the evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient through communication with the user of the active substance – the level of effort, formality and documentation of the quality risk management process is commensurate with the level of risk Examples of the processes and applications of quality risk management can be found, inter alia, in Annex 20	Текст в ГОСТ отсутствует	Управление рисками для качества необходимо обеспечить, чтобы: – оценка риска для качества основывалась на научных знаниях, опыте по процессу и, в конечном счете, была связана с защитой пациента, путем обмена информацией с потребителем активной фармацевтической субстанции; – уровень усилий, формализации (официальности) и документирования процесса управления рисками для качества соответствовал уровню риска. Примеры процессов и применения управления рисками для качества можно также найти в Приложении 20
Приложение 15			
2	All validation activities should be planned. The key elements of a validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent documents	Аттестация (испытания) проводится в плановом порядке. Основной состав работ по аттестации должен быть оформлен в виде программы аттестации (испытаний) или эквивалентном документе	Необходимо планировать всю деятельность по валидации. Ключевые элементы валидационной программы следует четко определить и задокументировать в валидационном мастер-плане (ВМП) или эквивалентных документах
6	A written protocol should be established that specifies how qualification and validation will be conducted. The protocol should be reviewed and approved. The protocol should specify critical steps and acceptance criteria	Требования к проведению аттестации (испытаний) должны быть приведены в утвержденной методике . Методика должна содержать требования к критическим процессам (оборудованию) и критерии оценки	Необходимо разрабатывать письменный план (протокол) с указаниями, каким образом будет проведена квалификация и валидация. Этот план (протокол) должен быть согласован и утвержден. В плане (протоколе) должны быть определены критические этапы и критерии приемлемости
12	IQ should include, but not be limited to the following:	При аттестации установленного оборудования проверяются, как минимум:	Квалификация монтажа должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):
(a)	installation of equipment, piping, services and instrumentation checked to current engineering drawings and specifications;	монтаж оборудования, трубопроводов, систем обслуживания и инструментов на соответствие чертежам и спецификации;	проверку монтажа оборудования, трубопроводов, вспомогательных систем и приборов на соответствие действующим (актуальным) техническим чертежам и спецификациям;

Пункт GMP	Оригинальный текст	Текст ГОСТ Р 52249	Предлагаемый перевод
(b)	collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;	полнота и соответствие предоставляемой поставщиком документации по эксплуатации и техническому обслуживанию;	сбор и сопоставление действий поставщика, текста рабочих инструкций и требований к техническому обслуживанию;
(c)	calibration requirements ;	наличие документации по калибровке (поверке);	требования к калибровке ;
(d)	verification of materials of construction . Текст отсутствует	соответствие материалов и оборудования установленным требованиям (проекту). При аттестации установленного оборудования могут также проводиться и другие работы	проверку материалов конструкции
27.	If it is intended that validation batches be sold or supplied, the conditions under which they are produced should comply fully with the requirements of Good Manufacturing Practice , including the satisfactory outcome of the validation exercise, and with the marketing authorisation	Если предполагается продажа или поставка серий, произведенных при аттестации, то условия их производства должны полностью соответствовать требованиям настоящего стандарта и нормативной документации , в том числе успешное проведение аттестации	Если предполагается продажа или поставка серий, произведенных при валидации, то условия, при которых они изготовлены, должны полностью соответствовать регистрационному досье и требованиям GMP , включая удовлетворительный результат валидации
32.	Validation of such processes should be based on historical data. The steps involved require the preparation of a specific protocol and the reporting of the results of the data review, leading to a conclusion and a recommendation	Ретроспективная аттестация таких процессов основывается на предшествующих данных. При этом требуется разработка специальной методики и проведение анализа данных предшествующей эксплуатации с выводами и рекомендациями	Валидация таких процессов должна основываться на ретроспективных данных. Необходимым этапом является составление специального протокола и отчета о результатах обзора этих данных с последующими выводами и рекомендациями
37.	Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant	Для определения установленных пределов остатков веществ или загрязнений следует использовать аттестованные аналитические методы с достаточной чувствительностью	Следует использовать валидированные аналитические методы, имеющие достаточную чувствительность для обнаружения остатков или загрязняющих веществ. Предел обнаружения для каждой аналитической методики должен быть достаточным для того, чтобы обнаружить установленный допустимый уровень остатка или загрязняющего вещества

Раздел 1 «Управление качеством»

В оригинале GMP четко разграничены понятия «обеспечение качества» и «управление качеством» с приведением определения для первого из них. Однако в ГОСТ два этих термина принимаются как взаимозаменяемые (в заголовке). Определение для «обеспечения качества» не приведено в ГОСТ должным образом, а заменено на произвольную трактовку.

Ключевое понятие для всех систем менеджмента «ответственность руководства» заменено в ГОСТ на «обязанности всех работников», что нарушает принципы распределения ответственности, на которых основаны Правила GMP. Казалось бы, разница небольшая — но при этом акцент **юридической ответственности двух-трех должностных лиц** смещен на общую ответственность руководителей в целом.



Cleanroom Instruments

| авторизованный сервис-центр | калибровка и ремонт |
| проектирование и валидация систем мониторинга |
| обучение персонала |

- Счетчики аэрозолей
- Системы мониторинга чистых помещений по GMP
- Генераторы аэрозолей
- Визуализация воздушных потоков
- Контроль перепадов давления
- Счетчики частиц в жидкостях
- Контроль общего органического углерода
- Контроль молекулярных загрязнений
- ISO 14644-3

 **LIGHTHOUSE**
WORLDWIDE SOLUTIONS



ООО НПЦ «Клинрум Инструментс»
(499) 196-77-27, 196-75-94
факс: (499) 196-77-27
e-mail: clri@clri.ru

<http://clri.ru>
e-mail: clri@clri.ru

Подраздел 1.4 «Product Quality Review» переведен в ГОСТ как «Анализ качества продукции», что вносит путаницу в понимание назначения этого требования GMP. Под словосочетанием «анализ качества продукции» обычно понимается проведение аналитического контроля в Отделе контроля качества. В то время как Обзор качества лекарственного препарата – это ежегодная переоценка (повторная оценка) не только результатов контроля качества, полученных по всем выпущенным продуктам за определенный период, но и всех других действий и известных данных, имеющих отношение к качеству препарата. К ним относятся отклонения, изменения, претензии, удовлетворенность персонала, регуляторные изменения, которые влияют или могут повлиять на качество продукта и т.п. И преимущественно Обзоры качества относятся к сфере ответственности Отдела обеспечения качества.

Подраздел 1.5 «Quality Risk Management» переведен в ГОСТ как «Анализ рисков». Это некорректно как минимум в связи с тем, что анализ риска (risk analysis) – это всего лишь один из элементов общего процесса управления рисками для качества (quality risk management).

Раздел 2 «Персонал»

В пункте 2.13 ГОСТ превышена ответственность высшего руководства, которое «несет ответственность за выполнение персоналом правил личной гигиены», тогда как в оригинале речь идет о «поддержке высшим руководством программ по гигиене». В этом же пункте значительное несоответствие наблюдается по отношению к программам по гигиене, которые определены в ГОСТ как «инструкции по личной гигиене». В контексте GMP программа по гигиене – это более обширный документ, чем инструкция. Программа по гигиене включает не только описание действий по личной гигиене, но и другие аспекты (процедуры по гигиене, внешний вид, использование одежды, применяемые антисептики, периодичность их ротации, меры по предотвращению загрязнений, генерируемых человеком и т.п.).

Пункт GMP 2.18 переведен в ГОСТ на первый взгляд с небольшой неточностью «Непосредственный контакт операторов с открытой продукцией...», в то время как в оригинале речь идет именно о контакте продукта с руками операторов. Эта неточность часто приводит к нивелированию требований пункта 2.18 при обучении персонала.

Более грубая ошибка допущена при переводе пункта 2.19. ГОСТ требует проведения инструктажа по правилам мытья рук, в то время как оригинальный текст заявляет необходимость проведения обучения персонала именно правилам пользования соответствующими устройствами (дозаторами, электросушилками и т.п.).

Раздел 3 «Помещения и оборудование»

Этот раздел также не лишен ошибок и в тексте ГОСТ допущены серьезные технические неточности.

Представленный в ГОСТ перевод пункта 3.4 искажает логику GMP. В ГОСТ акцент сделан на некие действия **во время** эксплуатации, в то время как в оригинале речь идет о предупреждающих действиях еще на этапе проектирования. В пункте 3.12 отсутствует требование оснащения систем вентиляции средствами для контроля и управления, а сказано только об «эффективной системе вентиляции». В пункте 3.13 нет акцента на необходимости отдельного помещения для взвешивания, о которой говорится в оригинале.

В пункте 3.19 сказано об обеспечении и контроле условий хранения на складе, тогда как в оригинале GMP говорится не только о контроле, но и о мониторинге условий хранения, который является независимым от контроля. Контроль – это оценка исполнения установленных требований, в том числе нормативов и нормативных документов в текущий момент времени, включая управление ими. В то время как мониторинг – это непрерывное наблюдение за состоянием окружающей среды с целью получения достоверной информации (по сути, отслеживание ситуации в динамике), необходимой для анализа и принятия мер по предотвращению и (или) снижению неблагоприятных последствий изменения состояния окружающей среды в будущем.

В пункте 3.39 указано, что «оборудование не должно влиять на качество продукции», чего в принципе достичь невозможно. Оборудование всегда влияет на качество продукции, и это четко акцентировано в руководствах ICH Q8, Q9, методологии PAT.

Интересные неточности перевода есть и в пункте 3.41. Во-первых, в оригинальном тексте нет упоминания инструкций и методик, а речь идет о методах, во-вторых поверка не может (скорее, не должна) заменять калибровку. Поверка проводится раз в год органами государственного метрологического контроля, в то время как в GMP речь идет о периодической **калибровке** (как правило, 1 раз в 3-6 мес. для критических средств измерений) и **проверке** (иногда ежедневной, как например, для весов) компетентными работниками предприятия. И наконец, в ГОСТ заявлено о том, что результаты должны быть задокументированы, в то время как оригинальный текст предполагает наличие записей (протоколов) по каждой калибровке и проверке. Другими словами, для подтверждения соответствия требованиям пункта 3.41 GMP недостаточно предъявить только Свидетельство о поверке, необходимо также сохранять и протокол испытаний, который предоставляется организацией, проводящей поверку, протоколы калибровки и журналы проверки состояния средств измерения.

Раздел 4 «Документация»

Раздел 4 «Документация» в ГОСТ не стал исключением из общей тенденции расхождений с оригинальным текстом GMP. Преимущественно эти расхождения вызваны несовпадением видов

документации, существующей в странах ЕС и описывающей технологию лекарственного препарата, с практикой, принятой в РФ. Так, европейскому термину «manufacturing formulae» сопоставлен термин «промышленный регламент». Однако такая замена неправомерна. Формат промышленного регламента, принятый в РФ и составляемый для каждого лекарственного препарата, преимущественно содержит информацию, которая в европейских странах является частью рабочего проекта на строительство нового производства. В то время как «производственная рецептура» в формате GMP – это только первый раздел промышленного регламента, по сути – это расходная норма сырья и материалов на стандартную серию лекарственного препарата. В результате, эта «невинная» подмена на практике вызывает серьезные заблуждения и неточности в создании системы документации, нивелирует отдельные положения раздела 4 Части 1 GMP.

Более подробно о расхождениях в переводе этого раздела GMP сейчас говорить уже нет смысла. Дело в том, что в июне 2011 года в европейских правилах GMP вступила в действие новая редакция раздела 4, имеющая существенные отличия от своей предыдущей версии, включенной в ГОСТ.

Раздел 5 «Производство»

Дискуссии на тему «аттестации вместо квалификации и валидации» в тексте ГОСТ будоражат и подрывают фармацевтическую отрасль уже давно, поэтому оставлены без оценки в данном обзоре.

В пункте 5.21 неверно отмечено назначение валидации (указано, что валидация «направлена на повышение эффективности работы»), что противоречит Правилам GMP ЕС и другим документам, определяющим принципы валидации процессов. В то время как в оригинале речь идет о том, что валидация должна **способствовать целям GMP**, т.е. обеспечению безопасности и эффективности лекарственных препаратов, ГОСТ заявляет о том, что «аттестация (испытания) направлена на **повышение эффективности работы...**» – т.е. по сути, исходя из определения «эффективность», трактуемого как соотношение затраченных ресурсов на полученную выгоду, о материальном благополучии производителя лекарственного препарата.

Значительно искажен и смысл части пункта 5.29. ГОСТ предполагает, что если на складе есть компьютеры, то указывать необходимую маркировку для продукции необязательно. В то время как в оригинальном тексте речь идет не о компьютерах как таковых, а о компьютеризированной системе, обеспечивающей автоматизацию складских процессов, и соответственно о возможности предоставления части информации в кодированном виде. Другими словами, информация все равно указывается, только она может быть кодированной, например, с помощью штрих-кодов или других видов идентификации, которые переводятся в понятную для человека форму при помощи соответствующих устройств.

Из пункта 5.30 в ГОСТ исключено обязательное требование контроля подлинности, которое есть в оригинальном документе и подтверждается в других частях GMP (Приложение 8). В пунктах 5.46-5.53 ГОСТ нарушена нумерация параграфов, которая не совпадает с оригиналом.

Неточность закралась и в перевод пункта 5.54, который в ГОСТ с первого взгляда вполне дословный. Однако авторы ГОСТ не учли особенность словосочетания «**take away**», означающего «изъятие» или «вынос за пределы рабочей зоны». В результате большинство отечественных инспекторов этот пункт трактуют таким образом, что как только образец продукции попадает в руки оператора, или не дай бог контролера, на упаковочной линии, он должен направляться в брак, и не может быть возвращен обратно в общий поток продукции. А таких образцов может быть и 10, и 20 и 300 в зависимости от длительности процесса и периодичности контроля. В то время как в оригинале речь идет только об образцах, вынесенных за пределы упаковочной линии, например, в лабораторию.

Раздел 6 «Контроль качества»

Редакция пункта 6.9 в ГОСТ также искажает оригинальный текст. Правила GMP требуют не хранить протоколы «в виде, позволяющем оценивать тенденции», как это заявлено в ГОСТ, а составлять записи в соответствующем виде. И аналогично общей тенденции ошибок перевода в пункте 6.13 ГОСТ при перечислении необходимой информации на таре с отобранным образцом (пробой) пропущена необходимость указания номера серии.

Более грубая ошибка допущена при интерпретации пункта 6.15, которая не только искажает принципы GMP и назначение валидации аналитических методик, но и логику организации контроля качества в фармацевтической компании. Авторами ГОСТ пункт дополнен примечанием о том, что нет необходимости проводить валидацию для методов, внесенных в нормативные документы. Очевидно, это дополнение заимствовано из Части 2 GMP, определяющей требования GMP к активным фармацевтическим субстанциям (АФС), а именно в пункте 12.80 Части 2 GMP заявлено: *«Если используемые аналитические методики не включены в соответствующую фармакопею или в другие признанные стандарты, то они должны быть валидированы. Тем не менее, пригодность всех (!) используемых методик контроля качества следует проверять в реальных условиях применения и документировать»*. Во-первых, нельзя требования к АФС приравнять к требованиям для готовых лекарственных препаратов (ГЛС). Во-вторых, не учтена вторая часть заимствованного текста в отношении того, что необходимо подтверждать пригодность любой методики до начала ее использования – оценивать точность аналитического оборудования и квалификацию аналитиков, сходимость результатов в условиях конкретной лаборатории и т.п.

Не стал исключением и пункт 6.16, оригинальный текст которого предполагает «подтверждение соответствия результатов испытаний друг другу», в то время как ГОСТ заявляет о том, что необходимо «тщательно проверять все внесенные данные». Несоответствие перевода заключается в том, что в оригинале речь идет о корреляции результатов с целью подтверждения их надежности и достоверности, а в ГОСТ – только о правильности переноса полученных данных.

Некоторые ошибки ГОСТ в пунктах 6.23-6.33, описывающих программу продолжающегося изучения стабильности, полностью искажают текст оригинала. Например, в пункте 6.25 в оригинале говорится о **восстановленных продуктах** (reconstituted product), например, растворяемых перед использованием из высушенного состояния, а в ГОСТ сказано о переработанных продуктах. В пункте 6.27 ГОСТ заявлен **отчет о работе по программе изучения стабильности**, тогда как в оригинале речь идет о **протоколе**, который составляется **перед началом** изучения стабильности (еще на этапе планирования работ). Та же ошибка повторяется в пункте 6.28 ГОСТ. Дополнительно в пункте 6.27 ГОСТ допущена неточность в отношении дозировки лекарственного препарата, а именно: слово «strength» в ГОСТ переведено как «показатели эффективности», а не «дозировка» или «сила действия».

В пункте 6.29 ГОСТ неверно истолкован термин «bracketing», а именно как «вынесение за скобки». Действительно, это один из вариантов перевода, имеющих в англо-русском словаре, но очевидно, что он применен в ГОСТ без учета его значения в тексте GMP. В соответствии с ICH Q1 «Изучение стабильности новых активных фармацевтических субстанций и продуктов» термин «bracketing» означает группировку однородных по свойствам продуктов для уменьшения объема испытаний за счет изучения только «наихудшего» продукта в группе однородных продуктов.

Раздел 7 «Производство и анализ по контракту»

Существенных замечаний и отклонений от текста оригинала нет.

Раздел 8 «Рекламации и отзыв продукции»

Использованный в ГОСТ термин «рекламация» неверно отражает англоязычный термин «complaint». Как правило, под «рекламацией» в России чаще всего понимается официальная претензия от контролирующего органа, полученная в письменном виде. А вот в контексте GMP «complaint» означает любую жалобу – как от организаций, так и от пациента или потребителя лекарственного препарата, в том числе сделанную в устном виде. Таким образом, использование термина «рекламация» искусственно сужает сферу применения раздела 8 GMP. Более того, в ГОСТ не учтена официальная позиция Феде-

рального агентства по техническому регулированию и метрологии, заявленная в других национальных стандартах (ГОСТ Р ИСО 17000-2009, ГОСТ Р ИСО 10002-2007 и др.), в которых отдельно отмечено, что англоязычному термину «complaint» соответствует русский термин «жалоба», но при официальном переводе используется термин «претензия».

В пункте 8.3 ГОСТ несколько искажен текст оригинала, но это сильно меняет акценты. В то время как в оригинале GMP речь идет о необходимости тщательного документирования всех деталей претензии на этапе ее регистрации, ГОСТ требует тщательного документирования результатов расследования с деталями претензии.

И еще одна ошибка, скорее технического характера: в пункте 8.7 ГОСТ вместо «претензии» заявлена «причина отзыва».

Раздел 9 «Самоинспекции»

Неточно изложен пункт 9.1, где рассмотрение вопросов, включенных в самоинспекцию, проводится «с целью обеспечения качества», тогда как в оригинале говорится о проверке соответствия процессов принципам обеспечения качества. Казалось бы, невинная перестановка слов, но она подменяет назначение самоинспекций. Самоинспекции проводятся не для обеспечения качества, а для подтверждения того, что все мероприятия по обеспечению качества действительно выполняются, оформляются и оцениваются.

В пункте 9.2 ГОСТ пропущено указание на то, что самоинспекция должна проводиться обязательно компетентным лицом предприятия, а в пункте 9.3 традиционно для ГОСТ «отчеты» названы «протоколами».

Часть 2 GMP

В тексте части 2 GMP «АФС» встречаются такие же ошибки и искажения, что и в Части 1 GMP. Кроме того, в ГОСТ оставлены без перевода оригинала (очевидно, исключены намеренно) пункты 2.19-2.21, относящиеся к управлению рисками для качества.

Приложения GMP

Текст приложения 1 в ГОСТ практически соответствует оригинальному тексту. Единственным критическим расхождением является подмена термина «классификация (classification)» в некоторых пунктах (5-8) термином «аттестация (испытания)», уже заменяющим в тексте ГОСТ термины «квалификация» и «валидация». При этом в остальных пунктах (3-4), термин «классификация» оставлен без замены. Другими словами, заявленная необходимость классификации чистых зон в соответствии с ИСО 14644-1 в ГОСТ подменена «аттестацией» по Приложению 15 GMP.

И очевидно, наиболее критическим несоответствием ГОСТ является перевод Приложения 15 «Аттестация процессов и оборудования», которое, в связи с собственной альтернативной трактовкой разработчиками ГОСТ целей и принципов валида-

ции, представляет собой документ, значительно отличающийся от оригинального текста GMP ЕС. Прежде всего, существующее в GMP устойчивое понятие «Валидационный мастер-план» (пункт 2) в ГОСТ заменен на «программу валидации». Соответственно в пункте 6 это вызвало более грубое несоответствие, а именно подмену необходимости составления валидационного протокола на составление некой методики (очевидно, СОП). Все этапы валидации в ГОСТ дополнены фразой «При аттестации могут также проводиться другие работы». Фраза на первый взгляд невинная, но это только до того момента, пока не начинаешь думать: «Что же это за такие другие работы?». Немного искажен текст пунктов 12, 27, 32 и 37 (см. таблицу), отсутствует определение термина «валидация очистки».

Нельзя обойти и исключение из ГОСТ текста Приложения 20 «Управление рисками для качества», о чем честно заявлено непосредственно во введении к ГОСТ Р 52249 с практически криминальной формулировкой: *«В последнюю редакцию правил GMP ЕС введено приложение 20 об анализе рисков, являющееся текстом руководства ICH Q9 «Анализ рисков для качества» (Quality Risk Management). Этот текст изложен неконкретно и непригоден к практическому применению.* В связи с этим приложение 20 в текст нового стандарта не включено, о чем указано в сносках в тексте стандарта, выделенных курсивом. Однако в других разделах ГОСТ требования по проведению оценки рисков при валидации процессов, при принятии решений о переработке несоответствующей продукции и т.п. так и не были исключены, разве что за исключением пунктов 2.19-2.21 Части 2 GMP (см. выше).

Основная проблема в том, что исключив один из ключевых элементов современных правил GMP из-за якобы его «сомнительности», разработчики ГОСТ тем самым создают не только опасный прецедент **«хочу включать, хочу не включать»**, но и автоматически снижают уровень конкурентоспособности отечественных фармацевтических предприятий. По мнению большинства экспертов недопустимо одновременно заявлять об аутентичности перевода и исключать из него важные положения, действуя по известному принципу *«Не понимаю! → Значит, не нравится! → Не нравится, значит исключаю!»*. Не следует забывать и о том, что европейский регуляторный орган (EMA) включил документ ICH Q9 в Правила GMP в качестве приложения не по своей «личной» инициативе или профессиональной «некомпетентности», а на основе общего решения Международной конференции по гармонизации (ICH), объединяющей государственные структуры и представителей фармацевтической отрасли США, стран-участниц ЕС и Японии.

Заключение

В целом, рассмотренный выше ГОСТ Р 52249-2009 может считаться приемлемой интерпретацией Правил GMP ЕС и на текущий момент может

использоваться специалистами для внедрения GMP на своих предприятиях. Однако текст ГОСТ требует тщательной переоценки с целью устранения несоответствий по тексту и смыслу оригинального документа.

Если собрать воедино все указанные критические и другие незначительные расхождения в переводе GMP с текстом оригинала, то можно сделать смелое предположение о том, что разработчики ГОСТ, являясь техническими специалистами, практически не знакомы с основами построения систем менеджмента качества, даже в контексте ИСО 9001. Прослеживается также «отраслевая некомпетентность» составителей ГОСТ в вопросах, связанных с фармацевтическими аспектами (программы по гигиене, подлинность препаратов, структура регистрационного досье, особенности документации фармацевтического предприятия, вопросы изучения стабильности, назначение восстановленных препаратов и др.).

Соответственно технические неточности в переводе не столь критичны с позиции логики необходимых действий, однако именно такие недочеты провоцируют расхождения в трактовке GMP со стороны производителей и контролирующих органов.

Также важно учитывать, что с 2009 года в оригинальном тексте GMP ЕС произошли значительные обновления, включая и замену некоторых разделов и приложений:

- В структуру GMP добавлена новая Часть 3 «Документы, связанные с GMP», в которую вошли:
 - гармонизированные руководящие указания ICH Q9 «Управление рисками для качества» (ранее Приложение 20 GMP);
 - гармонизированные руководящие указания ICH Q10 «Фармацевтическая система качества»;
 - требования по оформлению Досье производственной площадки (Site Master File);
 - требования по оформлению сертификатов качества на лекарственные препараты для международной торговли;
- Заменен текст раздела 4 «Документация» Части 1 GMP;
- Введены новые версии Приложений 6, 11 и 14.

В сложившейся ситуации представляется необходимым направить усилия соответствующих структур Правительства и Госдумы РФ, а также экспертного сообщества на оказание помощи профильным ведомствам, в первую очередь Минздраву и Минпромторгу в рассмотрении подготовленных проектов правил GMP, чтобы ошибки ГОСТ Р 52249 не были сдублированы Комиссией Таможенного Союза при подготовке единых правил GMP для стран-участниц Таможенного Союза.

Пока же с текущей версией европейских правил GMP специалисты всегда могут ознакомиться на официальном сайте базы нормативных документов Европейской Комиссии (EudraLex), регулирующих обращение лекарственных средств в Европейском Союзе по ссылке http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm ■