

**Об утверждении Правил производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники**

***Утративший силу***

Постановление Правительства Республики Казахстан от 5 декабря 2011 года № 1459. Утратило силу постановлением Правительства Республики Казахстан от 27 января 2016 года № 31

      Сноска. Утратило силу постановлением Правительства РК от 27.01.2016 № 31 (вводится в действие со дня его первого официального опубликования).

      Примечание РЦПИ.

      В соответствии с Законом РК от 29.09.2014 г. № 239-V ЗРК по вопросам разграничения полномочий между уровнями государственного управления см. приказ Министра здравоохранения и социального развития РК от 25.08.2015 г. № 680.

      В соответствии с пунктом 3 статьи 67 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года "О здоровье народа и системе здравоохранения" Правительство Республики Казахстан **ПОСТАНОВЛЯЕТ:**

      1. Утвердить прилагаемые Правила производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

      2. Настоящее постановление вводится в действие по истечении десяти календарных дней после первого официального опубликования.

      *Премьер-Министр*

*Республики Казахстан                       К. Масимов*

Утверждены

постановлением Правительства

Республики Казахстан

от 5 декабря 2011 года № 1459

 **Правила**
**производства и контроля качества, а также проведения**
**испытаний стабильности и установления срока хранения и**
**повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского**
**назначения и медицинской техники**

 **1. Общие положения**

      1. Настоящие Правила производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее - Правила) разработаны в соответствии с пунктом 3 статьи 67 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года "О здоровье народа и системе здравоохранения" и определяет порядок организации производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

      2. В настоящих Правилах используются следующие основные понятия:

      1) готовая фармацевтическая продукция - лекарственное средство, изделия медицинского назначения и медицинская техника, прошедшие все этапы технологического процесса, включая окончательную упаковку;

      2) качество лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники - совокупность свойств и характеристик лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники,влияющих на их способность действовать по назначению;

      3) контроль качества в процессе производства (производственный контроль) - проверка, осуществляемая организацией (производителем) во время технологического процесса в целях контроля и при необходимости регулирования данного процесса, чтобы обеспечить соответствие продукции их спецификациям;

      4) отбор проб - мероприятия по изъятию образцов (проб) сырья, промежуточной и готовой фармацевтической продукции для определения их качества;

      5) служба контроля качества - структурная единица (отдел, испытательная лаборатория) производителя, которая несет ответственность за обеспечение качества и осуществление контроля качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

      6) ответственное лицо за качество - лицо, назначаемое руководителем производителя, которое отвечает за обеспечение безопасности выпускаемой продукции и удостоверение соответствия установленным требованиям каждой серии готовой фармацевтической продукции;

      7) полупродукт - продукция, которая прошла одну или несколько стадий обработки и используется в дальнейшем для получения готовой фармацевтической продукции;

      8) производство лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники - фармацевтическая деятельность, включающая совокупность всех работ, необходимых для серийного выпуска лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, связанных с приобретением сырья, материалов и полуфабрикатов, технологическим процессом, в том числе с осуществлением одной из его стадий, хранением, реализацией произведенной продукции, а также всеми видами сопровождающего их контроля;

      9) производственные помещения - помещения, расположенные в специально предназначенных зданиях, где осуществляется производственный процесс, контроль качества фармацевтической продукции.

      10) промежуточная продукция - частично обработанное сырье, которое должно пройти дальнейшие стадии производственного процесса, прежде чем оно станет нерасфасованным готовым продуктом;

      11) протоколы - документы, отражающие ход производства каждой серии продукции, включая реализацию, а также все факторы, имеющие отношение к качеству готовой продукции;

      12) технологический регламент производства - документ организации (производителя), устанавливающий методы производства, технологические нормативы, технические средства, условия и порядок проведения технологических процессов в производстве лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

      13) технологический процесс - процесс, связанный с производством лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, в том числе, получение сырья, обработку, упаковку и получение готовой продукции;

      14) упаковочный материал - материал, предназначенный для изготовления тары, упаковки и вспомогательных упаковочных средств. Упаковочные материалы подразделяют на первичные или вторичные в зависимости от того, находятся ли они в прямом контакте с препаратом или нет;

      15) значительные изменения - изменения показателей качества лекарственных средств при ускоренных испытаниях стабильности за пределами установленного уровня;

      16) долгосрочные испытания стабильности (испытания стабильности в реальном времени) - испытания, проводящиеся с целью установления срока хранения, подтверждения условного срока хранения и разработки рекомендаций по условиям хранения лекарственного средства;

      17) стрессовые испытания стабильности (испытания стабильности в стресс-условиях) - испытания, проводящиеся с целью исследования вынужденного процесса разложения новых лекарственных субстанций и изготовленных из них лекарственных средств;

      18) повторный контроль - период времени от даты контроля при приемке до даты следующего контроля, в течение которого устойчивая лекарственная субстанция при надлежащих условиях хранения соответствует требованиям нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства;

      19) период применения - период времени, в течение которого лекарственное средство, приготовленное путем растворения или находящееся в многодозовом контейнере после первого вскрытия, может быть использовано пациентом;

      20) спецификация стабильности - перечень требований, которым должно соответствовать качество лекарственного средства до истечения срока годности или даты повторного контроля;

      21) рабочий журнал - журнал организации (производителя) в котором фиксируются результаты проведенных испытаний службой контроля качества);

      22) срок годности - дата, после истечения которой лекарственное средство, изделие медицинского назначения и медицинская техника не подлежит применению;

      23) стабильность - способность лекарственного средства сохранять свойства в пределах, установленных нормативно-техническим документом по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства, в течение срока хранения/периода повторного контроля при надлежащих условиях хранения;

      24) ускоренные испытания стабильности - испытания, проводящиеся с целью оценки отдаленных эффектов долгосрочных испытаний лекарственных средств и влияния кратковременных отклонений от регламентируемых условий хранения;

      25) срок хранения - период времени, в течение которого лекарственное средство при надлежащих условиях хранения соответствуют требованиям качества и безопасности лекарственного средства;

      26) гарантийный срок эксплуатации - период времени, в течение которого изделие медицинского назначения и медицинская техника при надлежащих условиях хранения соответствуют требованиям качества и  безопасности изделия медицинского назначения и медицинской техники;

      27) условный срок хранения (предварительный срок хранения) - срок хранения, установленный на основании ускоренных испытаний стабильности;

      28) методика валидации - документально оформленный план, устанавливающий порядок валидации (квалификации) и определяющий критерии приемлемости.

      3. Производство лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники осуществляется субъектами в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, получившими лицензию на право производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, выданную в установленном законодательством порядке.

      4. Произведенные и ввозимые лекарственные средства, изделия медицинского назначения и медицинская техника на территорию Республики Казахстан не должны содержать в своем составе красители и вспомогательные вещества, запрещенные к применению в Республике Казахстан.

      5. Проведение испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля осуществляется на лекарственные средства. На изделия медицинского назначения и медицинскую технику устанавливается гарантийный срок эксплуатации.

 **2. Порядок производства и контроля качества лекарственных**
**средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники**

6. Производство лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники осуществляется в соответствии с технологическим регламентом производства с целью обеспечения выпуска готового фармацевтического продукта, соответствующего требованиям качества и безопасности.

      7. Технологический процесс должен выполняться и контролироваться квалифицированным персоналом, с использованием необходимого оборудования и приборов, в соответствии с технологическим регламентом организации-производителя, в специально предназначенных для этих целей помещениях.

      8. На каждую производственную серию лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники составляется протокол серий лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники по форме, установленной организацией-производителем.

      9. В протоколе серий лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники фиксируется каждое предпринятое действие в ходе технологического процесса, датируется и  подписывается ответственным лицом за каждую технологическую операцию.

      10. Протоколы каждой серии лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники производственного процесса содержат исчерпывающий объем информации, обеспечивающий прослеживаемость хода производства конкретной серии готовой фармацевтической продукции, включая реализацию, а также все факторы, имеющие отношение к качеству готовой продукции.

      11. При производстве лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники обеспечивается:

      1) полная регламентация документации всех процессов производства и материалов, использующихся в производстве лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

      2) регистрация всех технологических и вспомогательных операций в процессе производства отдельной серии лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

      3) надлежащее хранение документации (архивного материала), отражающей процесс производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, не менее одного года после истечения срока годности этой серии;

      4) контроль за изменением процессов производства и документации;

      5) своевременный пересмотр документации организации;

      6) соблюдение законодательства в области обеспечения единства измерений, в случае если изделия медицинского назначения и медицинская техника являются средствами измерений, а применяемые методы являются методиками выполнения измерений.

      12. Документация организации (производителя) пронумеровывается, прошнуровывается, скрепляется печатью и подписью руководителя.

      13. Документация организации (производителя) хранится в условиях, обеспечивающих ее сохранность.

      14. При производстве лекарственных средств:

      1) закуп лекарственных субстанций и полупродуктов, необходимых для производства лекарственных средств осуществляется только у лиц, имеющих документ, удостоверяющий право на производство лекарственных средств или на оптовую реализацию лекарственных средств;

      2) используются лекарственные субстанции или полупродукты, зарегистрированные в Республике Казахстан, кроме лекарственных субстанций, произведенных в условиях Надлежащей производственной практики;

      3) используются в процессе производства вспомогательные вещества, расходные и упаковочные материалы, соответствующие нормативным документам, указанным в технологическом регламенте производства;

      4) реализуется выпускаемая готовая фармацевтическая продукция лицам, имеющим лицензию на право осуществления соответствующего вида фармацевтической или медицинской деятельности;

      5) необходима система возврата (отзыва) любой серии произведенной и реализованной готовой продукции, у которой установлены или предполагается несоответствие установленным требованиям качества;

      6) необходима система контроля качества произведенной фармацевтической продукции на всех этапах производства.

      15. При производстве лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники осуществляется контроль качества на всех этапах производства.

      Контроль качества в процессе производства осуществляется службой контроля качества организации (производителя).

      16. Контроль качества включает в себя:

      отбор проб;

      испытания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники в соответствии с методиками аналитических испытаний продукции;

      выдачу в установленном порядке результатов испытаний (протокола анализа).

      17. В целях получения готовой фармацевтической продукции службой контроля качества проводится:

      входной контроль сырья, материалов, полупродуктов, комплектующих изделий, предназначенных для основного производства;

      промежуточный контроль в процессе производства;

      контроль за соблюдением требований по передаче исходного сырья из помещений хранения в производство и из цеха в цех;

      контроль готового фармацевтического продукта и наблюдение за стабильностью лекарственных средств ежегодно в течение установленного срока годности и в течение одного года после его окончания;

      работы по методике валидации.

      18. Результаты проведенных испытаний фиксируются в рабочем журнале.

      19. В службе контроля качества хранятся образцы готовых лекарственных средств и изделий медицинского назначения в количествах, достаточных для проведения повторных испытаний в случаях необходимости (арбитражные испытания).

 **3.Порядок проведения испытаний стабильности и установления**
**срока хранения и повторного контроля лекарственных средств**

      20. Испытания стабильности (стрессовые, ускоренные, долгосрочные) лекарственных средств проводятся организацией (производителем) с целью:

      1) получения данных об изменении качества лекарственных средств во времени под влиянием различных факторов окружающей среды;

      2) установления срока хранения и периода повторного контроля лекарственных средств;

      3) разработки рекомендаций по условиям хранения лекарственных средств;

      4) установления периода применения и рекомендуемых условий хранения лекарственного средства после растворения или после первого вскрытия многодозового контейнера (при необходимости);

      5) обоснования избытка активного ингредиента, добавленного для гарантии активности лекарственного средства в конце срока хранения.

      21. Стрессовые испытания стабильности применяются при разработке лекарственных средств и осуществляются в условиях, отличающихся от ускоренных испытаний стабильности.

      22. Стрессовые испытания стабильности проводятся для определения характера и направления реакций разложения, выявления и выделения основных продуктов разложения, подбора и валидации методик определения продуктов разложения в испытуемых объектах.

      23. Ускоренные испытания стабильности применяются при разработке лекарственных средств, подготовке регистрационного досье и для подтверждения качества лекарственного средства, проводятся в условиях, вызывающих ускорение процессов разложения и ухудшение физико-химических свойств лекарственных средств.

      24. Ускоренные испытания стабильности проводятся для:

      оценки влияния кратковременных отклонений от рекомендованных условий хранения, возникающих, например, при транспортировке;

      подтверждения отсутствия влияния любых изменений в составе лекарственного средства и технологическом процессе на стабильность продукта;

      установления условного срока хранения (периода повторного контроля) и разработки рекомендаций по условиям хранения;

      выбора адекватной (с точки зрения стабильности) лекарственной формы, упаковки и системы герметизации лекарственного средства.

      25. Долгосрочные испытания стабильности применяются при разработке лекарственных средств, подготовке регистрационного досье, для подтверждения качества лекарственного средства и внесения изменений в регистрационное досье, проводятся путем оценки свойств (физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических) лекарственного средства в течение и по истечении условного срока хранения, а также в периоды хранения, предполагающиеся в стране сбыта.

      26. Долгосрочные испытания стабильности проводятся для:

      подтверждения условного срока хранения;

      установления срока хранения (периода повторного контроля) и разработки рекомендаций по условиям хранения;

      установления периода применения;

      подтверждения отсутствия влияния любых изменений в составе лекарственного средства и технологическом процессе на стабильность продукта.

      27. При осуществления контроля стабильности службой контроля качества отбираются образцы лекарственной субстанции для проведения ускоренных и долгосрочных испытаний, как минимум от трех серий, стрессовых испытаний от одной серии.

      28. При проведении долгосрочных испытаний стабильности упаковка лекарственных субстанций должна быть идентична упаковке, применяемой для хранения и реализации.

      29. Для испытаний лекарственных субстанций могут быть использованы упаковки уменьшенного размера.

      30. Испытания должны охватывать те свойства (показатели качества), которые подвержены изменениям при хранении и могут влиять на качество, безопасность и (или) эффективность.

      31. Испытания стабильности следует проводить исключительно по валидированной методике.

      32. Условия и продолжительность испытаний должны соответствовать условиям и сроку хранения при поставке и последующем применении лекарственной субстанции.

      33. Срок хранения лекарственных средств устанавливается экспериментально на основании результатов долгосрочных испытаний стабильности, указывается в регистрационном досье, нормативно-технической документации, инструкциях по медицинскому применению;

      34. Период повторного контроля устанавливается экспериментально на основании результатов долгосрочного испытания стабильности субстанции и подлежит продлению в связи с новыми данными, подтверждающими стабильность субстанции;

      35. Периодичность повторного контроля лекарственных средств:

      в ускоренных испытаниях - ежемесячно в течение первых шести месяцев, затем при необходимости через три месяца;

      в долгосрочных испытаниях - каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года, затем один раз в год.

 © 2012. РГП на ПХВ «Институт законодательства и правовой информации Республики Казахстан» Министерства юстиции Республики Казахстан