

# **ОСНОВЫ ПРОЕКТИРОВАНИЯ И ОБОРУДОВАНИЯ ПРЕДПРИЯТИЙ ТОНКОГО ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА**

Лекция 12

# Цели и задачи правил GMP



- **GMP** (Good Manufacturing Practice) –  
Надлежащая Производственная практика
- Это набор норм, правил и указаний в отношении производства, хранения и испытания фармацевтических ингредиентов, пищи и медицинских устройств.
- **Идея GMP**- заложить качество продукции на этапе разработки и производства, так организовать процесс, чтобы выпуск недоброкачественной продукции был исключен.
- Это руководство к действию по обеспечению безопасности ЛС на стадии производства.

# Цель GMP

*Цель GMP – построить производство так, чтобы была гарантия:*

- **соответствия состава ЛС установленным требованиям;**
- **отсутствия в нем загрязнений;**
- **правильности маркировки;**
- **неизменности состава продукции в течение срока годности.**



Правила GMP и относящиеся к ним стандарты и руководства образуют комплекс нормативной документации, позволяющий создавать и эксплуатировать производства, обеспечивая безопасность лекарственных средств и соответствие их своему назначению.

# Основные принципы GMP

- Первый принцип - постоянное совершенствование системы качества
- Второй принцип - гигиена, вовлечение персонала и понимание ключевых компетенций
- Третий принцип - надлежащие помещения, оборудование и инженерные системы
- Четвертый принцип - системность и простота документации
- Пятый принцип - управляемые производственные процессы
- Шестой принцип - надежность и достоверность контроля качества
- Седьмой принцип - взаимодействие с партнерами (управление аутсорсинговыми работами)
- Восьмой принцип - реакция на жалобы и эффективный отзыв продукции
- Девятый принцип - постоянная самооценка деятельности
- Десятый принцип - валидация процессов
- Одиннадцатый принцип - роль Уполномоченного Лица
- Двенадцатый принцип - принятие решений на основе фактов с учетом потенциальных рисков по качеству

# Официальные руководства по GMP

**В настоящее время в мире наиболее известны следующие официальные руководства по GMP:**

- правила Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1992 г. (с последующими дополнениями);
- правила Европейского экономического сообщества/Европейского союза (ЕС) 1989-93 гг. (с последующими дополнениями и изменениями);
- правила Конвенции по фармацевтической инспекции (PIC) 1991 г. (с последующими дополнениями);
- требования Администрации по пищевым и лекарственным продуктам США (FDA) 1978 г. (с последующими дополнениями и изменениями).


- Первый отечественный документ «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)», ОСТ 42-510-98 был утвержден в 1998 г.
- В настоящее время в РФ введен в действие **ГОСТ Р 52249-2009** «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
- **Правила надлежащей производственной практики (GMP) Евразийского Экономического Союза (25.03.2015)**

# Спецификация

Показатель	Метод	Нормы
<b>Описание</b>	Визуальный	Лиофилизированный порошок
<b>Подлинность</b>		
А. Размер частиц	Динамическое светорассеяние	Гидродинамический диаметр частиц в растворе частиц должен составлять 60±3 нм
Б. Пептиды	Качественная реакция с биуретановым реактивом	Окрашивание препарата в сине-фиолетовый цвет в присутствии биуретанового реактива
В. Оксид железа	Инфракрасная спектроскопия	Наличие полос колебаний 559 см <sup>-1</sup> и 632 см <sup>-1</sup> в ИК-спектре
<b>Время растворения</b>	Визуальный, хронометрический	?????????
<b>Прозрачность раствора</b>	ГФ РФ*	Должен быть прозрачным
<b>Цветность раствора</b>	ГФ РФ*	?????????
<b>рН раствора</b>	ГФ РФ*, потенциометрическое определение	7,4±???
<b>Потеря массы при высушивании</b>	ГФ РФ*	Не более 0,5% (???)
<b>Механические включения</b>		
- видимые	ГФ РФ*	Должен выдерживать требования для препаратов, предназначенных для внутривенного введения
- невидимые	ГФ РФ*, счетно-фотометрический	В одном флаконе среднее число частиц размером 10 мкм и более не превышает 6000, а среднее число частиц размером 25 мкм и более не превышает 600
<b>Посторонние примеси</b>	ГФ РФ*, ВЭЖХ	Сумма примесей О-алкильных соединений - не более 0,6%; любая другая единичная примесь - не более 0,1%; сумма примесей (за исключением примесей О-алкильных соединений) - не более 0,3%
<b>Пирогенность</b>	ГФ РФ*	Должен быть апиrogenным
<b>Аномальная токсичность</b>	ГФ РФ*	Должен быть нетоксичным
<b>Стерильность</b>	ГФ РФ*	Должен быть стерильным
<b>Высокомолекулярные белки</b>	ГФ РФ*, Эксклюзионная ВЭЖХ	На хроматограмме испытуемого раствора должны отсутствовать пики примесей, время удерживания которых менее времени удерживания белка-маркера (белок сравнения потребуется выбрать)
<b>Однородность дозирования</b>	ГФ РФ*	В соответствии с требованиями
<b>Количественное определение</b>	Реакция с ферозинном	Содержание железа во флаконе должно составлять 10±1 мг (???)

Тип производства	Стадии производства АФС, на которые распространяется часть II настоящих Правил (выделены серым фоном)				
	Производство исходного сырья для АФС	Введение в процесс исходного сырья для производства АФС	Производство промежуточного продукта (ов)	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
Химическое производство	Производство исходного сырья для АФС	Введение в процесс исходного сырья для производства АФС	Производство промежуточного продукта (ов)	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
АФС, получаемые из сырья животного происхождения	Сбор органов, жидкостей или тканей	Измельчение, смешивание и/или первичная обработка	Введение в процесс исходного сырья для производства АФС	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
АФС, получаемые из сырья растительного происхождения	Сбор растений	Измельчение и первичная экстракция	Введение в процесс исходного сырья для производства АФС	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
Растительные экстракты, используемые в качестве АФС	Сбор растений	Измельчение и первичная экстракция	–	Дальнейшая экстракция	Обработка физическими методами и упаковка
АФС, состоящие из размельченных или растертых в порошок растений	Сбор растений и/или культивирование и сбор	Измельчение / растирание, дробление	–	–	Обработка физическими методами и упаковка
Биотехнология: ферментация/ культивирование клеток	Создание главного и рабочего банков клеток	Поддержание рабочего банка клеток	Культивирование клеток и/или ферментация	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка
“Классическая” ферментация для производства АФС	Создание банка клеток	Поддержание банка клеток	Ввод клеток в процесс ферментации	Выделение и очистка	Обработка физическими методами и упаковка

**Усиление требований GMP**



# УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

- Ответственность за качество должен нести весь персонал, занятый в производстве.
- Каждый производитель должен разработать, документально оформить и внедрить эффективную систему управления качеством при активном участии руководящего и соответствующего производственного персонала.
- Необходимо точно определить лиц, **уполномоченных** выдавать разрешение на выпуск промежуточной продукции и АФС.
- Любое отклонение от установленных процедур следует оформлять документально и обосновывать. Необходимо проводить расследование критических отклонений, а также оформлять документально это расследование и сделанные выводы.
- Материалы не могут быть разрешены к выпуску или использованы до получения удовлетворительного заключения по результатам оценки, проведенной отделом (отделами) качества, если на предприятии не существует соответствующих систем, разрешающих такое использование
- Для достижения цели управления качеством должна быть внедрена всесторонне разработанная и правильно функционирующая система качества, включающая GMP, контроль качества и управление рисками



# Система качества и GMP

## Ключевые элементы системы менеджмента качества в фармацевтичности



(Береговых В.В. Мешковский А.П. Нормирование фармацевтического производства М. 2001)

# ПЕРСОНАЛ

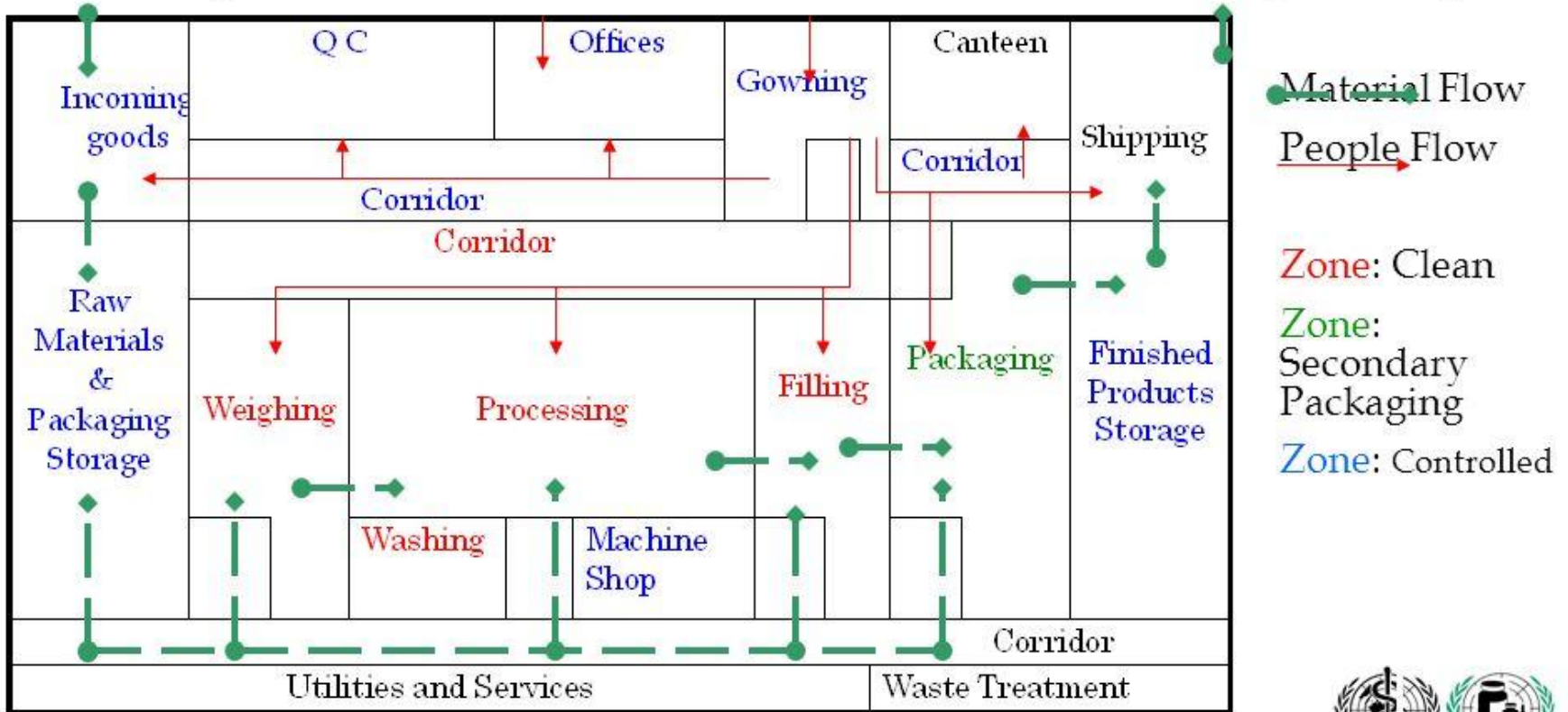
- Должно быть достаточное количество персонала, имеющего соответствующее образование, подготовку и/или практический опыт для осуществления производства промежуточной продукции и АФС, а также надзора за их производством.
- Обязанности всего персонала, занятого в производстве промежуточной продукции и АФС, должны быть точно определены и изложены в письменной форме.
- Необходимо регулярно проводить обучение персонала с привлечением квалифицированных специалистов, как минимум, по вопросам, связанным с конкретными операциями, выполняемыми сотрудником, а также с требованиями настоящих Правил, имеющими отношение к функциональным обязанностям сотрудника. Следует вести записи обучения, а само обучение следует периодически оценивать.
- Персонал должен соблюдать правила гигиены.

# ЗДАНИЯ И ПОМЕЩЕНИЯ

- Здания и помещения, используемые при производстве промежуточной продукции и АФС, следует располагать, проектировать и конструировать таким образом, чтобы обеспечить возможность их очистки, обслуживания и функционирования в соответствии с типом и стадией производства. Помещения следует проектировать таким образом, чтобы свести к минимуму возможную контаминацию. Если установлены спецификации в отношении микробиологических показателей промежуточной продукции или АФС, помещения следует проектировать таким образом, чтобы по возможности ограничить риск нежелательной микробной контаминации.
- Здания и помещения должны быть достаточно просторными для правильного расположения оборудования, хранения и перемещения материалов, чтобы предотвратить перепутывание и контаминацию.
- Если оборудование (например, закрытые или изолированные системы) обеспечивает надежную защиту материалов, то оно может быть расположено вне помещения.
- Перемещение материалов и передвижение персонала в здании и помещениях должно быть предусмотрено таким образом, чтобы предотвратить перепутывание или контаминацию.
- Следует определить конкретные зоны или другие системы контроля для следующих операций:
  - приемка, идентификация, отбор проб и карантин поступающих материалов до выдачи разрешения на использование или до отклонения;
  - хранение промежуточной продукции и АФС в карантине до выдачи разрешения на выпуск или до отклонения;
  - отбор проб промежуточной продукции и АФС;
  - хранение отклоненных материалов до избавления от них (например, возврата, повторной обработки или уничтожения);
  - хранение материалов, которые разрешены к использованию;
  - технологические операции;
  - операции по упаковке и маркировке;
  - проведение лабораторных анализов.

# Example of Materials and People Flow

Arrival of goods      Entrance for visitors      Entrance for Workers      Shipment of goods



WHO - PSM



# ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

- Оборудование, используемое при производстве промежуточной продукции и АФС, должно иметь соответствующую конструкцию, соответствующие размеры и располагаться в соответствии со своим назначением и таким образом, чтобы персонал мог осуществлять очистку, дезинфекцию (при необходимости) и техническое обслуживание.
- Поверхности оборудования, контактирующие с сырьем, промежуточными продуктами или АФС, не должны влиять на качество промежуточных продуктов и АФС и приводить к выходу показателей их качества за пределы допустимых значений, установленных в утвержденных спецификациях.
- Технологическое оборудование следует использовать только в пределах рабочих диапазонов, установленных при квалификации.
- Любые вещества, необходимые для функционирования оборудования, такие как смазки, жидкости для нагрева или хладагенты, не должны контактировать с промежуточной продукцией или АФС, чтобы не изменять их качество за пределы допустимых значений, установленных в утвержденных спецификациях.
- Во всех случаях, когда это применимо, следует использовать закрытое или герметично закрывающееся оборудование. При использовании открытого оборудования или его открытии необходимо принять меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риск контаминации.

# ДОКУМЕНТАЦИЯ И ЗАПИСИ

- Все документы, имеющие отношение к производству промежуточной продукции или АФС, следует составлять, проверять, утверждать и распространять в соответствии с письменными процедурами. Эти документы могут быть оформлены как в письменном, так и в электронном виде.
- Следует организовать систему хранения всех соответствующих документов (например, отчетов о разработке, отчетов о масштабировании, отчетов о передаче технологий, отчетов о валидации процесса, записей обучения, записей производства, документов по контролю и записей реализации). Необходимо указать сроки хранения этих документов.
- В течение периода хранения оригиналы или копии записей должны быть легкодоступны на предприятии, где осуществлялись работы, описанные в этих записях. Допускается также быстрое получение записей из других мест хранения с помощью электронных или других средств.
- Необходимо разработать и оформить документально спецификации на исходное сырье, промежуточную продукцию (при необходимости), АФС и материалы для маркировки и упаковки. Дополнительно могут понадобиться спецификации на некоторые другие материалы, такие как вспомогательные материалы, прокладки или другие материалы, используемые в ходе производства промежуточной продукции или АФС, которые могут быть критическими для качества.

# ДОКУМЕНТАЦИЯ И ЗАПИСИ

- Записи очистки и использования оборудования
- Записи на исходное сырье, промежуточные продукты, материалы для маркировки и упаковки АФС

## Основные технологические инструкции

- Записи по производству и контролю качества серии (досье на серию)
- Записи лабораторного контроля

# РАБОТА С МАТЕРИАЛАМИ

- Должны быть в наличии письменные процедуры, описывающие приемку, идентификацию, помещение в карантин, хранение, обращение, отбор проб, проведение испытаний, а также одобрение или отклонение материалов.
- Производители промежуточной продукции и/или АФС должны иметь систему оценки поставщиков материалов, критического для качества.
- Поставка материалов должна осуществляться поставщиками, утвержденными отделом(ами) качества, в соответствии с согласованными спецификациями.
- Обращение с материалами и их хранение следует осуществлять таким образом, чтобы предотвратить их разложение, контаминацию и перекрестную контаминацию.



# ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС И КОНТРОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА

- Исходное сырье для производства промежуточной продукции и АФС следует взвешивать или отмеривать в соответствующих условиях, не оказывающих влияния на его пригодность для использования. Необходимо, чтобы весы и устройства для измерения объема имели точность, приемлемую для предполагаемого использования.
- 8.11. Если исходное сырье делят на несколько порций для последующего использования в технологических операциях, контейнер, в который поступает исходное сырье, должен быть пригодным для этого и маркирован таким образом, чтобы была в наличии следующая информация:
  - название исходного сырья и/или его код;
  - номер, присвоенный при приемке, или контрольный номер;
  - масса или объем исходного сырья в новом контейнере;
  - при необходимости дата проведения повторной оценки или повторных испытаний.
- Следует установить наблюдение за критическими операциями взвешивания, отмеривания или разделения и удостоверять их выполнение либо подвергать их эквивалентному контролю. Перед использованием исходного сырья производственный персонал должен удостовериться в том, что оно действительно является тем сырьем, которое указано в форме для записи по производству серии для данной промежуточной продукции или АФС.
- На определенных стадиях технологического процесса фактические выходы следует сопоставлять с ожидаемыми. Ожидаемые выходы и соответствующие пределы следует определять на основании данных проведенных ранее лабораторных, опытных или промышленных испытаний. Причины отклонений от ожидаемого выхода, связанные с критическими стадиями процесса, должны быть расследованы, чтобы определить их влияние (или возможное влияние) на качество соответствующих серий.
- Любое отклонение должно быть оформлено документально и объяснено. Любое критическое отклонение должно быть расследовано.
- Материалы, предназначенные для повторной обработки или переработки, следует надлежащим образом контролировать для предотвращения несанкционированного использования.

# ХРАНЕНИЕ И РЕАЛИЗАЦИЯ

- Для хранения всех материалов при соответствующих условиях (например, контролируемые температура и влажность, когда это необходимо) следует предусмотреть помещения и технические средства.
- Реализация АФС и промежуточных продуктов третьим сторонам допускается только после выдачи разрешения отдела (отделов) качества на их выпуски подтверждения соответствия серии **Уполномоченным лицом**. АФС и промежуточная продукция в статусе карантина могут быть переданы в другое подразделение, находящееся в сфере контроля производителя, если это разрешено отделом (отделами) качества и при наличии соответствующего контроля и документации.
- Условия транспортирования АФС и промежуточной продукции не должны оказывать отрицательного воздействия на их качество.
- Должна быть система, позволяющая быстро установить пути реализации каждой серии промежуточной продукции и/или АФС, что дает возможность их отзыва.

# ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ

- **Независимый** отдел (отделы) качества должен (должны) иметь в своем распоряжении соответствующее лабораторные помещения и оборудование.
- Все спецификации, планы отбора проб и методики испытаний должны быть научно обоснованы и пригодны для гарантии того, что исходное сырье, промежуточная продукция, АФС, этикетки и упаковочные материалы соответствуют установленным стандартам качества и/или чистоты. Спецификации и методики испытаний должны соответствовать требованиям регистрационного досье. Кроме того, могут быть спецификации, дополняющие спецификации регистрационного досье.
- Для каждой серии промежуточной продукции и АФС следует проводить необходимые лабораторные испытания с целью подтверждения соответствия спецификациям.
- Для каждой серии промежуточной продукции или АФС должен выдаваться оригинал сертификата анализа при его запросе.

# ОТКЛЮЧЕНИЕ И ПОВТОРНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕРИАЛОВ

- Промежуточную продукцию и АФС, которые не соответствуют установленным спецификациям, следует четко промаркировать соответствующим образом и содержать в условиях карантина. Такую промежуточную продукцию или АФС можно подвергнуть повторной обработке или переработке.
- Новые и регенерированные растворители и реактивы можно смешивать, если в ходе соответствующих испытаний показана их пригодность для всех технологических процессов, в которых они могут использоваться.