



**5 курс
«Стандартизация
лекарственных средств»**

**СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В
ПРОЦЕССЕ ИХ ПРОИЗВОДСТВА**



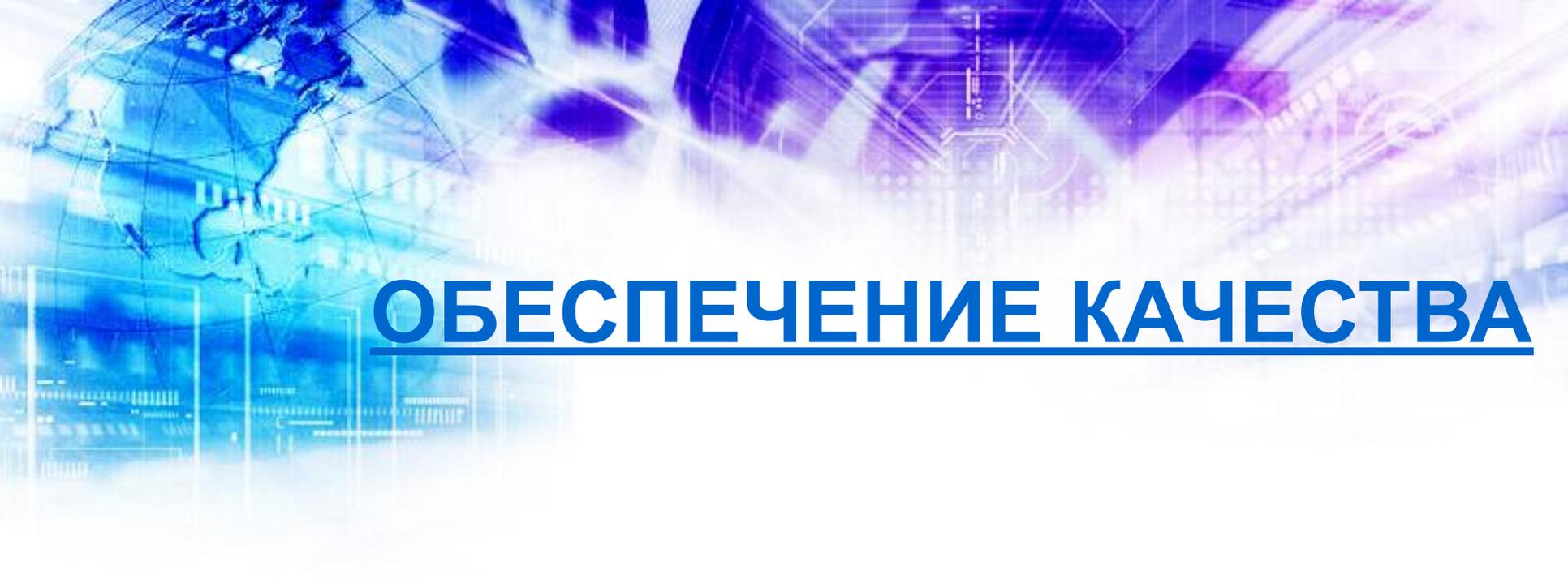
**Система
управления
качеством
продукции**



Стандартизация



разработка единых норм и
требований, предъявляемых к
продукции



ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

- комплексная проблема, решаемая на уровне всего предприятия и персонала,
- требует системного подхода к решению



Качество должно быть заложено в продукт и контролироваться в процессе производства

Аналитический контроль производства лекарственных средств должен проводиться в полном соответствии с действующей нормативной документацией:

- **технические условия (ТУ), ГОСТы на сырье и материалы,**
- **раздел технологических регламентов «Контроль производства»,**
- **стандарты предприятия на полупродукты,**
- **производственные инструкции,**
- **фармакопейные статьи и др.**



Регламент

Лабораторный

**Опытно-
промышленный**

Лабораторный регламент

Исследования по окончательному выбору схемы синтеза лекарственного вещества

Подбираются методы анализа, позволяющие по
ходу процесса

- исследовать химические превращения
- устанавливать структуры побочных и
промежуточных продуктов на всех стадиях
синтеза

ЯМР, хромато-масс-спектрометрия, ИК- и УФ-
спектроскопия, тонкослойная хроматография,
ВЭЖХ, полярография

Схема разработки аналитического контроля для лабораторного регламента

Звенья производственного процесса	Технологические задачи	Задачи аналитического контроля	Выходная документация	Метрологическое обеспечение
Подготовка исходного сырья	Изучение требований к составу исходного сырья	Качественный и количественный анализ примесей	Предварительная методика	Статистическая обработка; межлабораторная аттестация
Получение полупродуктов	Изучение механизма и кинетики реакций	Структурный анализ промежуточных и побочных соединений, предварительная разработка контрольных точек по стадиям процесса	Научный отчет с предложениями по контрольным точкам	Не аттестуется
Выделение и очистка полупродуктов	Изучение требований к составу полупродуктов	Определение содержания основного вещества и примесей	Предварительные методики	Лабораторная аттестация
Регенерация растворителей	Выбор способов регенерации	Анализ растворителей	Предварительные методики	Лабораторная аттестация
Выделение конечного продукта	Выбор способов очистки от примесей	Определение содержания основного вещества и отдельных примесей	Предварительные методики для нормативной документации	Статистическая обработка; межлабораторная аттестация

Опытно-промышленный регламент

Параметры технологических процессов, записанные в лабораторном регламенте, проверяются на пилотной установке

- **Уточняется состав реакционных смесей, требующий контроля,**
- **устанавливаются более узкие диапазоны измеряемых концентраций,**
- **определяются окончательные контрольные точки и периодичность анализов**

Опытно-промышленный регламент

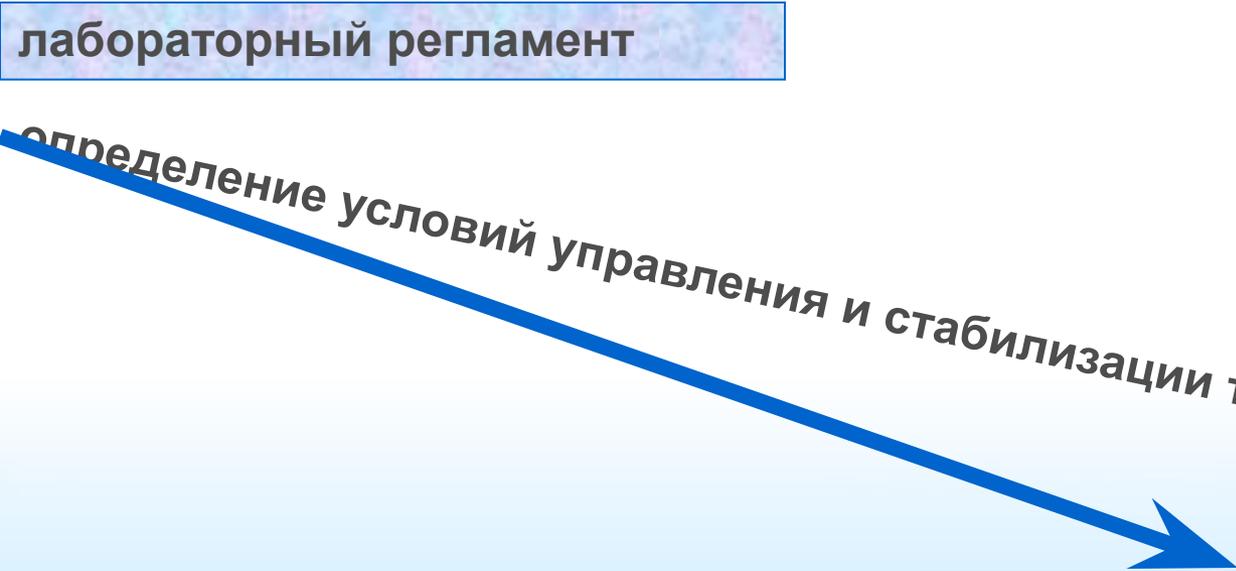
Предварительно разработанные методики адаптируются к условиям опытно-промышленного производства

При отработке технологии используется:

- оборудование и контрольно-измерительные приборы промышленного исполнения

лабораторный регламент

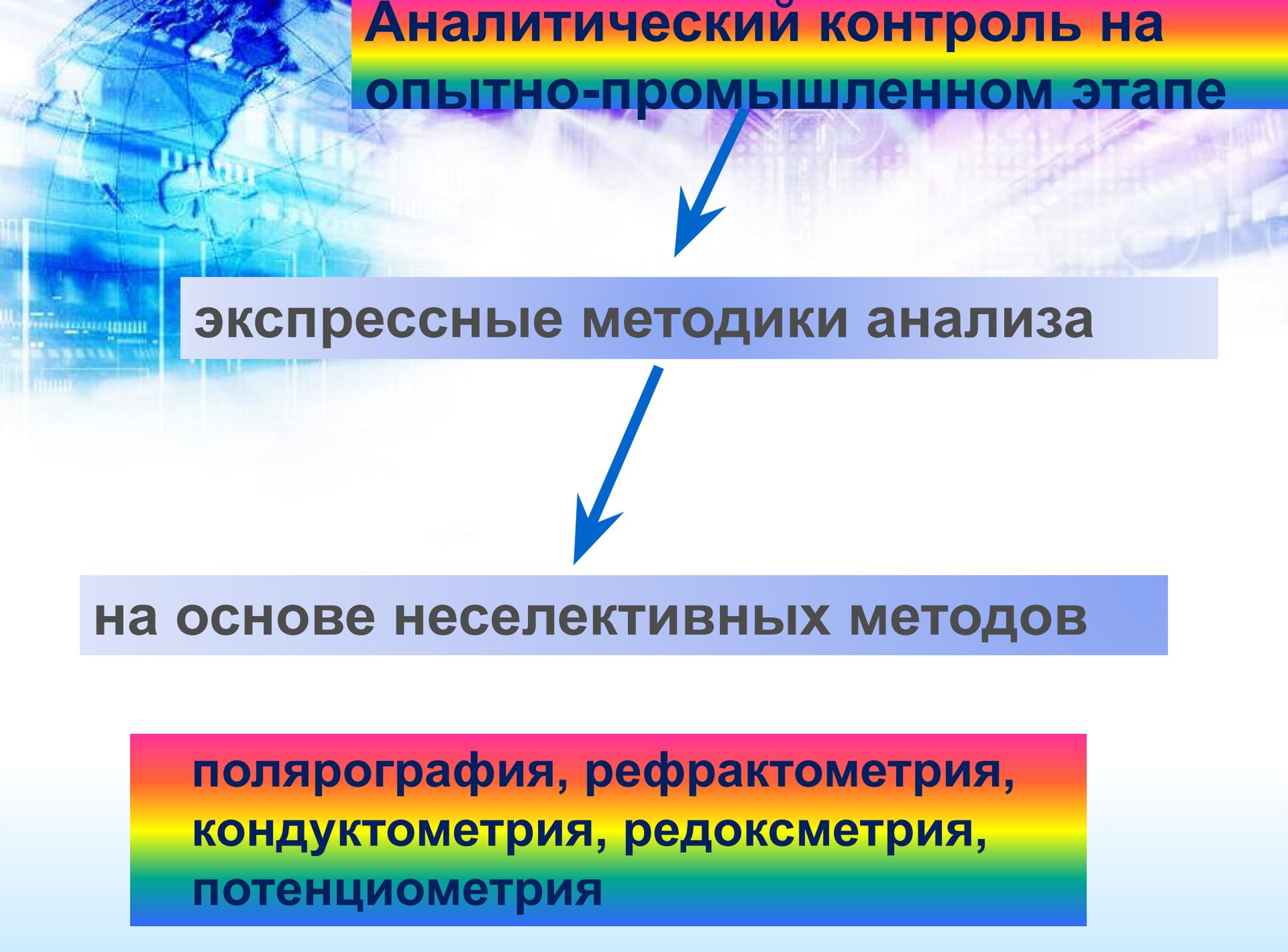
определение условий управления и стабилизации технологических процессов



опытно-промышленный регламент

Схема разработки аналитического контроля для опытно-промышленного регламента

Звенья производственного процесса	Технологические задачи	Задачи аналитического контроля	Выходная документация	Метрологическое обеспечение
Подготовка исходного сырья	Установление требований к сырью	Разработка нормативной документации на сырье	Нормативная документация на сырье (ТУ, стандарт предприятия и т.д.)	Аттестация методики на сырье
Получение полупродукта	Установление технологических параметров синтеза	Разработка методик для анализа в контрольных точках	Раздел регламента «Контроль производства», СТП	Техническая аттестация в цехе
Выделение и очистка полупродуктов	Установление параметров процессов выделения и очистки полупродуктов	Разработка методик анализа выделенных полупродуктов и постадийного контроля	Раздел регламента «Контроль производства»	Техническая аттестация в цехе
Регенерация растворителей	Установление параметров процесса очистки растворителей	Разработка методик для регенерируемых растворителей	Раздел регламента «Контроль производства»	Техническая аттестация в цехе
Выделение конечного продукта	Установление параметров процесса очистки готовой продукции	Разработка методик анализа готовой продукции	Нормативная документация на конечный продукт и стандарт	Аттестация методики на конечный продукт, утверждение стандарта



**Аналитический контроль на
опытно-промышленном этапе**

экспрессные методики анализа

на основе неселективных методов

**полярография, рефрактометрия,
кондуктометрия, редоксметрия,
потенциометрия**

Промышленный регламент



устанавливает

- частоту анализов,
- методики, исполнителя



все нормы,
предусмотренные
ОСТом на
составление
технологических
регламентов по
разделу
«Контроль
производства»

Требования производственного аналитического контроля



**Причины
нарушения
аналитического
контроля**

**Нестандартное
сырье**

**Нарушение
технологической
дисциплины**

**Несоответствие
оборудования**

**Совмещенные
технологические
схемы**

Резервные методики

- 
- **раздел «Контроль производства» с пометкой «по требованию»**



Аналитические методики

```
graph TD; A[Аналитические методики] --- B[Лабораторные]; A --- C[Опытно-промышленные]; A --- D[Промышленные]
```

Лабораторные

**Опытно-
промышленные**

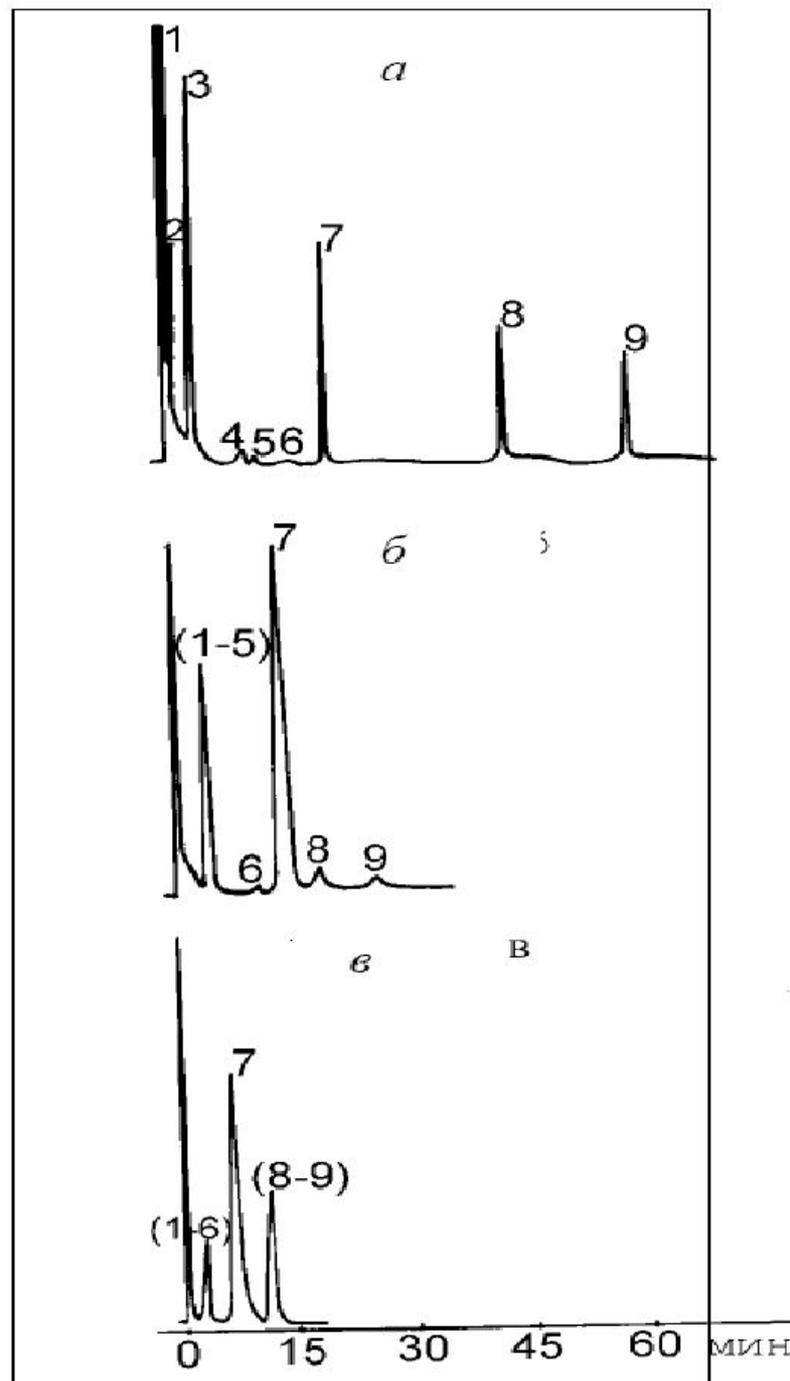
Промышленные

**Методики для
технологического
регламента
производства
 β -иона –
полупродукт
синтеза витамина А**

Лабораторный

**Опытно-
промышленный**

Промышленный



Служба качества

- ***Отдел управления (обеспечения) качеством***
- ***Отдел контроля качества***

Обеспечение качества

- комплексная задача, ориентирована на создание уверенности в том, что
 - соответствующее требование к качеству будет выполнено
 - включает все факторы и мероприятия, направленные на достижение заданного уровня качества лекарственных средств

Элементы системы качества

- **Выполнение требований Правил (GMP)**
- **Разработка и внедрение препаратов с учетом требований надлежащей лабораторной и клинической практик (GLP и GCP)**
- **Производственный контроль качества**

Система обеспечения качества гарантирует:

- **ЛС разработано с учетом всех требований Правил производства и контроля качества (GMP) и Правил лабораторных работ (GLP).**
- **Все производственные и контрольные операции обеспечены четкой документацией в соответствии с Правилами GMP.**
- **Обязанности работников четко определены**

Система обеспечения качества гарантирует:

- Используется только предусмотренное документацией сырье и упаковочные материалы, организован контроль их производства и проверка перед использованием в производстве.**
- Производится контроль промежуточной продукции и технологического процесса, а также необходимая аттестация (валидация).**
- Производство и контроль готовой продукции выполняется в соответствии с утвержденными инструкциями.**

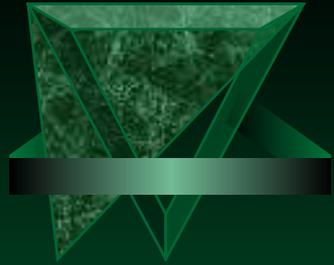
Система обеспечения качества гарантирует:

- ЛС подлежат продаже и поставке только после подтверждения соответствия их качества и выдачи сертификата.
- Поддержание уровня качества ЛС при хранении, отгрузке и последующем обращении в течение всего срока годности обеспечивается специальным комплексом мер.
- Проведение самоинспекции согласно специальной инструкции, выполнение которой повышает эффективность системы обеспечения качества



Система управления качеством

**- часть менеджмента качества,
ориентированная на выполнение
требований к качеству**



Процедуры контроля и контролирования

распространяются на:

- процессы отбора проб,
- работу со спецификациями и организация исследований,
- организацию деятельности,
- создание документации и выпуск методик, которые гарантируют, что при выполнении необходимых исследований можно доказать удовлетворительное качество продукта



Система контроля качества

- **контроль входящего сырья, вспомогательных и упаковочных материалов;**
- **контроль ввода в производство нового продукта;**
- **контроль оборудования;**
- **контроль производственных процессов;**
- **контроль полуфабрикатов, нерасфасованной продукции и готового продукта;**
- **контроль выпуска готового продукта;**
- **одобрение документов предприятия, касающихся качества выпускаемых продуктов;**
- **тестирование серии продукта в течение срока годности серии;**
- **расследования претензий потребителей**



Благодарю за внимание!