ТЕХНОЛОГИЯ СПРЕЕВ

ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ И ПРОИЗВОДСТВА СПРЕЕВ ПО GMP

Выдержки из книги «Технология лекарств по GMP: спреи и аэрозоли»

ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА СПРЕЕВ ПО GMP

Наиболее отработанными и удобными для использования являются в основном две формы лекарственных препаратов – это аэрозоли и спреи. Технологии их производства значительно отличаются друг от друга Тем не менее, существуют требования к фармацевтическому производству, которые для основной части лекарств являются общими - требования GMP (Good Manufacturing Practice). Суть требований GMP заключается в следующем: вне зависимости от типа лекарственного препарата (ЛП) и способа его изготовления должны выполняться три основных условия: терапевтическая эффективность, чистота и безопасность применения для больного. Кроме этого, очень важным условием является полная воспроизводимость технологии производства каждой серии ЛП заявленного качества.

В 1991 году Комиссией Европейского Сообщества (ЕС) были приняты две директивы (91/356/EEC и 91/412/EEC), устанавливающие принципы и правила надлежащей производственной практики (GMP) лекарственных средств для человека (91/366/EEC) и в ветеринарии (91/412/EEC). Исходя из этих директив, GMP была ратифицирована как неотъемлемая часть национальных систем обеспечения качества лекарств во всех государствах ЕС. Директива 91/356/EEC вступила в силу с 1 января 1992 года, а директива 91/412/EEC с 23 февраля 1993 года. Этими директивами были установлены основные принципы, относящиеся к следующим сторонам производства лекарственных средств:

1. Управление качеством
2. Персон
3. Помещения и оборудование
4. Документация
5. Технологические процессы
6. Контроль качества
7. Работы по контрактам
8. Рекламации (жалобы) и отзыв продукции
9. Самоконтроль (самооценка)
10. Этими основными принципами GMP обязано руководствоваться каждое предприятие, выпускающее лекарственные лепараты. Рассмотрим их более подробно.

Первый принцип: Управление и постоянное совершенствование систем качества. В соответствии с этим принципом, на предприятии в обязательном порядке необходимо внедрить систему менеджмента качества (СМК) в соответствии с международным стандартом ISO 9001:2008. СМК объединяет: взаимодействующие процессы и процедуры, высококвалифицированный персонал, ведение документации, технологические процедуры, планы работ. При этом один из основных принципов ISO – постоянное совершенствование всех звеньев и элементов работы предприятия и анализ принятых мер.

Второй принцип: Обучение и самоконтроль персонала, гигиенические мероприятия. Все технологические функции производства и системы обеспечения качества зависят от персонала. Все сотрудники должны проходить обучение и знать требования GMP, касающиеся непосредственно их функциональных обязанностей. Должностные инструкции должны быть документально оформлены на каждого сотрудника. Кроме того, каждый сотрудник должен знать правила гигиены.

Третий принцип: Обязательные требования к помещениям и оборудованию. Производственные помещения должны быть размещены в соответствии с последовательностью технологических процессов. Предусмотрены мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации. Все «чистые зоны» должны быть изолированы на каждый технологический процесс, должен обеспечиваться перепад давлений между разными классами помещений: Pa > PЬ > Pc > Pd. Все технологическое оборудование Должно быть квалифицировано в соответствии с требованиями GMP.

Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживай оборудования должны соответствовать его назначению. Конструкция оборудования должна обеспечивать возможность его очистки и стерилизации частей, соприкасающихся с субстанцией. Технологическое оборудование не должно влиять на качество продукции. Операции по очистке оборудования должны выполняться в соответствии с инструкциями. Неисправное оборудование необходимо удалить из зоны производства.

Четвертый принцип: Системность и документооборот производства. Грамотно составленная документация является важной частью системы обеспечения качества. Правильное и достаточно простое оформление документации позволяет предотвратить ошибки возможные при работе персонала, при этом есть возможность проследить все этапы производства конкретной продукции и установить возможные ошибки или нарушения в процессе производства. Весь документооборот должен быть оформлен надлежащим образом и оформляться непрерывно - это касается спецификаций, промышленных регламентов, инструкций, методик и протоколов серий продукции, аналитических паспортов и сертификатов. Документация не должна содержать ошибок, контроль должен осуществляться Отделом контроля качества и руководством предприятия.

Пятый принцип. Управляемые производственные процессы. Для получения продукции определенного качества при производстве лекарств должны быть разработаны стандартные операционные процедуры (СОПы) предприятия, должны быть описаны система управления качеством, производственные процессы, процесс упаковки, порядок приемки исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и печатных материалов, порядок отбора проб и проведения контроля качества. СОПы оформляются как подробные инструкции, определяющие стандартные действия или операции, выполняемые на предприятии и составленные по стандартизированной форме на основе промышленных регламентов.

Шестой принцип. Надежность и достоверность контроля качества. Контроль качества обеспечивается отбором проб, проведением испытаний и проверок на соответствие требованиям сертификатов, инструкций, паспортов и других документов. После проведения испытаний, проверок и соответствия документации выдается разрешение на реализацию. Главная задача контроля качества - не допустить к использованию или реализации материалы, субстанции или продукцию, не удовлетворяющие требованиям качества. Отдел контроля качества выполняет исследования, проверки участвует в принятии решений, касающихся качества продукции. Основным принципом системы обеспечения контроля качества является независимость службы контроля качества от администрации предприятия.

Седьмой принцип. Работа по контрактам, договорам и взаимодействие с партнерами. Контракт между заказчиком и исполнителем должен быть оформлен в письменном виде с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон. Контракт должен устанавливать порядок действий и ответственность уполномоченного лица за выдачу разрешения на реализацию каждой серии продукции.

Заказчик несет ответственность за оценку компетентности исполнителя и его способности выполнить условия контракта надлежащим образом, а также за включение в контракт положений, обеспечивающих выполнение требований GMP.

Исполнитель должен иметь соответствующие помещения, оборудование, знания, опыт и компетентный персонал для надлежащего выполнения условий контракта, при этом исполнитель должен иметь лицензию на производство лекарственных средств.

В контракте должна быть указана ответственность сторон за производство и контроль продукции. Все соглашения по производству и проведению анализов должны быть согласованы обеими сторонами и соответствовать требованиям государственной регистрации лекарств.

Восьмой принцип. Реакция на рекламации и отзыв продукции. Все рекламации и информация, касающаяся продукции с предполагаемыми нарушениями качества, должны быть тщательно проанализированы в соответствии с инструкциями. На предприятии должна быть создана система быстрого и эффективного отзыва с рынка продукции с явными или предполагаемыми нарушениями качества. Действия по рассмотрению рекламаций на предположительно некачественную продукцию и принятие решения об отзыве должны быть изложены в соответствующей инструкции. Следует проводить тщательное расследование каждой рекламации и документально оформлять его с описанием деталей претензии к качеству продукции. На предприятии должен быть назначен сотрудник, ответственный за своевременный отзыв продукции с рынка. Порядок отзыва продукции должен быть регламентирован инструкцией, которую следует регулярно проверять и корректировать.

Девятый принцип. Постоянный контроль и самоинспекция деятельности должны проводиться с целью проверки выполнения предприятием требований GMP и принятия мер по устранению недостатков.

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 проведением самоинспекций должны регулярно рассматриваться. Самоинспекции должны проводиться независимо специально назначенным сотрудником предприятия, результаты самоинспекций должны оформляться документально.

Приведенные выше основные девять принципов соблюдения концептуальных требований GMP изложены достаточно кратко. В полном варианте они изложены в ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

Для создания производства лекарственных препаратов необходимо выполнить ряд последовательных операций, которые абсолютно необходимы для получения лицензии на производство, регистрационных удостоверений, дающих право на выпуск лекарственных препаратов. На рисунке 1 приведена схема последовательности выполнения операций при создании производства лекарственных препаратов.

Приведенная схема достаточно универсальна и не зависит типа лекарственного препарата или лекарственной формы. Ряд приведенных процедур могут реализовываться параллельно. Например, регистрация лекарственного препарата, разработка технологии производства, методов контроля и технологической линейки производственного оборудования. Основой создания производства лекарственных средств являются принципы GMP которые должны соблюдаться на каждом этапе. Наиболее значимыми этапами при создании производства являются разработка и производство, монтаж и пуско-наладочные работы технологического оборудования.

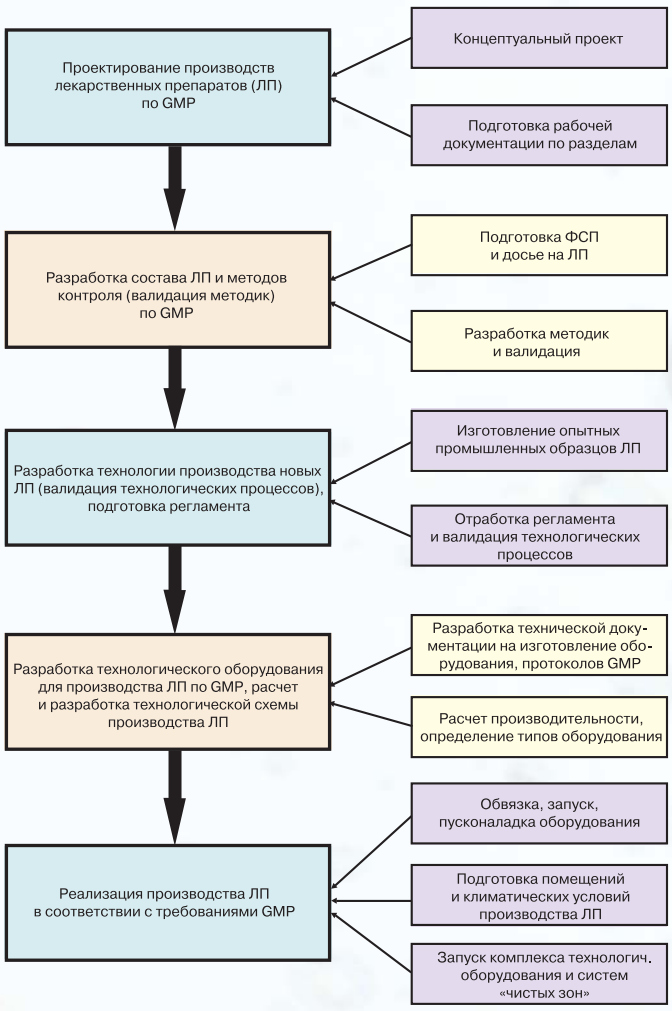

Рис. 1. Схема последовательности выполнения этапов создания производства лекарственных средств

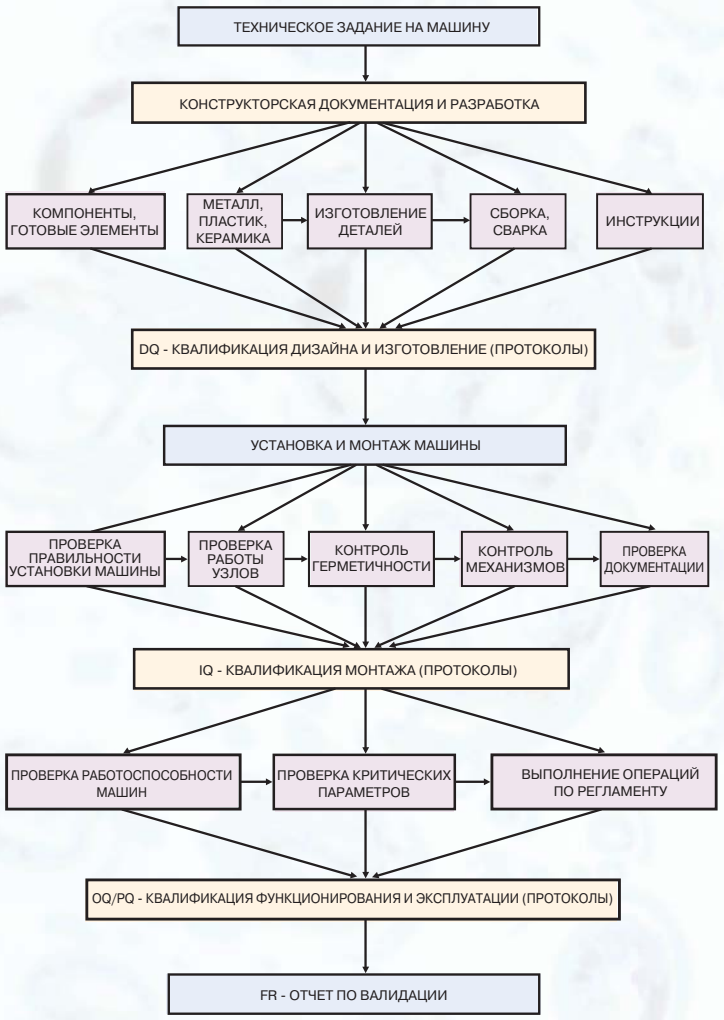

Рис. 2. Схема последовательности выполнения процедур валидации для фармацевтического процесса при поставке оборудования

Эти этапы наиболее подробно расписаны и должны соблюдаться при создании оборудования в соответствии с GMP.

Основным из принципов является квалификация технологического оборудования. Квалификация оборудования производится последовательно с разбивкой на четыре этапа:

Первый этап. Квалификация разработки и изготовления (Design Qualification - DQ). Этот этап требует наличия определенного перечня документов, подтверждающего фармацевтическое исполнение оборудования и позволяющего эффективно его эксплуатировать. Основной перечень:

Сертификаты на все металлические детали установки, свидетельствующие о фармисполнении, особенно контактирующие непосредственно с лекарственным средством - должна использоваться только нержавеющая сталь марки AISI316L;

- Сертификаты на все резиновые и пластиковые детали;
- Протоколы на все сварные швы, контактирующие с продуктом;
- СОПы на все процедуры сборочных и сварных работ;
- Принципиальная схема и чертежи установки;
- Электрические схемы и схемы управления установкой;
- Инструкция по эксплуатации.

Второй этап. Квалификация установки и монтажа (Installation Qualification - 10) - документальное подтверждение соответствия качества установки и монтажа оборудования на производственных площадях заказчика. Основной перечень:

- Проверка правильности сборки;
- Проверка систем управления, последовательности включения элементов управления;
- Проверка систем блокировок и аварийного отключения;
- Проверка комплектности документации.

Третий этап. Квалификация функционирования (Operation Qualification - 00) - документальное подтверждение работоспособности оборудования в соответствии с требованиями документации. Этот этап фактически называется заводскими приемочными испытаниями и выполняется по заранее разработанному плану. Для тестирования и калибровки оборудования используются специальные приборы, прошедшие предварительное тестирование в органах контроля измерительного оборудования.

Четвертый этап. Квалификация эксплуатации (Performance Qualification - PQ) - документальное подтверждение и оценка соответствия надежности и эффективности эксплуатационных параметров оборудования. Этот этап проводится согласно разработанным стандартным операционным процедурам, для полностью собранного проверенного и установленного оборудования на производственных площадях заказчика.

Третий этап OQ и четвертый PQ часто рекомендуется проводить одновременно, в этом случае обычно оформляется объединенный протокол OQ/PQ.

По результатам квалификаций (DQ, IQ, OQ, PQ) издается обобщенный документ Final Report (FR) - общий отчет по результатам валидации.

Схема последовательности выполнения процедур валидации представлена на рисунке 2.