

ЛЕКЦИЯ 5

СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Производитель лекарственных средств должен организовать их производство так, чтобы:

- обеспечить их соответствие назначению, регистрационному досье;
- исключить риск для пациентов, связанный с недостаточной безопасностью, эффективностью, качеством.

Для выполнения таких требований на предприятии должна быть организована фармацевтическая система обеспечения качества.

Обеспечение качества – это совокупность организационных мероприятий, предпринимаемых в целях гарантии соответствия качества ЛС их назначению.

Система обеспечения качества в производстве ЛС предполагает:

1. Четкое определение обязанностей руководства;

2. Создание ЛС путем планирования, разработки, исследования и внедрения с учетом требований правил надлежащей производственной и надлежащей лабораторной практики;
3. Составление четкой документации на все производственные и контрольные операции;
4. Производство, поставку и использование надлежащего сырья и упаковочных материалов, выбор и мониторинг поставщиков;
5. Изготовление, проверку и хранение готовой продукции в надлежащих условиях, исключающих риск получения некачественной продукции;
6. Качество продукции на протяжении всего срока годности при хранении, реализации и последующем обращении;
7. Выпуск ЛС в обращение только после того, как Уполномоченное лицо удостоверит, что каждая серия продукции была произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и другими требованиями в отношении производства;
8. Проведение самоинспекции и/или аудита (контроля сторонней организации) качества, которые повышают эффективность системы обеспечения качества.

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Фармацевтическое предприятие должно разработать руководство по качеству, содержащее описание системы управления качеством, включая обязательства ключевого персонала.

Качество, безопасность и эффективность ЛС должны быть подтверждены на всех этапах его разработки, испытания, производства и реализации.

Этапы обращения нового ЛС	Система требований
Доклинические испытания	GLP – Good Laboratory Practice – надлежащая лабораторная практика
Клинические испытания	GCP – Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика
Промышленное производство	GMP - Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика
Хранение	GSP - Good Storage Practice – надлежащая практика хранения лекарственных средств.
Оптовая продажа	GDP - Good Distribution Practice – надлежащая практика оптовой реализации
Поступление к потребителю через аптечную сеть	GPP – Good Pharmacy Practice – надлежащая аптечная практика

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Надлежащая производственная практика (GMP) – часть системы обеспечения качества, которая направлена на обеспечение высокого уровня качества, безопасности и эффективности ЛС и гарантирование того, что ЛС изготовлено в соответствии со своей формулой (составом), не содержит посторонних включений, маркировано надлежащим образом, упаковано и сохраняет свои свойства в течение всего срока годности.

Надлежащая производственная практика устанавливает требования к системе управления качеством, контролю качества, персоналу, помещениям и оборудованию, документации, производству продукции и проведению испытаний, порядку отзыва продукции и организации самоинспекций.

Основной документ в РБ, который устанавливает принципы и правила GMP в сфере производства лекарственных средств, включая фармацевтические субстанции, - **Технический кодекс установившейся практики (ТКП) 030-2013 (02040) – «Надлежащая производственная практика».**

Настоящий ТКП соответствует Руководству по GMP Евросоюза (ЕС) с изменениями, обусловленными действующим законодательством РБ.

Принципы и правила производства и контроля качества ЛС в надлежащих условиях предусмотрены также

- **Законом Республики Беларусь от 20 июля 2006 г. N 161-З "О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ" (в ред. Законов Республики Беларусь от 17.11.2014г. №203-З),**
- **Государственной фармакопеей Республики Беларусь.**

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Основные положения GMP:

- Все производственные процессы должны быть четко определены и описаны, систематически проверяться и пересматриваться с учетом накопленного опыта;
- Все инструкции и процедуры должны быть даны в письменной форме ясно и однозначно, относиться к конкретным предметам и обеспечивать возможность выполнения операций;
- Во время процесса производства необходимо вести записи (вручную и/или с использованием записывающих устройств), которые подтверждают выполнение всех стадий процесса в соответствии с установленными процедурами и инструкциями, а также что количество и качество продукции на каждом этапе соответствуют запланированным;
- Любые отклонения должны быть запротоколированы и исследованы, должны быть приняты соответствующие корректирующие и предупреждающие действия;
- Предприятие должно иметь в наличии: обученный персонал, имеющий необходимую квалификацию, подходящие площади и помещения, необходимое оборудование, соответствующие исходные материалы, упаковочные материалы, этикетки, соответствующие условия хранения и транспортирования продукции;
- На каждую производственную серию продукции должны вестись протоколы, позволяющие проследить историю серии;
- При оптовой реализации продукции должен быть сведен к минимуму риск снижения ее качества;
- Должна быть организована система отзыва любой серии реализованной продукции, а также система расследования рекламаций на качество продукции, выявления несоответствий и принятия мер к предотвращению случаев несоответствия.

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве



Неотъемлемая часть обеспечения качества ЛС – валидация.

Валидация – документально оформленные действия, которые в соответствии с принципами надлежащей производственной практики доказывают, что определенная процедура, процесс, деятельность или система приводят к ожидаемым результатам с заранее установленными критериями приемлемости (ТКП 030-2013. «Надлежащая производственная практика»)

Валидируются как процессы, так и методики испытаний.

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве



Микробиологические требования к надлежащей организации производства фармацевтической продукции

По уровню контаминации фармацевтической продукции микроорганизмами ЛС подразделяют на **стерильные и нестерильные**.

- Нестерильные препараты производятся в неасептических условиях, приближенных к асептическим. Требуемый уровень чистоты обеспечивается проведением соответствующих мероприятий (определенная организация производственных помещений, выбор и правильная эксплуатация оборудования, микробиологический контроль производства и готовой продукции).
- Стерильная продукция производится в асептических условиях, которые исключают возможность ее загрязнения микроорганизмами, пирогенами, механическими частицами.

Стерильная продукция производится в чистых помещениях (зонах).

Чистое помещение (зона) – специально спроектированное, построенное и используемое помещение (зона) для изготовления ЛС, в котором концентрация частиц (механических, микроорганизмов) в воздушной среде постоянно контролируется и поддерживается в заданных пределах в соответствии с определенным классом чистоты.



Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Класс чистоты помещения (зоны) устанавливает пределы содержания частиц:

- микробных в производстве нестерильных ЛС
- микробных и механических в производстве стерильной продукции.

Чистые помещения (зоны) при производстве стерильных ЛС подразделяются на 4 класса:

- Класс А: локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции. Например, зона наполнения (розлива) стерильных растворов.

Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на определенном месте.



Ламинар-бокс — лабораторный прибор для работы с объектами в стерильных условиях. Представляет собой шкаф, оборудованный осветителями, ультрафиолетовыми лампами и системой подачи стерильного воздуха. Стерильный воздух подаётся в бокс ламинарным потоком (равномерное движение воздуха без завихрений).

Используется при микробиологических, молекулярно-биологических работах, работах с культурами клеток, тканей и органов.

- Класс В: чистая зона, непосредственно окружающая зону класса А, и предназначенная для асептического приготовления и наполнения.
- Классы С и D: чистые зоны для осуществления менее критичных стадий производства стерильной продукции (приготовление растворов, подлежащих стерилизующей фильтрации, операции с первичной упаковкой).

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве



При выполнении операций в асептических условиях необходим микробиологический мониторинг производственной среды.

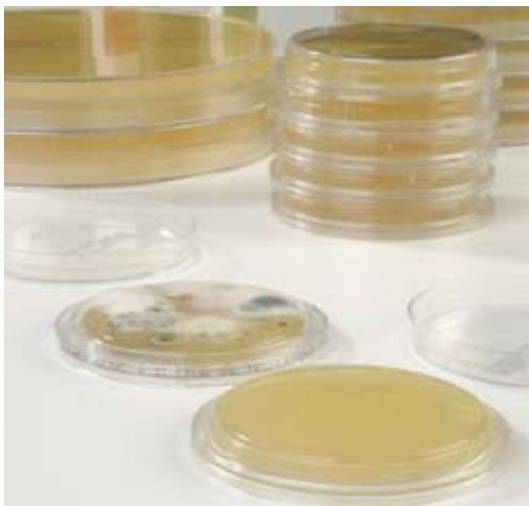
Микробиологический мониторинг – один из наиболее важных видов лабораторного контроля процесса асептического производства, предоставляющий информацию о качестве окружающей среды асептического технологического процесса, позволяющий предотвратить выпуск потенциально загрязненного продукта, а также предупредить возможность такого загрязнения в будущем за счет выявления неблагоприятных тенденций.

Микробиологический мониторинг является неотъемлемой частью GMP при производстве лекарств.

Пределы микробной контаминации установлены только для эксплуатируемого состояния.

«Оснащенное» состояние – условие, когда чистое помещение (зона) полностью подготовлено, оборудование установлено и готово к работе, но персонал отсутствует.

«Эксплуатируемое» состояние – условие, при котором система чистого помещения (зоны) и оборудования функционируют в установленном режиме с определенным количеством работающего персонала.



Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве



Объекты микробиологического мониторинга

- Воздух помещений
- Технологическое оборудование
- Рабочие поверхности
- Руки персонала в перчатках
- Одежда персонала
- Контейнеры, в которых хранится продукт
- Вода и др.

Частота отбора проб зависит от класса чистоты помещения:

- зоны класса А – каждую рабочую смену
- зоны класса В – каждую смену или ежедневно
- зоны класса С – 2 раза в неделю
- зоны класса D – еженедельно



Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Программа микробиологического мониторинга включает:

- Определение микробной контаминации воздуха (КОЕ/м³);
- Контроль критических поверхностей, непосредственно контактирующих со стерильным материалом, рук и одежды персонала, работающих в асептических производственных зонах;
- Оценку эффективности дезинфекции помещений и оборудования;
- Проверку активности дезинфектантов;
- Контроль эффективности работы стерилизующих воздушных фильтров;
- Оценку качества стерилизации;
- Валидацию методов микробиологического контроля.

Контроль микробной контаминации воздуха

1. Пассивный метод: заключается в экспозиции плотной питательной среды в открытых чашках Петри.

Открытые чашки Петри располагают в нескольких точках. Микроорганизмы, присутствующие в воздухе, со временем осаждаются на поверхность агара. Время экспозиции составляет от 15 мин до нескольких часов. После экспозиции чашки Петри инкубируют при определенных температурных условиях, подсчитывают число выросших колоний и их видовую принадлежность.

Метод широко распространен, но главным недостатком метода является возможность выявления только больших быстрооседающих частиц и неопределенность в объеме отобранной пробы.

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

2. Активный метод: с использованием специальных приборов - щелевых импакторов и аэрозольных пробоотборников.



Портативный пробоотборник RCS

Принцип работы: разгон воздушного потока с помощью многосопловой решетки до высокой линейной скорости и инерционное осаждение микроорганизмов на плотную питательную среду в чашке Петри (или на агаровую полоску), установленную перпендикулярно воздушному потоку.

После отбора пробы извлекается чашка Петри, закрывается крышкой и помещается в термостат для инкубации.

После инкубации проводится подсчет колоний на поверхности питательной среды. Концентрация микроорганизмов в единице объема воздуха определяется путем деления числа колоний на объем отобранной пробы.

Устройство прибора позволяет отбирать различные объемы воздуха: 25 л, 100л, 250л и т.д.



Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Контроль микробной контаминации поверхностей

Репрезентативной считается проба, снятая с поверхности площадью от 24 до 30 см².

1. *Метод смыва с поверхностей:* Смывы с поверхностей проводят стерильным ватным тампоном, укрепленном на стеклянном или металлическом держателе, вмонтированном в ватно-марлевую пробку пробирки. В пробирке должно содержаться приблизительно 2 мл стерильной воды для инъекций. После взятия пробы проводят несколько раз по поверхности питательной среды в двух параллельных чашках Петри со средой для бактерий и со средой для грибов. Чашки инкубируют, после чего проводят подсчет колоний на двух параллельных чашках, делают мазки,

фиксируют их и окрашивают по Граму, микроскопируют. Делают выводы.

2. *Метод контактных пластин:* Контактные пластины – агаризованная питательная среда, разлитая на специальные пластины или в чашки Петри таким образом, чтобы поверхность агара выступала над краем чашки Петри.

Стерильная поверхность питательной среды накладывается на исследуемую поверхность.

После инкубации в соответствии со сроками и температурой для используемых сред проводят подсчет колоний и микроскопируют окрашенные по Граму мазки.

Метод контактных пластин подходит для тестирования гладких и ровных поверхностей (рабочий стол, стены, пол или одежда персонала).

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Контроль контаминации персонала (перчаток и одежды)

1. Определение микробной контаминации перчаток персонала.

Отпечатки пяти пальцев каждой руки (в перчатках) делают на поверхность плотной питательной среды для бактерий и для грибов (параллельно). Чтобы касание было полным, рекомендуется сделать скользящее движение пальцами по всей поверхности агара.

Чашки инкубируют и проводят подсчет выросших колоний микроорганизмов.

2. Определение микробной контаминация одежды персонала.

Обычно определяется на предплечьях с помощью контактных пластин. Также проверяются бахилы.

Можно применять метод смыва тампоном. Для этого делают смывы увлажненным тампоном с 4 участков площадью по 25 см² каждый на нижней части двух рукавов, верхней передней поверхности комбинезона (халата) и шлеме.



Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Рекомендованные пределы микробной контаминации при микробиологическом мониторинге чистых помещений (зон) в эксплуатируемом состоянии

Класс чистоты	Рекомендованные пределы микробной контаминации			
	Проба воздуха, КОЕ/м ³	Седиментация на чашку d=90 мм, КОЕ/4 часа	Контактная пластина (d=55 мм), КОЕ/пластина	Отпечаток пяти пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Все выявленные в процессе проведения мониторинга микроорганизмы подлежат обязательной макроскопической и микроскопической идентификации. Идентификация дает возможность предположить источник контаминации, основываясь на преимущественном распространении микроорганизмов во внешней среде.

При обнаружении спорных бактерий или грибов необходимо проводить дополнительную дезинфекцию помещений.

Мероприятия по созданию помещений нормированных классов чистоты:

1. Строительно-планировочные мероприятия;
2. Подготовка вентиляционного воздуха;
3. Санитарная подготовка оборудования;
4. Подготовка и правила поведения персонала.

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Изолирующие технологии – один из способов создания асептических условий. Предполагает физическую изоляцию рабочей зоны от окружающего пространства посредством герметичного изолятора.

Изолятор - локальное контролируемое пространство, изолированное от внешней среды с целью исключения попадания из нее потенциальных загрязнений.

Пространство, окружающее изолятор, должно соответствовать, по крайней мере, зоне D.

Преимущество использования изолирующих технологий:

- разделение процесса и персонала, тем самым защита персонала от вредного воздействия фармацевтических продуктов;
- возможность эффективной биологической деконтаминации внутреннего пространства изолятора;
- стерильная передача материалов в изолятор и из него;
- снижение затрат на строительство и эксплуатацию чистых помещений.



Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Правила производства биологических лекарственных средств (в разрезе требований ТКП 030-2013)

Биологические ЛС – ЛС, получаемые с использованием биологических объектов.

Примеры: вакцины, иммунные сыворотки, антигены, пробиотики, аминокислоты, полипептиды, ферменты, гормоны, моноклональные антитела и др.

Способы получения:

- Культивирование микроорганизмов за исключением получения по технологии рекомбинантной ДНК;
- Культивирование микроорганизмов и клеток, включая получение по технологии рекомбинантной ДНК или гибридомы;
- Экстракция из биологических тканей;
- Репродукция живых агентов в эмбрионах или животных.

Биологически аналогичное ЛС (биоаналог) – биологическое лекарственное средство, аналогичное по безопасности, эффективности и качеству оригинальному лекарственному средству в такой же лекарственной форме.

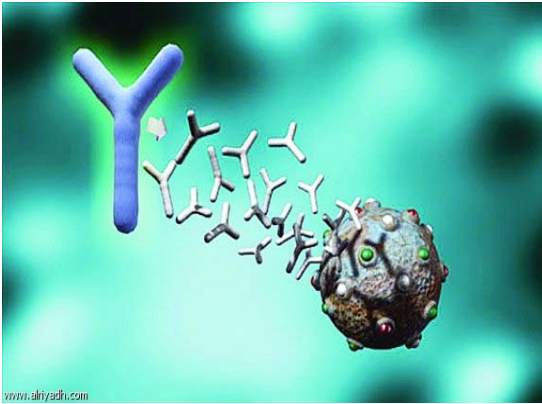
Биотехнологическое ЛС – биологическое лекарственное средство, произведенное путем биотехнологических процессов с применением технологии рекомбинантной ДНК, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, методами гибридизации и моноклональных антител и других биотехнологических процессов.

Требования к производству и контролю качества каждого класса биологического продукта содержатся в отдельных руководствах. Например, руководство по моноклональным антителам и руководство по препаратам, получаемым с использованием рекомбинантной ДНК (правила, регулирующие ЛС в Европейском союзе, т.3).

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Специфика биологических лекарственных средств

- Производство связано с биологическими процессами, которым, в отличие от физико-химических технологий, присуща изменчивость, в результате чего диапазон и характер сопутствующих продуктов варьирует.
- Контроль биологических ЛС, как правило, связан с биологическими методиками испытаний, которые более вариабельны, чем физико-химические методы.
- Материалы, используемые в производстве биологических ЛС сами являются хорошей питательной средой для роста контаминирующих микроорганизмов.
- Характер производства, контроля и применения биологических ЛС требует особых мер предосторожности.



Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Требования к персоналу

- Весь персонал, включая вспомогательный персонал, должен пройти соответствующее дополнительное обучение с учетом специфики производимой продукции. Обязательна подготовка по гигиене и микробиологии.
- Лица, ответственные за технологический процесс и контроль качества, должны иметь адекватную подготовку по соответствующим научным дисциплинам: биология, микробиология, бактериология, химия, медицина, фармация, фармакология, иммунология, вирусология и др. Они должны иметь достаточный практический опыт, позволяющий управлять процессом.
- Контроль иммунного статуса персонала: регулярные медосмотры, вакцинации.
- Сотрудники, работающие в зонах воздействия живых биологических объектов, не должны заходить в зоны и помещения, где работают с другой продукцией или другими организмами. В случае необходимости: предусмотрены установленные процедуры деконтаминации (смена одежды и обуви, принятие душа и др.)

Общие требования к помещениям и оборудованию

- Оборудование должно быть сконструировано так, чтобы поддерживать культуры в чистом виде, исключив контаминацию от внешних источников во время работы.
- Предпочтительно использование закрытых систем и изолирующих технологий.
- Одновременное производство разных ЛС в одной зоне с использованием закрытых систем биореакторов допускается только для моноклональных антител и ЛС, производимых с использованием рекомбинантных ДНК.
- Расположение и планировка производственных зон и оборудования должны позволять проводить эффективную очистку и деконтаминацию.
- Стоки, которые могут содержать патогенные микроорганизмы, необходимо эффективно обеззараживать.

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Для предотвращения нежелательных изменений свойств производство биологических препаратов должно основываться на системе главной и рабочей посевных культур или банках клеток.

- *Система посевной культуры (seed lot system)* - это система, в соответствии с которой последовательные серии продукции производят из одной и той же главной посевной культуры при данном количестве пассажей.

- *Главная посевная культура (master seed lot)* – культура микроорганизмов, распределенная из одного объема посевной культуры в емкости за одну операцию таким образом, чтобы обеспечить единообразие, предотвратить контаминацию и гарантировать стабильность. (Температура хранения жидкой посевной культуры - 70°C или ниже, лиофилизированной – та температура, которая обеспечивает стабильность).

Для проведения технологических процессов обычно используют рабочую посевную культуру, которую готовят из главной.

- *Рабочая посевная культура (working seed lot)* - культура микроорганизмов, происходящая из главной посевной культуры и предназначенная для использования в производстве.



Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве



- Система банка клеток (*cell bank system*) - система, посредством которой производят последовательные серии продукции с использованием клеточных культур, происходящих из одного и того же главного банка клеток. Характеризуется идентичностью клеточной линии и полным отсутствием контаминации.
- Главный банк клеток (*master cell bank*) – полностью охарактеризованная культура клеток, распределенная в контейнеры за одну операцию, обрабатываемая таким образом, чтобы обеспечить единообразие, и сохраняемая таким образом, чтобы обеспечить стабильность. (Температура хранения - 70°C и ниже).
- Рабочий банк клеток (*working cell bank*) - культура клеток, происходящая из главного банка клеток и предназначенная для подготовки клеточных культур, используемых в технологическом процессе. (Температура хранения - 70°C и ниже).

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Правила работы с посевными культурами и банками клеток:

- Доступ персонала, имеющего на это полномочия.
- Количество генераций между посевной культурой или банком клеток и готовой продукцией должно быть постоянным и соответствовать регистрационному досье.
- Должны создаваться, храниться и использоваться таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации или изменения.
- Периодический контроль пригодности банков.
- Создание посевной культуры или банка клеток требуется осуществлять в контролируемой соответствующим образом окружающей среде для защиты их и, при необходимости, защиты персонала.

- Во время создания посевной культуры или банка клеток не допускается одновременно работать в той же зоне или теми же сотрудниками с другими живыми объектами.
- Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур и банков клеток необходимо документировать:
 - маркировка контейнеров, проверка их герметичности
 - регистрация температурных параметров хранения
 - ведение протоколов использования контейнеров, содержащих посевные культуры и банки клеток.
 - протоколирование отклонений от установленных пределов и предпринятых корректирующих действий
- Желательно разделять посевные культуры и банки клеток и хранить части в разных местах с целью сведения к минимуму риска их полной потери.

Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Правила производства АФИ или промежуточной продукции путем культивирования или ферментации клеток с использованием природных или рекомбинантных организмов

Термин **«классическая ферментация»**: относится к процессам, использующим для производства АФИ микроорганизмы, существующие в природе и/или модифицированные традиционными методами (радиацией, химическим мутагенезом).

АФИ, получаемые методом «классической ферментации», - низкомолекулярные соединения: антибиотики, аминокислоты, витамины, углеводы.

Термин **«биотехнологический процесс»**: относится к процессам, использующим для производства АФИ клетки и организмы, полученные или модифицированные с использованием рекомбинантной ДНК, гибридной или какой-либо другой технологии.

АФИ, получаемые биотехнологическим способом:

-низкомолекулярные соединения: антибиотики, аминокислоты, витамины, углеводы;

- высокомолекулярные соединения: белки, полипептиды, гликопротеины

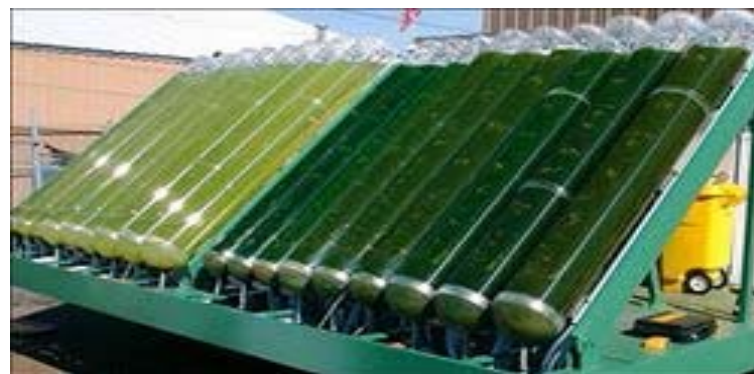


Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве



Основные стадии получения АФИ или промежуточной продукции из культуры клеток или путем ферментации:

- культивирование клеток
- выделение БАВ
- очистка БАВ
- Дополнительные стадии:
- физико-химическая модификация



Лекция 5. Система обеспечения качества в фармацевтическом производстве

Мероприятия по обеспечению качества получения АФИ или промежуточных продуктов из культуры клеток или путем ферментации

1. Поддержание в рабочем состоянии основного и рабочего банка клеток;
2. Использование качественных компонентов питательных сред, стерилизация сред;
3. Процесс предпочтительнее осуществлять в закрытых или изолированных системах. Все манипуляции с использованием открытых сосудов следует проводить в стерильных боксах или других устройствах, обеспечивающих контроль условий окружающей среды;

4. Непрерывный контроль критических рабочих параметров (температуры, рН, скорости перемешивания, скорости добавления газов, давление);
5. Биологический контроль роста (рост, продуктивность, жизнеспособность);
6. Идентификация посторонней микрофлоры и оценка ее влияния на качество продукции;
7. Обеспечение надлежащей процедуры сбора и очистки, при которых происходит удаление клеток или клеточных компонентов и других загрязнений, компонентов питательной среды с одновременной защитой АФИ от контаминации и потери качества;
8. Ведение протоколов процесса;
9. Очистка, санитарная обработка, стерилизация оборудования по окончании процесса.