

Общие принципы организации производства лекарственных препаратов

Предприятия г. Новосибирска

- Сибирский Центр фармакологии и биотехнологии
- Государственный научный Центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
- ООО « АБОЛмед »
- ЗАО «Производственно-фармацевтическая компания "Обновление"»
- ОАО «Новосибхимфарм»

На территории Западной Сибири расположены:

"Алтайвитамины» (г.Бийск),

"Органика" (г.Новокузнецк),

"Томский химико-фармацевтический завод"

"Красфарма" (г. Красноярск)

- **Стандарт GMP** («*Good Manufacturing Practice*», Надлежащая производственная практика) — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов.
- В России в феврале 1998 года вступил в силу совместный приказ Минздрава России и Минэкономики России о введении в действие стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)», который устанавливал, что с 1 июля 2000 года приемка в эксплуатацию вновь созданных и реконструированных предприятий-производителей лекарственных средств и фармацевтических субстанций, выдача этим предприятиям лицензий на производство, хранение и распространение продукции осуществляются лишь в случае соответствия стандарту GMP в его российском варианте.
- Российский стандарт GMP был подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) и в 2004 году постановлением Госстандарта России от 10 марта 2004 года № 160-ст был утвержден ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который гармонизирован с правилами GMP (Good Manufacturing Practice for medicinal products) Европейского союза.

Структура GMP

- Определения
- Управление качеством
- Персонал
- Здания и помещения
- Оборудование
- Процесс производства
- Документация
- Валидация
- Рекламация и отзыв продукции с рынка
- Самоинспекция

ТРЕБОВАНИЯ К ЗДАНИЯМ И ПОМЕЩЕНИЯМ

- **должны быть расположены, спроектированы, построены таким образом, чтобы исключить возможность производственных ошибок**
- **вблизи не должно быть производств, отрицательно влияющих на качество продукции**
- **планировка должна обеспечить:**
 - **искл.взаимопересечения**
 - **группировку помещений одного класса**
 - **не допускать смешивания видов серий, сырья, упаковочного материала и т.д.**
 - **соблюдение санитарно-гигиенического режима**
 - **исключить проход постороннего персонала**
 - **соблюдение норм ТБ, пожарной безопасности**
 - **отдельные помещения для производства антибиотиков, высокотоксичных веществ**
 - **здания должны быть оснащены системами эл.снабжения, вентиляцией, водопроводом, канализацией, удалением отходов, чистыми и удобными бытовыми помещениями**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОМЕЩЕНИЙ ПРОИЗВОДСТВА ЛС

Класс помещений чистоты или зон	Максимально допустимое количество частиц в м ³ воздуха размером, мкм				Максимально допустимое количество жизнеспособных микробов в м ³ воздуха
	≥0,5	≥5	≥0,5	≥5	
	Оснащенное состояние		Функционирующее состояние		
A	3500	0	3500	0	< 1
B	3500	0	350000	2000	10
C	350000	2000	3500000	20000	100
D	500000	20000	Не определено		200-500

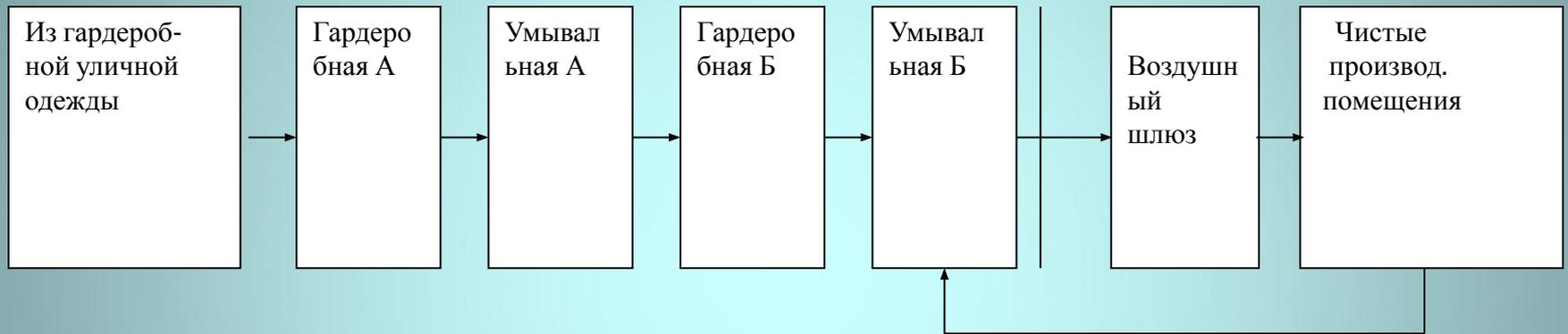
Чистое помещение

- Производственные помещения или зоны для изготовления стерильных готовых ЛС с чистотой воздуха, нормируемой по содержанию механических частиц определенного размера и жизнеспособных микроорганизмов, сконструированные так, чтобы свести к минимуму проникновение, распространение, образование и сохранение механических частиц и микроорганизмов внутри помещения

Планировка ЧП

+	-
Минимум перемещений персонала	Наружная стена в качестве стена ЧП
Переговорные устройства	потоков воздуха из менее чистых в более чистые
Достаточное количество окон	В открытом состоянии более одной двери
Шлюзы (передаточные камеры)	
Дымовые датчики в вытяжке	

Схема движения персонала к «чистому помещению».



Комната для переодевания

- Зона входа (снимают одежду, моют руки)
- Переходная зона (одевают одежду для ЧП)
- Зона выхода
- Оснащение (мебель для одежды, мойка, инструкции, зеркало во весь рост, защитная дорожка с липким покрытием)

Отделка чистых помещений. Шлюзы для персонала.



Отделка чистых помещений - шлюзы для персонала



Отделка чистых помещений - шлюзы для персонала

ЦЕХОВОЙ ПРИНЦИП ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА

Самая главная задача: от сырья до готового и упакованного лекарства.

Самый важный этап: упаковка. Упаковка должна быть надежной и удобной для пациента. Упаковка должна быть удобной и эстетичной.

- 1 Доставка / Контроль сырья
- 2 Взвешивание
- 3 Приготовление раствора
- 4 Производство емкостей
- 5 Подготовка первичных емкостей
- 6 Розлив в первичные емкости
- 7 Стерилизация
- 8 Сублимационная
- 9 Обеспечение
- 10 Вторичная упаковка
- 11 Складирование и транспортировка материалов
- 12 Технические системы обеспечения



Этот принцип организации производства позволяет обеспечить высокое качество продукции и безопасность для пациента.

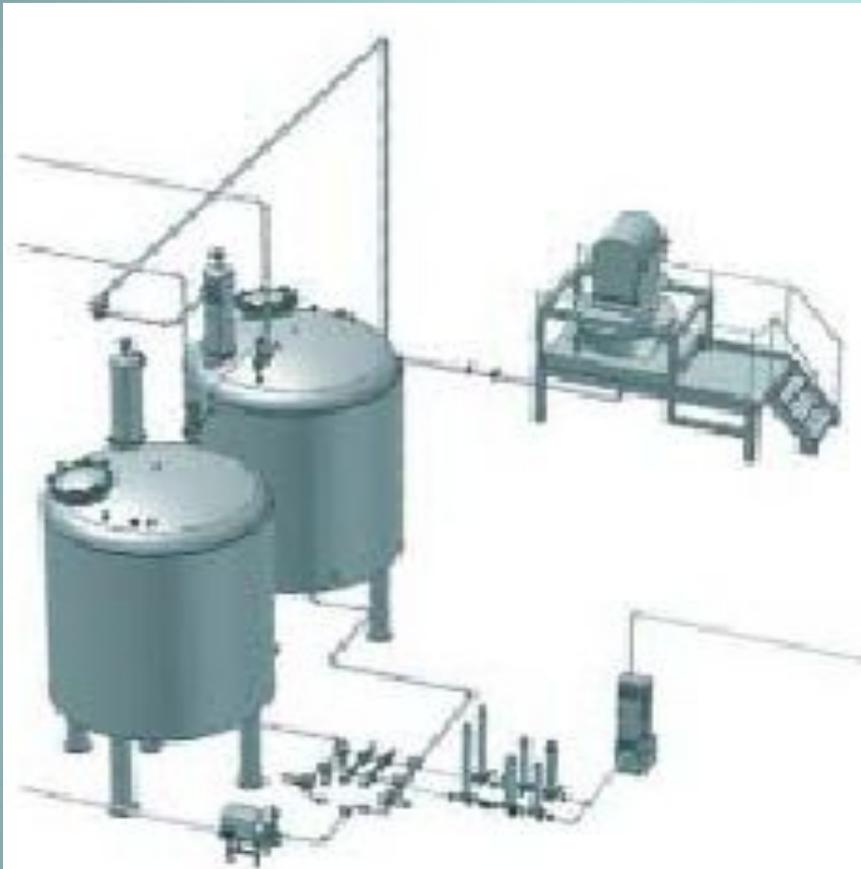
Абсолютно все решено, каждая форма абсолютно точно задана. Мы хотим журнал качества, чтобы мы все это разложили и увидели, как это работает, инструкции, детали или бутылки, из стекла или пластика - мы гарантируем. Все это можно сделать эффективно и максимально качественно.



1. Доставка / Контроль сырья
2. Взвешивание
3. Приготовление раствора
4. Производство емкостей
5. Подготовка первичных емкостей
6. Розлив в первичные емкости
7. Стерилизация
8. Сублимационная
9. Обеспечение
10. Вторичная упаковка
11. Складирование и транспортировка материалов
12. Технические системы обеспечения

- Цех - основное производственное подразделение предприятия, предназначенное для выполнения однородных процессов (экстракционный, фасовочный) или выпуска однородной продукции (таблеточный, ампульный).

Приготовление растворов



Трёхмерное проектирование: система приготовления раствора со стерильным фильтром



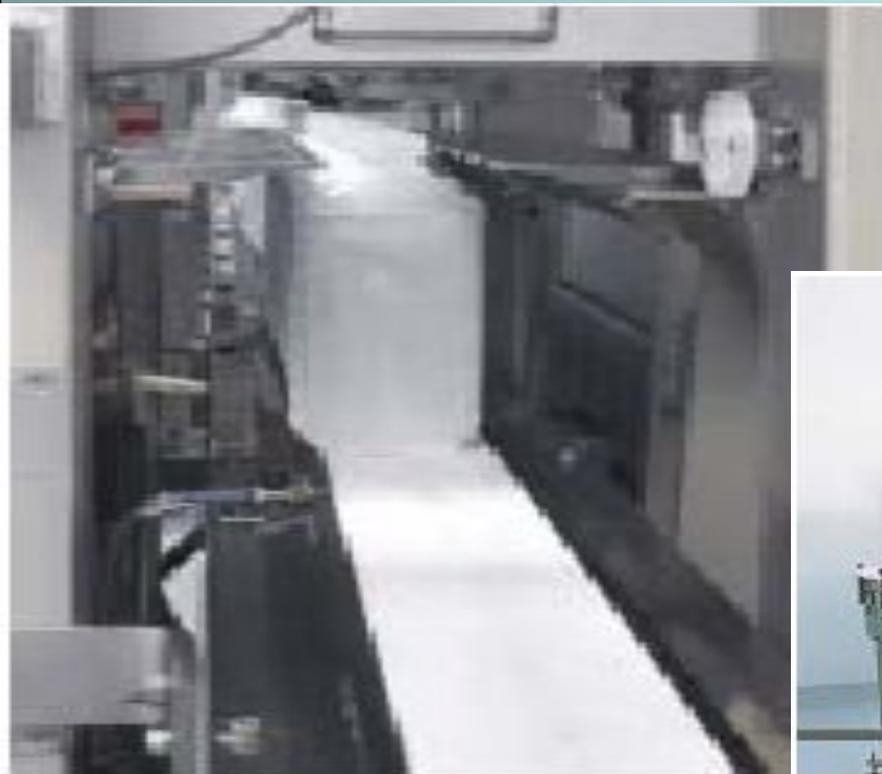
Реакторы и стерильная фильтрация

Розлив в первичную емкость



Установка розлива в бутылки инфузионных растворов по технологии: Blow-Fill-Sea?

Розлив в упаковочную емкость



ПЭ-бутылки в месте сварки



Линия розлива и упаковки флаконов

Стерилизация, инспекция и контроль качества



Стерилизатор, сторона загрузки



Транспорт бутылок к стерилизатору

Лаборатория



Трёхмерное представление лаборатории



Аналитическая лаборатория

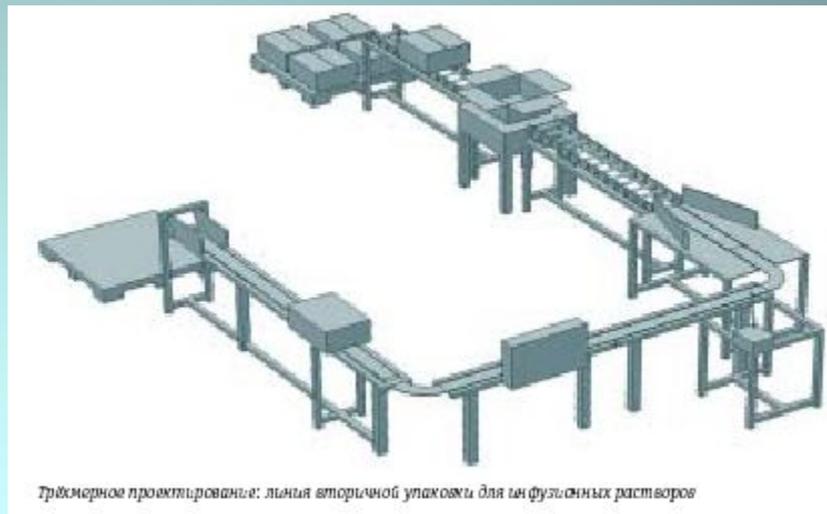


Аналитическая лаборатория



Микробиологическая лаборатория

Упаковка



Трёхмерное проектирование: линия вторичной упаковки для инфузионных растворов



Линия вторичной упаковки для инфузионных растворов

Складирование и транспортировка



- В каждом цехе есть участки. Например, в таблеточном цехе имеются участки измельчения, смешивания, таблетирования и т.д.

Технические системы снабжения



СГР-станция



Холодильная установка



Водоподготовка



Кондиционирование/Вентиляция



Калъбровка



Инвентаризация



Чистота производственных помещений

- Национальное законодательство
 - ГОСТ Р 52249-2004
 - ОСТ 42-510-98

3. Помещения и оборудование

Принципы

Место расположения, проект, строительство, монтаж, оснащение и обслуживание помещений и оборудования должны соответствовать характеру выполняемых работ. Планировка помещений и конструкция оборудования должны минимизировать риск ошибок, предусматривать проведение эффективной уборки и обслуживания с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи и, в общем случае, устранения любого фактора, ухудшающего качество продукции.

3.36. Конструкция производственного оборудования должна обеспечивать удобство и возможность его очистки. Операции по очистке оборудования должны выполняться в соответствии с подробными письменными инструкциями. Оборудование следует содержать в сухом и чистом состоянии.

3.37. Инвентарь и материалы для очистки не должны быть источниками загрязнения.

5.18. Следует исключить возможность загрязнения исходных материалов или продуктов другими материалами или продуктами. В процессе производства риск случайного перекрестного загрязнения возникает при неконтролируемом выделении пыли, газов, испарений, аэрозолей или микроорганизмов из материалов (продукции) и от остаточных загрязнений на оборудовании и одежде людей. Степень риска зависит от типа загрязнения и продукта, подверженного загрязнению.

- 5.4.3. Подготовку оборудования к работе следует проводить согласно инструкциям по мойке и обработке дезинфицирующими средствами или по его стерилизации.
- 5.4.4. После обработки оборудования дезинфицирующими средствами или стерилизации рабочих деталей необходимо проводить контроль качества подготовки оборудования к работе в соответствии с инструкциями. Результаты контроля качества подготовки оборудования к работе, а также результаты проведения профилактических осмотров оборудования и текущего ремонта должны быть зафиксированы в специальном журнале.
- 5.4.5. Оборудование, используемое для производства только одного вида лекарственного средства, должно очищаться таким образом, чтобы не допустить смешивания различных серий продукта.
- Оборудование, используемое для производства пенициллиновых антибиотиков и высокоактивных, токсичных или летучих веществ, не должно применяться для производства других лекарственных средств во избежание перекрестной контаминации.

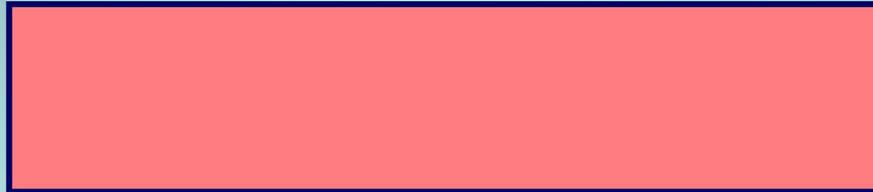
Основные загрязнения:

- Фармацевтические препараты
- Компоненты моющих средств
- Микроорганизмы
- Вспомогательные материалы: пыль, смазка и проч.

Вода

Детергент

Вода



Время

- Предварительное ополаскивание - удаление водой крупных остатков, свободно отделяющихся от поверхности.
- Обработки детергентом – собственно мойка оборудования, в процессе которой грязь поднимается с поверхностей оборудования и взвешивается или растворяется в моющем растворе.
- Финишное ополаскивание – удаление всех остатков детергента вместе с содержащимися в нем частицами грязи путем ополаскивания оборудования чистой водой.

Фармацевтическая промышленность- пример заботы о клиенте



- Дезинфекция рук/кожи
- Дезинфекция поверхностей
- Дезинфекция стерильных поверхностей
- Дезинфекция оборудования
- Мытьё рук
- Дозировка
- Оборудование для нанесения
- Обработка заводов
- CIP
- Борьба с грызунами
- Кухня
- Санация комнат отдыха
- Прачечная

ПОНЯТИЕ О МАШИНАХ И АППАРАТАХ

Машина - это сочетание механизмов, осуществляющих определенные целесообразные движения для преобразования энергии или производства работы.

Основными частями любой машины являются:

- Двигательный механизм
- Передаточный механизм
- Исполнительный механизм

Аппарат - устройство, в котором на продукт или исходные материалы осуществляется воздействие, сопровождающееся изменением физико-химических свойств или их агрегатного состояния (например: перколяторы, сушилки, дистилляторы и др.)

Основной частью любого аппарата является рабочая камера, в которой исходные материалы или продукты обрабатываются под влиянием физико-химических и биологических факторов.

ОСНОВНЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОНЯТИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРОЦЕССА

Производственный (технологический) процесс - это процесс переработки природных и синтетических материалов в продукты.

В зависимости от основных закономерностей, которым подчиняется протекание процессов, различают:

- 1. Механические процессы**, связанные с обработкой твердых тел и подчиняющиеся законам механики (измельчение, перемещение, просеивание, смешение).
- 2. Гидромеханические процессы**, используемые при переработке жидкостей и газов, а также неоднородных систем, состоящих из жидкости и мелко измельченных твердых частиц, взвешенных в жидкости (суспензий). Подчиняются законам гидромеханики (отстаивание, фильтрование, центрифугирование), очистка газов от пыли.
- 3. Тепловые процессы**, связанные с теплообменом, т.е. переходом тепла от одного вещества к другому (нагревание, охлаждение, испарение, конденсация, плавление, затвердевание, выпаривание, кристаллизация и получение искусственного холода).
- 4. Массообменные процессы**, заключающиеся в переходе вещества (массы) из одной фазы в другую путем диффузии (растворение твердых веществ, кристаллизация, экстракция, испарение жидкости, ректификация, сорбция).

В зависимости от способа организации производства технологические процессы делятся на:

Периодические процессы проводятся в аппаратах периодического действия. Цикл начинается с загрузки аппарата исходными веществами. Через определенный промежуток времени готовые продукты выгружают из аппарата. Аппарат загружается новой порцией исходных материалов и производственный цикл повторяется.

Непрерывные процессы осуществляются в аппаратах непрерывного действия. Характеризуются безостановочной загрузкой аппарата сырьем и непрерывным выпуском продукции.

Комбинированные (полунепрерывные) процессы характеризуются тем, что отдельные стадии проводятся периодически. Например, таблетирование: прессование является непрерывным процессом, а загрузка гранулята в воронку машины проводится периодически

Технологический процесс

Стадией производства называется часть технологического процесса, завершающаяся получением промежуточного продукта.

Операцией называется наименьшая часть стадии производства.

Например: технологический процесс производства таблеток.

Стадии - смешение сырья, гранулирование, сушка гранул, прессование гранул, упаковка таблеток и т.д. Стадия смешения состоит из ряда операций: мойки и чистки смесителя, засыпки материала в смеситель, смешивания сырья, выгрузки смеси.

Каждый технологический процесс в конечной стадии завершается выпуском **готового продукта**.

ГЛС - лекарственная форма, прошедшая все
стадии производственного процесса,
включая упаковку.

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ,
РЕГЛАМЕНТИРУЮЩАЯ
ПРОИЗВОДСТВО И КАЧЕСТВО ГЛС

Государственная фармакопея - свод, сборник обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество наиболее важных лекарственных средств, лекарств и лекарственных форм, применяемых современной медициной.

Фармакопейная статья (ФС)
разрабатывается предприятием
изготовителем продукции совместно с
предприятием – разработчиком после
проверки установленных в ВФС
показателей и норм при изготовлении
первых промышленных серий.

Временная фармакопейная статья (ВФС) разрабатывается организацией - разработчиком продукции (автором лек. продукта) после проверки показателей и норм в полупроизводственных условиях.

ФС на препараты, имеющие наибольшую терапевтическую ценность, широко вошедшие в медицинскую практику и имеющие высокие качественные показатели, включаются в **ГФ**.

Отраслевые стандарты (ОСТы) устанавливаются на дополнительные технические требования и групповые характеристики, необходимые для изготовления и поставки лекарственных средств (научно-технические термины и обозначения, общетехническая документация, технологические нормы, правила приемки, маркировка, упаковка, хранение, транспортирование, общие правила, требования и нормы в области техники безопасности, охраны труда, промышленной санитарии, нормы, требования и методы в области организации проектирования, производства и реализации продукции и т.д

Технологический регламент производства (производственный регламент) - нормативный документ, устанавливающий методы производства, технологические нормативы, технологические средства, условия и порядок проведения технологического процесса в производстве химико-фармацевтической продукции, обеспечивающей получение лекарственного средства с показателями качества, отвечающими требованиям ФС /ТУ.

Технологические регламенты :

- Лабораторные регламенты (ЛР).
- Опытно-промышленные регламенты (ОПР).
- Пусковые (временные) регламенты (ПУР).
- Промышленные регламенты (ПР).
- Типовые регламенты (ТР).

Лабораторный регламент - технологический документ, которым завершаются научные исследования в лабораторных условиях при разработке метода производства новых лекарственных средств.

ЛР используются при проектировании и эксплуатации опытно-промышленной установки, создаваемой для отработки новой технологии производства лекарственного средства и наработки нового вещества для клинических испытаний.

ЛР утверждается руководителем организации - разработчика технологического процесса производства нового вида продукции.

Опытно-промышленный регламент используется для изготовления и испытания опытных образцов (партий) новых лекарственных средств в полу производстве иных условиях, отработки показателей качества нового лекарственного средства, вводимых в НД (ВФС, ТУ) и при составлении данных для проектирования промышленного производства новой продукции.

ОПР утверждается руководителем организации - разработчика. Если отработка технологического процесса осуществляется на установке промышленного предприятия, на котором предусмотрено серийное производство новой продукции, то двойное утверждение, т.е. еще руководителем предприятия.

Пусковой (временный) регламент - технологический документ, на основании которого осуществляется ввод в эксплуатацию и освоение вновь созданного промышленного производства лекарственного средства.

ПУР составляются на основе опытно-промышленного регламента и проектной документации на производство этого вида продукции. ПУР утверждается техническим руководителем предприятия, на котором вводится в действие производственная мощность, после согласования с организацией - разработчиком, проектной организацией и базовой организацией по стандартности.

Промышленный регламент - технологический документ действующего серийного производства лекарственного средства. ПР составляется на основе ПУР, после внесения в него изменений и дополнений, принятых в процессе освоения производства. ПР утверждается в таком же порядке, как и ПУР.

Типовой регламент - руководящий нормативный документ, устанавливающий стандартные технологические методы производства, нормы и нормативы, технические средства для процесса производства однородной продукции (таблетки, капсулы и т.д.). ТР руководствуются при составлении технологических регламентов всех категории.

МАТЕРИАЛЬНЫЙ БАЛАНС

Материальный баланс - это расчеты, определяющие расход сырья и количество получаемых продуктов, полупродуктов и отходов:

$$G_1 = G_2 + G_3 + G_4 + G_n$$

- G_1 - исходные материалы в кг;
- G_2 - готовый продукт в кг;
- G_3 - побочные продукты в кг;
- G_4 - отбросы в кг;

Выход - процентное отношение количества
готового продукта (G_2) к количеству
исходного материала (G_1)

$$B = G_2 / G_1 \cdot 100\%$$

Технологическая трата - процентное отношение материальных потерь (G_5) к количеству исходного материала (G_1)

$$T = G_5 / G_1 \cdot 100\%$$

Расходный коэффициент - отношение суммарной массы исходных сырьевых материалов (G_1) к массе полученного готового продукта (G_2)

$$K_p = G_1 / G_2$$