

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ

Фармацевтическая технология – теоретические основы и совокупность приемов и методов обработки, приготовления, изменения состояния, свойств, формы сырья, материалов или полуфабрикатов, осуществляемых в процессе производства лекарственных препаратов

- научная и учебная дисциплина,
производственная отрасль

Задачи фармацевтической технологии :

- разработка теоретических обоснований существующих методов изготовления и производства лекарственных препаратов;
- совершенствование и оптимизация способов изготовления и производства лекарственных препаратов, создание новых препаратов на основании использования современных достижений смежных наук;
- создание таких лекарственных форм, в которых максимально проявляется лечебный эффект, минимальное побочное действие и которые удобны при использовании больными.

Технология лекарственных форм (ЛФ) - наука о теоретических основах и производственных процессах переработки лекарственных средств в лекарственные препараты путем придания им определенной лекарственной формы.

Фармацевтика — область знания и практической деятельности в интересах промышленного, массового и экономически совершенного производства лекарственных средств и субстанций.

Лекарственные средства - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты;

Активная фармацевтическая субстанция; АФС (active pharmaceutical ingredient; API): любое вещество или смесь веществ, предназначенные для производства лекарственных средств, которые в процессе производства лекарственного средства становятся активным ингредиентом этого лекарственного средства. Такие вещества предназначены для проявления фармакологической активности или другого прямого эффекта при диагностике, лечении, облегчении симптомов или профилактике болезни или для воздействия на структуру или функцию организма.

лекарственная форма - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта

вспомогательные вещества - вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств; *(и активности)*

лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности

Изготовление и производство лекарственных препаратов

(принципы и подходы)

Статья **56.** Изготовление и отпуск лекарственных препаратов

1. **Изготовление** лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, осуществляется **по рецептам** на лекарственные препараты, **по требованиям** медицинских организаций, ветеринарных организаций в соответствии с правилами изготовления и отпуска лекарственных препаратов, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Аптечная организация - организация, структурное подразделение медицинской организации, осуществляющие розничную торговлю лекарственными препаратами, хранение, перевозку, изготовление и отпуск лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона;

Изготовление — приготовление лекарственных средств по рецептам врачей.

Рецепт на лекарственный препарат - письменное назначение лекарственного препарата по установленной форме, выданное медицинским или ветеринарным работником, имеющим на это право, в целях отпуска лекарственного препарата или его изготовления и отпуска;

Министерство
здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации

Штамп
Код ДПУ

Приложение 1
Утвержден приказом Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации
22 ноября 2004 г. № 257

Код формы по ОКУД 3108805
Форма № 148-1/у-04 (л)

Код категории граждан	Код нозологической формы (по МКБ-10)	Источник финансирования: (подчеркнуть) 1. Федеральный 2. Субъект РФ 3. Муниципальный	% оплаты: (подчеркнуть) 1. Бесплатно 2. 50%	Код лекарственного средства
S S S	L L L . L			

РЕЦЕПТ Серия _____ № _____ Дата выписки: ____ ____ 200 ____ г.

Ф.И.О. пациента _____ Дата рождения ____ ____ ____ ____

СНИЛС
№ страхового
медицинского
полиса ОМС:

Адрес или № медицинской карты амбулаторного пациента _____
(история развития ребенка) _____
Ф.И.О. врача _____

Руб.	Коп.	Рр:	Дозировка	Кол-во ед.
.....		...D.td.		
.....		...Signa:		

____ (код врача, фельдшера) Подпись и личная печать врача
МП.
Рецепт действителен в течение 14 дней, месяца (ненужное зачеркнуть)
----- (Заполняется специалистом аптечного учреждения) -----

Отпущено по рецепту:	Торговое наименование:
Дата отпуска: « ____ » ____ 200 ____	Количество:
----- (линия отрыва) -----	

Корешок рецептурного бланка Наименование лекарственного средства: Дозировка: _____	Способ применения: _____ Продолжительность _____ дней Количество приемов в день: _____ раз На 1 прием: _____ ед.
---	---

Приложение №3
к приказу Минздравсоцразвития России
от 12 февраля 2007 г. №110

Рецептурный бланк

Министерство здравоохранения
и социального развития Российской Федерации
Наименование (штамп) учреждения

Код формы по ОКУД 3108805
Медицинская документация.
Форма № 148-1/у-88
Утверждена приказом Министерством
здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
от 12 февраля 2007 г. №110

РЕЦЕПТ

Серия _____ № _____
« 15 » сентября 2007 г.
дата выписки рецепта

Взрослый / детский (нужное подчеркнуть)

Ф.и.о. больного Петров Иван Иванович

Возраст 59 лет

Адрес или № медицинской карты амбулаторного больного ул. Лесная, 25, кв. 36

Ф.и.о. врача Матвеева Анна Степановна

Руб.	Коп.	Рр:
		<u>Tab. Zaldiar №20</u>
		<u>Дс: Принимать при болевом синдроме</u> <u>по 1-2 таб., запивая водой,</u> <u>независимо от приема пищи.</u> <u>Интервал между приемами</u> <u>не менее 6 часов.</u>

Подпись и личная печать врача

Рецепт действителен в течение 10 дней / 1 месяца (ненужное зачеркнуть)

Согласовано
Руководитель (заместитель руководителя) ФСКН России

« ____ » ____ 200 ____ г.



Производство лекарственных средств – серийное получение

деятельность по производству лекарственных средств организациями - производителями лекарственных средств на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных лекарственных средств

СЕРИЯ - количество лекарственного средства, произведенное в результате одного технологического цикла его производителем. Основным требованием к серии является ее однородность.

ПРОИЗВОДСТВО – все операции по производству конечной продукции, начиная от приобретения сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, получения полупродуктов, до изготовления и упаковки, включая валидацию и обеспечение качества готового продукта, выдачи разрешения на реализацию, а также хранение, собственно реализацию и транспортирование готовой продукции (ОСТ 64-02-003-2002)

Производитель лекарственных средств - организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона

Производственная площадка - территориально обособленный комплекс производителя лекарственных средств, предназначенный для выполнения всего процесса производства лекарственных средств или его определенной стадии

Пропись – состав лекарственного средства

- Мануальна пропись, стандартная пропись (состав, регламентированный справочником, приказом) - изготовление
- Стандартная пропись (состав, регламентированный стандартом или нормативным документом) - производство

Референтный лекарственный препарат - лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 настоящего Федерального закона в отношении лекарственных средств для медицинского применения либо в соответствии с требованиями статьи 12 настоящего Федерального закона в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата;

Воспроизведенный лекарственный препарат - лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями;

оригинальные лекарственные средства - лекарственные средства, поступившие в обращение с зарегистрированными собственными названиями;

воспроизведенные лекарственные средства - лекарственные средства, поступившие в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальные лекарственные средства;

патентованные лекарственные средства - лекарственные средства, право на производство и продажу которых охраняется патентным законодательством Российской Федерации;

Международное непатентованное наименование ЛС - наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения;

Торговое наименование лекарственного средства - наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком, держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата;

Группировочное наименование лекарственного препарата - наименование лекарственного препарата, не имеющего международного непатентованного наименования, или комбинации лекарственных препаратов, используемое в целях объединения их в группу под единым наименованием исходя из одинакового состава действующих веществ

• Организации-производители

• Аптеки

«Не допускается изготовление аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации»

(п. 2 ст. 56 Закона N 61-ФЗ).

Характерные признаки производства ЛС

- массовость, ограниченная номенклатура лекарственных средств и узкая специализация;
- выпуск стабильных лекарственных препаратов с длительным сроком хранения;
- исчерпывающая регламентация;
- высокая степень механизации технологических процессов.

Фармацевтические заводы

Фармацевтические фабрики

- сравнительно малые объемы;
- простые лекарственные формы;
- отдельные этапы производства (фасовка)

Особенности изготовления и производства стерильных растворов

Сравнительная характеристика	Промышленное производство	Аптечное изготовление
Объемы	Крупные серии 10-50 тыс. шт.	Малые количества 500-100 шт.
Механизация, автоматизация	Максимально	Частичная механизация
Производительность	Высокая	Низкая
Гарантии качества	Посерийная сертификация	Внутриаптечный контроль
Номенклатура*	Узкая	Широкая
Условия	В соответствии с Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)	По требованиям ведомственных приказов и инструкций В соответствии с Правилами изготовления и отпуска лекарственных препаратов (не утверждены)
Срок хранения	По НД, не менее 1 года (консерванты)	До 1 месяца
Учет потребности конкретных пациентов	Частично	Полностью
Расположение	Ограниченное количество крупных предприятий	Непосредственно в больничной аптеке
Затраты на доставку	Высокие	Низкие

Нормативное регулирование изготовления и производства лекарственных средств

Качество лекарственного средства - соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа

Безопасность лекарственного средства - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;

Эффективность лекарственного препарата - характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности;

Виды стандартов

1. Государственный реестр лекарственных средств
2. Государственная фармакопея (ГФ).
3. Фармакопейные статьи (ОФС, ФС).
4. Государственные (национальные) стандарты (ГОСТ).

Государственный реестр лекарственных средств

1. Государственный реестр лекарственных средств содержит **перечень лекарственных препаратов, прошедших государственную регистрацию**, перечень фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственных препаратов, и следующую информацию:

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата
- документ, подтверждающий факт государственной регистрации
лекарственного препарата;

- г) наименование и адрес производителя лекарственного препарата;
 - д) фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата;
 - е) показания и противопоказания к применению лекарственного препарата;
 - ж) побочные действия лекарственного препарата;
 - з) срок годности лекарственного препарата;
 - и) условия хранения лекарственного препарата;
 - к) условия отпуска лекарственного препарата;
 - л) номер фармакопейной статьи или в случае ее отсутствия номер нормативной документации либо нормативного документа;
 - м) дата государственной регистрации лекарственного препарата и его регистрационный номер;
- 2) в отношении фармацевтических субстанций:
- а) наименование фармацевтической субстанции (международное непатентованное или химическое и торговое наименование);
 - б) наименование и адрес производителя фармацевтической субстанции;
 - в) срок годности фармацевтической субстанции;
 - г) условия хранения фармацевтической субстанции;
 - д) номер фармакопейной статьи или в случае ее отсутствия номер нормативной документации либо нормативного документа.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ (ГФ) –

сборник государственных стандартов качества лекарственных средств (ФС), имеющий законодательный характер (свод общих фармакопейных статей и фармакопейных статей)

Общая фармакопейная статья (ОФС) - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам;

Фармакопейная статья (ФС) - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства

Нормативно-техническая (нормативная) документация

документы, устанавливающие правила, общие принципы или характеристики, касающиеся разных видов деятельности или их результатов :

Нормативный документ - документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества и (или) методов контроля качества лекарственной формы, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственных средств для ветеринарного применения, требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам и установленный его **производителем**;

Виды нормативных (нормативно-технических) документов

1. **Фармакопейная статья предприятия (ФСП)**
2. **Отраслевые стандарты (ОСТ).**
3. **Технические условия (ТУ).**
4. **Руководящий нормативный документ (РД).**
5. **Технологические регламенты**
6. **Спецификация**
7. **Производственные и технологические инструкции.**

Фармакопейная статья предприятия (ФСП) - стандарт качества лекарственного средства на лекарственное средство под торговым названием, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства производства конкретного предприятия, учитывающий конкретную технологию данного предприятия и прошедший экспертизу и регистрацию в установленном порядке.

Спецификация - документ, содержащий требования, предъявляемые к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств.

Отраслевой стандарт (ОСТ) - нормативный документ устанавливающий дополнительные технические требования и **групповые характеристики**, необходимые для изготовления и поставки ЛС (научно-технические термины и обозначения, общетехническая документация, технологические нормы, правила приемки, маркировка, упаковка, хранение, транспортирование, общие правила и т.д.)

Производственная инструкция - нормативный документ, имеющий статус стандарта предприятия, который регламентирует определенную часть производственного процесса.

СТАНДАРТЫ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

ОСТ 91500.05.001-00

Стандарты качества лекарственных средств :
ОФС; ФС, Фармакопейная статья предприятия (ФСП) на лекарственное средство конкретного предприятия.

1. Введение
 2. Определения и сокращения
 3. Общие положения
 4. Правила построения и изложения стандартов качества лекарственных средств
 5. Порядок представления стандартов качества лекарственных средств на экспертизу, согласование и утверждение
 6. Порядок присвоения обозначений и регистрации Стандартов качества лекарственных средств
 7. Порядок внесения изменений в стандарты качества лекарственных средств всех категорий
- Приложение N 1 (информационное)
Лекарственные формы. Термины и определения
Приложение N 2 (обязательное)
Перечень разделов ФС и ФСП

Лекарственные формы для инъекций (растворы для инъекций)

1. Название препарата на русском языке
2. МНН на русском языке
3. Состав
4. Описание
5. Подлинность
6. Прозрачность
7. Цветность
8. pH или кислотность или щелочность
9. Механические включения
10. Плотность
11. Вязкость
12. Посторонние примеси (родственные соединения)
13. Номинальный объем
14. Пирогенность или Бактериальные эндотоксины (ЛАЛ тест)
15. Токсичность
16. Содержание веществ гистаминоподобного действия
17. Стерильность
18. Количественное определение
19. Упаковка
20. Маркировка
21. Транспортирование
22. Хранение
23. Срок годности
24. Фармакологическая группа
25. Меры предосторожности

Федеральный Закон

ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ N 61-ФЗ

*Принят Государственной Думой
24 марта 2010 года*

*Одобен Советом Федерации
31 марта 2010 года*

регулирует отношения, возникающие в связи с обращением - разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, со стандартизацией и с контролем качества, производством, изготовлением, хранением, перевозкой, **ввозом** на территорию Российской Федерации, вывозом с территории Российской Федерации, **рекламой, отпуском, реализацией, передачей, применением, уничтожением лекарственных средств.**

Статья 45 Закона N 61-ФЗ. Производство лекарственных средств

1. Производство лекарственных средств должно соответствовать **правилам** организации производства и контроля качества лекарственных средств, утвержденным Правительством Российской Федерации.

Статья 56 Закона N 61-ФЗ

Изготовление и отпуск лекарственных препаратов

1. Изготовление лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, осуществляется по рецептам на лекарственные препараты, по требованиям медицинских организаций, ветеринарных организаций в соответствии с **правилами** изготовления и отпуска лекарственных препаратов, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

- **Отсутствуют** утвержденные согласно Закона N 61-ФЗ **Правила изготовления ЛС в условиях аптек**

- Приказ МЗ РФ «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» от 21.10.1997 г. № **309;**
- ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АПТЕЧНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ, ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЯМИ, ИМЕЮЩИМИ ЛИЦЕНЗИЮ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ **от 26 октября 2015 г. N 751н**

GMP

"Good Manufacturing Practice
for Medicinal Products " -
Правила производства
лекарственных средств

**ПРАВИЛА
НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ**

Утверждены
приказом Минпромторга России
от 14 июня 2013 г. N 916

**система требований к производству
и контролю качества лекарственных
средств для человека и животных**

Система Российских стандартов производства ЛС

ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств

Стандарты и рекомендации

Процессы и оборудование

Стерилизация
Фильтрование
Лиофилизация
Тв. формы
Мази
Нестерильные жидкости
Подготовка воды
Прочее

Помещения

Классификация
Проектирование
Методы контроля
Эксплуатация
Биозагрязнения
Изолир. технологии
Системы вентиляции
Прочее

Аттестация (валидация)

Оборудование
Асепт. и др. процессы
Очистка
Хранение
Аналитические методы
Прочее

Качество документации

Обеспечение качества
Документация
Анализ рисков
Контроль качества

Персонал

Одежда
Обучение
Поведение и гигиена
Аттестация

Основополагающие принципы GMP

- Четкая регламентация всех производственных процессов, периодически пересматриваемых с учетом приобретенного опыта;
- Валидация производства;
- Наличие квалифицированного персонала;
- Разработка четких и однозначных технологических регламентов и инструкций;
- Обучение персонала надлежащему выполнению технологических операций;
- Регистрация всех этапов производства и отклонений;
- Надлежащее хранение, регистрация готового продукта

ГОСТ Р 52249-2009 Национальный стандарт Р Ф

«Правила производства и контроля качества лекарственных средств»

Good Manufacturing Practice For Medicinal Products (GMP)

1. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА

Общие положения. Обеспечение качества (управление качеством). Требования к производству и контролю качества лекарственных средств (GMP) Основные требования GMP. Контроль качества. Анализ качества продукции. **Анализ рисков**

2. ПЕРСОНАЛ

Общие положения. Руководящие работники. (Руководители производства, руководитель службы (отдела) контроля качества и уполномоченное лицо). Обучение. Гигиена персонала

3. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

Принцип. Помещения. Производственная зона. Зоны складирования. Зоны контроля качества Вспомогательные зоны. Оборудование

4. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Принципы. Общие положения. Обязательная документация. Спецификации на исходные и упаковочные материалы, на промежуточную и нерасфасованную продукцию, на готовую продукцию. Промышленный регламент и технологические инструкции. Инструкции по упаковке. Протоколы на серию продукции, на упаковку серии продукции. Приемка. Отбор проб. Проведение испытаний. Прочее.

5. ПРОИЗВОДСТВО

Принципы. Общие положения Предотвращение перекрестного загрязнения при производстве. Аттестация (**испытания**). Исходные материалы. Промежуточная и нерасфасованная продукция. Упаковочные материалы. Операции по упаковке . Готовая продукция. Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы

6. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Принципы. Общие положения . Организация работы контрольных лабораторий. Документация. Отбор проб. Проведение испытаний **Программа последующих испытаний стабильности**

7. РАБОТА ПО КОНТРАКТАМ НА ПРОИЗВОДСТВО ПРОДУКЦИИ И ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗОВ

Принципы. Общие положения. Заказчик. Исполнитель. Контракт

8. РЕКЛАМАЦИЯ И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ

Принципы. Рекламации. Отзыв продукции

9. САМОИНСПЕКЦИЯ

Общие положения

ПОЛОЖЕНИЕ О ЛИЦЕНЗИРОВАНИИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(в ред. Постановления Правительства РФ от 19.07.2007 N 455,
с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 08.08.2009 N 654)

1. 1 Наличие зданий, помещений и оборудования средств.

Должны быть обеспечены наличием помещений и оборудования либо наличие законных оснований для использования помещений и

2 2 Соблюдение правил GMP.

2. 3 Соблюдение лицензиатом утвержденных в соответствии со статьей 13 Федерального закона "О

3 3 Наличие) законных оснований для производства патентованных и (или) оригинальных ЛС

3. 4 Наличие) законных оснований для производства патентованных и (или) оригинальных ЛС

4 4 Соблюдение требований о запрещении продажи недоброкачественных и фальсифицированных ЛС.

4. 5 Соблюдение требований о запрещении продажи недоброкачественных и фальсифицированных ЛС.

5 5 Наличие в штате специалистов, имеющих специальное образование и стаж работы по специальности не менее 3 лет.

5. 6 Наличие в штате специалистов, имеющих специальное образование и стаж работы по специальности не менее 3 лет.

6 6 Повышение квалификации специалистов, отвечающих за производство, качество и маркировку ЛС, не ≤ 1 раза в 5 лет

6. 7 Повышение квалификации специалистов, отвечающих за производство, качество и маркировку ЛС, не ≤ 1 раза в 5 лет

Документы к заявке на лицензию

документы (копии документов), указанные в пункте 1 статьи 9 Федерального закона "О лицензировании отдельных видов деятельности", а также следующие документы:

- а) перечень лекарственных средств, которые соискатель лицензии готов производить;
- б) описание основных технологических процессов, обеспечивающих качество лекарственных средств;
- в) согласие органов местного самоуправления на размещение производства лекарственных средств на соответствующей территории;
- г) копии патентов Российской Федерации и (или) лицензионных договоров, разрешающих производство и продажу патентованных и (или) оригинальных лекарственных средств;
- д) копии документов, свидетельствующих о наличии у соискателя лицензии (лицензиата) необходимых для осуществления лицензируемой деятельности, принадлежащих ему на праве собственности или на ином законном основании зданий, помещений и оборудования, либо документов, подтверждающих наличие законных оснований для использования помещений и оборудования или только оборудования, принадлежащих организациям-производителям лекарственных средств;
- е) копии выданного в установленном порядке санитарно-эпидемиологического заключения о соответствии производства лекарственных средств требованиям санитарных правил;
- ж) копии документов, подтверждающих соответствующую лицензионным требованиям и условиям квалификацию специалистов, ответственных за производство, качество и маркировку лекарственных средств.

ДЕСЯТЬ ОСНОВНЫХ ПРАВИЛ G M P

1. Удостоверьтесь в наличии письменного руководства (инструкции) перед началом любого вида работ.
2. Следуйте инструкции методично, выполняя всё до мельчайших деталей (консультируйтесь, если Вы чего-нибудь не понимаете) .
3. Проследите, чтобы используемый материал был именно тот, который необходим.
4. Убедитесь, что используемое оборудование именно то, которое необходимо, и что оно чистое.
5. Предотвращайте загрязнение и смешивание.
6. Остерегайтесь ошибок в маркировке.
7. Будьте аккуратны и точны в своих действиях.
8. Чистота и опрятность Вашего рабочего места - вот Ваш закон.
9. Помните о возможности ошибок, недосмотра и неправильной производственной практики и докладывайте о подобных случаях немедленно, так как умалчивание может стоить кому-то жизни .
10. Аккуратно документируйте все Ваши действия и процесс тестирования (проверки).



Цеховой принцип организации производства

ЦЕХ - основное производственное подразделение, предназначенное для выполнения однородных процессов (экстракционный, фасовочный и т.д.) или выпуска однотипной продукции (таблеточный, ампульный, аэрозольный и др.)

Изготовление
основной продукции

ОСНОВНОЙ

таблеточный

экстракционный
й

мазевой

Обслуживание
основных цехов

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ

парасиловой

транспортный

ремонтный

Изготовление
неосновной продукции

ПОДСОБОЙ

Картонажно-
полиграфический

Технологический регламент производства -

нормативный документ, устанавливающий методы производства, технологические нормативы, технические средства, условия и порядок проведения технологического процесса в производстве фармацевтической продукции, обеспечивающий получение лекарственного средства с показателями качества, отвечающими требованиям ФСП, а также устанавливающий безопасность ведения работ и достижение оптимальных технико-экономических показателей конкретного производства.

Виды технологических регламентов:

лабораторный регламент (ЛР)

опытно-промышленный регламент (ОПР)

пусковые (временные) регламенты (ПОР)

промышленный регламент (ПР)

ОСТ 64-03-003-2002

«Продукция медицинской промышленности.
Технологические регламенты производства.
Содержание, порядок разработки, согласования и
утверждения»

Промышленный регламент - технологический документ действующего серийного производства, устанавливающий методы производства, технологические нормативы, средства, условия и порядок проведения технологического процесса и обеспечивающим получение лекарственного средства с показателями качества, отвечающими требованиям нормативной документации.

- Данный термин используется только в области производства лекарственных средств.
- Промышленный регламент не относится к техническим регламентам, предусмотренным Федеральным законом "О техническом регулировании".

Содержание регламента

1. Характеристика готового продукта
2. Химическая схема производства
3. Технологическая схема производства
4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования
5. Характеристика сырья, вспомогательных материалов и полупродуктов
6. Изложение технологического процесса
7. Материальный баланс
8. Переработка и обезвреживание отходов производства
9. Контроль производства
10. Безопасная эксплуатация производства
11. Охрана окружающей среды
12. Перечень производственных инструкций
13. Техничко-экономические нормативы
14. Информационные материалы

Технологический процесс

- все операции, связанные с производством лекарственного средства или фармацевтической субстанции, начинающиеся с приемки исходного сырья, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции;



Часть технологического процесса, связанная с обслуживанием одного из основных видов оборудования

Сырье – лекарственное растительное сырье, субстанции, вспомогательные вещества, расходные материалы, используемые для производства лекарственных средств

Исходные материалы (starting material): любое вещество, используемое для производства лекарственных средств, кроме упаковочных материалов.

Полупродукт - частично обработанное сырье, получаемый на любой стадии технологического процесса, исключая конечную стадию, и предназначенная для дальнейшей обработки, прежде чем он станет готовой продукцией.

Отходы - модифицированные или некондиционные остатки исходного сырья, материалов или полуфабрикатов, которые без соответствующей переработки не могут быть использованы для приготовления готового продукта.

Отбросы - отходы производства, которые не подлежат дальнейшей переработке и не представляют потребительской стоимости

Готовая продукция (готовый продукт) (finished product): лекарственное средство, прошедшее все этапы технологического процесса, в т.ч. окончательную упаковку.

Нерасфасованный готовый продукт; балк-продукт (bulk product): продукт, прошедший все производственные стадии, за исключением окончательной упаковки.

Серия лекарственного средства - количество лекарственного средства, произведенное в результате одного технологического цикла его производителем

Серия готового лекарственного средства - совокупность единиц лекарственного препарата, которая изготовлена из одних и тех же серий исходного сырья, материалов и полуфабрикатов, на одном технологическом оборудовании, в одном технологическом процессе, в одинаковых условиях, или единый цикл стерилизации; при непрерывном производстве - все единицы, произведенные в заданный интервал времени.

Технические средства - совокупность орудий производства, необходимых для осуществления технологического процесса.

Материальные потери :

1. **Механические** – при недостаточной механизации процесса перемещения перерабатываемых материалов (пролив жидкости, бой);
2. **Физико-химические** – в случае проведения процесса без учета физико-химических свойств лекарственных веществ (неполнота экстрагирования веществ, потеря эфирного масла при выпаривании);
3. **Химические** – в следствие неполноты протекания реакции.

Некондиционная продукция

Исправимый брак
Требует дополнительных затрат
на его переработку

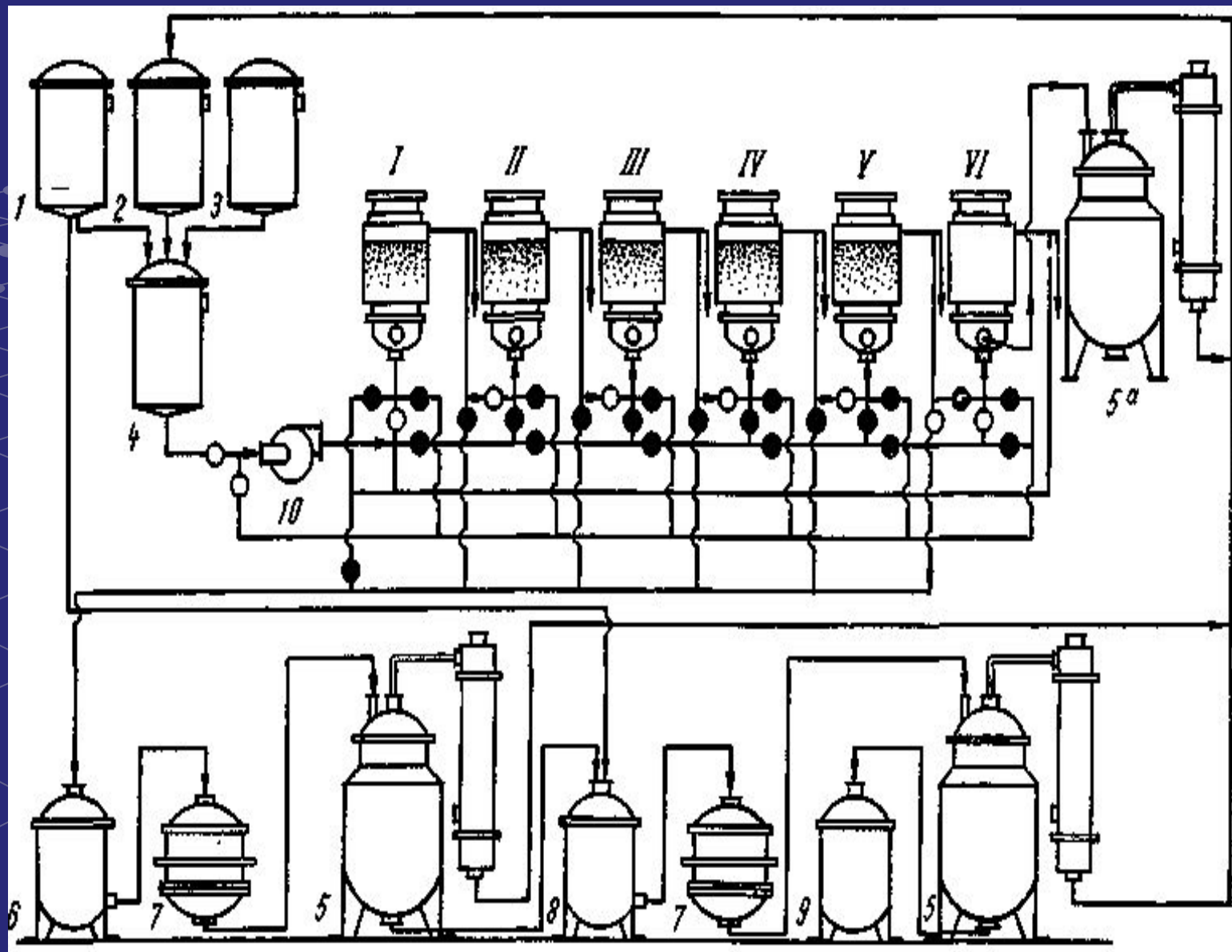
Брак

Окончательный брак
Приводит к безвозвратным
потерям в производстве

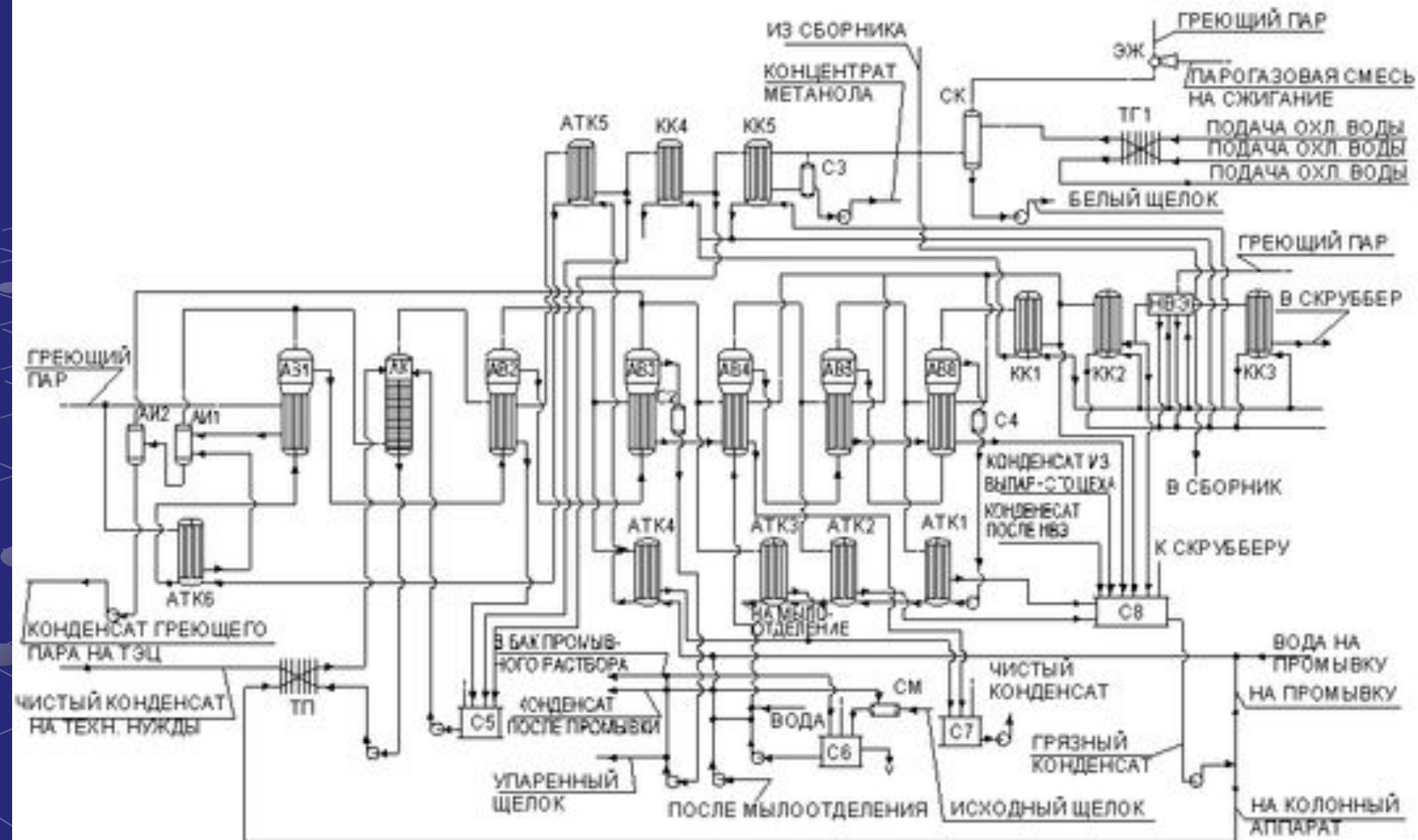
- удорожание выпускаемой продукции!

Переработка (reprocessing): повторная обработка серии или части серии продукции, не соответствующей заданным требованиям, начиная с определенной стадии производства, для получения продукции требуемого качества после проведения одной или нескольких дополнительных операций.

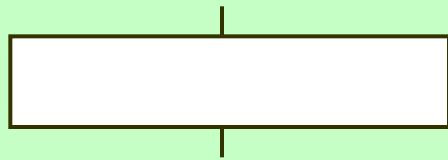
Аппаратурная схема производства густых экстрактов



1 — мерник для спирта; 2 — мерник для отгона; 3 — мерник для воды; 4 — смеситель; 5 — вакуум-аппарат; 5а — перегонный аппарат; 6 — сборник; 7 — фильтр; 8 — отстойник; 9 — сборник готового продукта; 10 — насос; I—VI — перколяторы.



Условные обозначения на технологических схемах



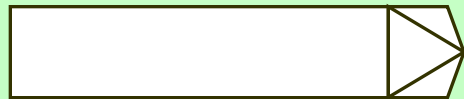
- технологический процесс (операция)



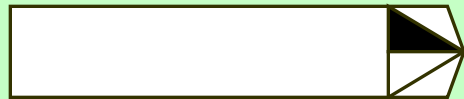
- получаемый на стадии промежуточный продукт или готовая продукция



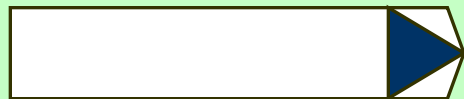
- сырье, используемое в процессе



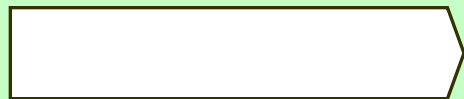
- отходы газообразные (выбросы в атмосферу)



- отходы твердые



- отходы жидкие



- промежуточный продукт, загружаемый в технологический процесс

ОСТ 64-03-003-2002

«Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения»

“**ВР**” – стадии вспомогательных работ

“**ТП**” – стадии основного технологического процесса

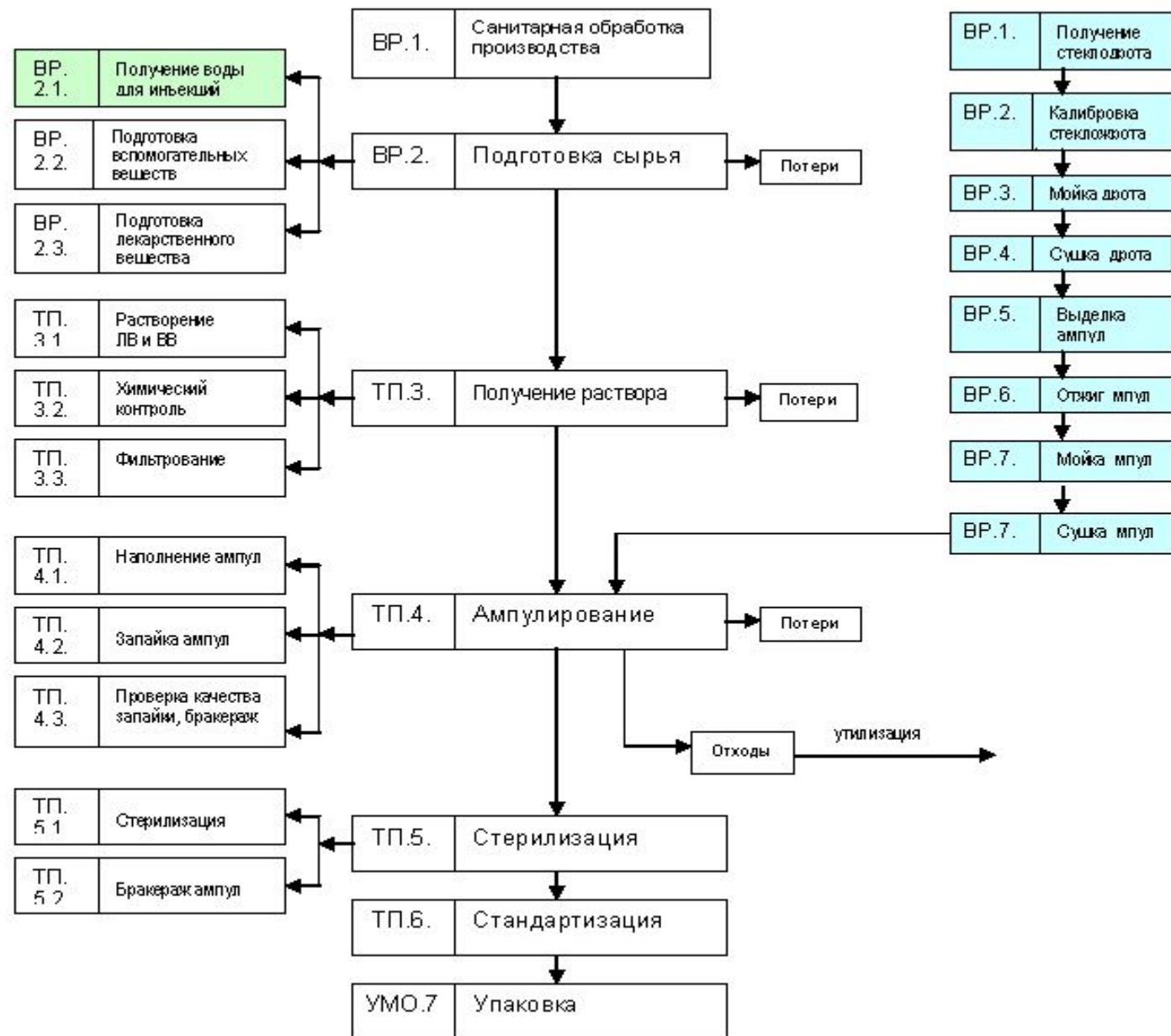
“**ПО**” – стадии переработки используемых отходов

“**ОБО**” – стадии обезвреживания отходов

“**ОБВ**” – стадии обезвреживания технологических и вентиляционных выбросов в атмосферу

“**УМО**” – стадии упаковывания, маркировки и отгрузки готового продукта

Технологическая схема производства ампулированных препаратов



Материальный баланс:

- соотношение между количеством продукции или материалов, которое теоретически может использоваться в производстве и получаться в результате производства, и количеством продукции или материалов, фактически использованным в производстве и фактически полученным в результате производства, с учетом допустимых отклонений;

$$C_1 = C_2 + (C_3 + C_4) + C_5$$

(C_1) - количество исходного сырья, материалов, полупродуктов и промежуточной продукции использованных в производстве;

(C_2) - количество фактически полученной готовой продукции;

(C_3) - отходы;

(C_4) - отбросы;

(C_5) - потери, т.е. сравнение теоретически возможного и практически полученного выхода продукции

Выход продукции (reconciliation): сравнение ожидаемого и фактического объемов произведенной или использованной продукции с учетом стандартных отклонений.

$$\text{Выход продукта } (\eta) = \frac{C_2}{C_1} \cdot 100\%$$

При наличии отходов и отбросов

$$\frac{C_2}{C_1 - (C_3 + C_4)} \cdot 100\%$$

C_2 – количество фактически полученной готовой продукции ;

C_1 – количество исходного сырья.

$$\text{Трата } (\varepsilon) = \frac{C_5}{C_1 - (C_3 + C_4)} \cdot 100\%$$

C_5 -потери

C_1 – количество исходного сырья

$$K_{\text{расходный}} = \frac{C_1}{C_2} \quad K_{\text{расходный}} = \frac{C_1 - (C_3 + C_4)}{C_2}$$

Если регламентом предусматривается возврат сырья и регенерация, то:

$$K_{\text{расходный}} = \frac{C_1 - (\text{кол-во возвращенного исх. вещ.})}{C_2}$$

При возврате в производство регенерированного (возвращаемого) вещества

$$K_{\text{расходный}} = \frac{C_1 - (\text{кол-во возвращенного исх. вещ.})}{C_2 - (\text{кол-во возвращенного исх. вещ.})}$$

Норма расхода (расходная норма) –

максимально допустимое количество сырья, материалов, полуфабрикатов, необходимое для приготовления единицы продукции (т, тыс. шт.).

Наименование сырья и материалов, обозначение НД	Нормы расхода	
	теоретические	практические

Коэффициенты полезного использования сырья и материалов

Стадия	Наименование сырья, материалов	Наименование получаемого продукта	Загружено	Получено	$K_{\text{теорет.}}$	$K_{\text{реглам.}}$	$K_{\text{исп.}}$

$K_{\text{теорет.}}$ берется из утвержденной рецептуры

$$K_{\text{исп.}} = \frac{K_{\text{теорет.}}}{K_{\text{реглам.}}} \times 100$$