

ОСОБЕННОСТИ ТРЕБОВАНИЙ GMP К БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОМУ ПРОИЗВОДСТВУ

Выполнила: Уахитова Д. Б

Биотехнология – как научная дисциплина

Биотехнология как наука базируется на использовании биологических процессов в технике и промышленном производстве. Эти процессы – как совокупность последовательных действий специалистов направлены на достижение соответствующих результатов при эксплуатации биообъектов.

Основные вопросы темы:

- Общие требования к помещениям
- Производственные зоны
- Требования к оборудованию
- Требования к персоналу
- Нормативная документация

GMP – это единственная система требований по контролю качества лекарственных средств с начала переработки сырья до производства готовых препаратов, включая общие требования к помещениям, оборудованию и персоналу.

Принципы

Производство БП должно осуществляться в соответствии с основными принципами GMP с учетом требований “Дополнение по производству и контролю БП”

Способы производства и контроля, а также путь введения БП требуют соблюдения особых мер предосторожности

Химико-фармацевтические препараты

Биотехнологические препараты

Получают и контролируют воспроизводимыми химическими и физическими методами

Производятся на основе биопроцессов и материалов (культивирование клеток или экстракция веществ из живых организмов)

Производство

При производстве биотехнологических средств необходимо избегать изготовления немедицинской продукции в зонах и на оборудовании, предназначенных для изготовления фармацевтической продукции. При работе с сухими материалами и продуктами необходимы меры предосторожности для предупреждения возникновения, накопления и распространения пыли, что может привести к перекрестному загрязнению изготавливаемых продуктов или к их микробному загрязнению. Микробы могут попадать в воздух и на частицы пыли из обсемененных ими материалов и продуктов при изготовлении, с загрязненных оборудования и одежды, кожи работающих людей. Перекрестное загрязнение может быть предотвращено изготовлением каждого целевого продукта в отдельных зонах (пенициллина, живые вакцины и другие БАБ) или, по крайней мере, разделением изготовления их по времени, обеспечением соответствующих воздушных шлюзов, ношением защитной технологической одежды, использованием средств эффективной деконтаминации оборудования, стен, использованием «Закрытых систем» производства. Необходимо проверять правильность и надежность сочленения трубопроводов и другое оборудование, используемое для транспортировки продуктов (материалов) из одной зоны в другую. Вода очищенная или деионизированная вода, поступающая по трубам, должна соответствовать санитарно-микробиологическим нормативам. Операции по техническому обслуживанию или ремонту не должны сказываться на качестве продукции.

Помещения и оборудование

Лаборатории, рабочие и все другие комнаты и здания для производства БП, строят из высококачественных материалов

Внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны легко подвергаться очистке и дезинфекции. Следует избегать стоков: в асептических зонах стоки должны быть отсутствовать, если в этом нет абсолютной необходимости. При наличии стоков они должны быть снабжены эффективными, легко очищаемыми сифонами и заслонками, предотвращающими обратный ток. Сифоны снабжают устройствами с электрическим нагревом или другими средствами для дезинфекции.

Помещения и оборудование

В асептических зонах должны отсутствовать раковины. Любая раковина, устанавливаемая в других чистых зонах, должна быть изготовлена из подходящего материала, такого как нержавеющая сталь, не допускать перелива, и к ней должна подаваться только питьевая вода.

Предусматривают меры предотвращения контаминации дренажной системы опасными стоками. Должны быть исключены распространение по воздуху патогенных микроорганизмов и вирусов, а также возможность контаминации продукции во время технологического процесса другими видами вирусов или веществами, в том числе от персонала

Если помещения, предназначенные для производства БП, использовались для других целей, то их тщательно очищают прежде чем возобновить в них производство БП

Зоны, используемые для обработки тканей животных и микроорганизмов, не требующиеся для текущего производственного процесса и проведения испытаний, должны быть отделены от помещений для производства стерильных БП, и иметь отдельную вентиляцию; обслуживать их должен разный персонал

Если препарат производят в порядке производственной компании, то помещения и оборудование должны эффективно деконтаминироваться после окончания производства БП

Посевные культуры и банки клеток, используемые для производства БП, хранятся отдельно от других материалов. Доступ к ним должен быть разрешен только уполномоченному на это персоналу.

Живые организмы обрабатывают с помощью оборудования, позволяющего поддерживать чистоту культуры и сохранять ее во время обработки.

Требования к персоналу

Руководитель должен знать способы, применяемые при производстве биологических препаратов и обладать научными знаниями.

Персонал должен знать производственную и лабораторную практику в области бактериологии, вирусологии, биометрии, химии и медицины

Фамилии и квалификация лиц, ответственных за утверждение протоколов производства серии, должны быть зарегистрированы национальными уполномоченными органами и контролю.

В чистой и асептической зонах в процессе работы должно находиться минимальное количество персонала. Инспекцию и контроль осуществляют из вне этих зон

Требования к персоналу

Запрещается перемещение персонала из зон, в которых обрабатываются живые биообъекты, в помещения, где обрабатывается другая продукция или организмы.

Персонал, занятый в производстве, не должен ухаживать за животными

Персонал, занятый в производстве, обслуживании, испытаниях и ухаживающий за животными и инспектора, вакцинируют соответствующими вакцинами и регулярно обследуют на туберкулез.

Производство вакцины БСЖ осуществляется персоналом, состояние здоровья которого тщательно и регулярно проверяется.

Персонал, работающий с препаратами, получаемыми из человеческой крови или плазмы, вакцинируют против гепатита В.

Контроль и обеспечение безопасных условий эксплуатации биотехнологического производства

- Специфика производства микробиологической и биотехнологической продукции требует строгого соблюдения
- нормативно-правовых актов, устанавливающих санитарно-эпидемиологические требования, в том числе критерии безопасности, на всех этапах технологического процесса, включая контроль продукции. Все производственные процессы должны быть регламентированы и документированы и должны обеспечить неизменность производства продукции, отвечающей требованиям безопасности и другим параметрам качества.
- Безопасность производственных помещений должна определяться специальными требованиями к проектированию, строительству и эксплуатации зданий, строений, сооружений. Территория, на которой располагаются производственные помещения, должна быть отделена санитарно-защитной зоной от жилой застройки или от объектов промышленной застройки.
- Для безопасного производства микробиологической и биотехнологической продукции должно быть предусмотрено изолированное размещение технологических помещений: отдельные здания или размещение на отдельных этажах одного здания с отдельным входом. Особое внимание должно быть уделено вопросам создания герметизации помещений для того, чтобы избежать перекрёстной контаминации и возможных выбросов инфекционных и биологических агентов или химических реагентов, применяемых в технологии производства, в окружающую среду.
- Необходимо проектировать помещения таким образом, чтобы избежать пересечения потоков движения стерильной продукции, стерильной лабораторной посуды и реактивов, расходных материалов, необходимых для производства, с потоками движения отработанных реагентов, грязной посуды, мусора и т.д.
- Производственные помещения должны иметь разделение на «заразную» зону, где осуществляется работа с микроорганизмами I - IV групп патогенности и их хранение, и на «чистую» зону, где проводятся работы с продукцией после прохождения процедуры инактивации и контроля на специфическую безопасность. Помещения «заразной» и «чистой» зон должны быть разделены специальным помещением – санпропускником.
- В производственных помещениях трубы отопления, водопровода, провода электроснабжения, радио- и телефонной связи должны быть убраны в потолочные и настенные покрытия. Настенные или потолочные светильники, лампы ультрафиолетового облучения должны быть закрытыми и доступными для очистки. Все стыки между стенами, стенами и потолком, стенами и полом должны иметь закруглённую форму, удобную для уборки и дезинфекции.
- Оборудование должно быть сконструировано, смонтировано и размещено таким образом, чтобы:
- - обеспечивать непрерывность процесса производства;
- - оптимизировать потоки исходного сырья, материалов и свести к минимуму перемещение персонала;

Нормативная документация

Нормативная документация — документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества лекарственного средства для медицинского применения, методов контроля его качества и установленный его производителем.

- НД на лекарственные препараты (ЛП), лекарственное растительное сырье и изделия медицинской техники подразделяются на следующие категории:
-
- 1. Технологические и технические регламенты.
-
- 2. Государственная Фармакопея (ДФ).
-
- 3. Методики контроля качества.
-
- 4. Государственные стандарты (ГОСТ, ГОСТ В).
-
- 5. Отраслевые стандарты (ОСТ), Отраслевой стандарт Украины (ГСТ В).
-
- 6. Технические условия (ТУ У).
-
- 7. Руководящий нормативный документ (КД) - инструкции, методические указания и т.п..
-
- 8. Производственные технологические инструкции.

Определения

- В настоящем документе применяют следующие термины с соответствующими определениями:
- Фармацевтическое предприятие - промышленное предприятие по производству лекарственных веществ, лекарственных средств и/или лекарственных форм.
- Лекарственное вещество - вещество, обладающее лечебными или профилактическими свойствами и предназначенное для изготовления лекарственных средств.
- Полупродукт - частично обработанное сырье или лекарственные вещества, которые должны пройти дальнейшие стадии производственного процесса, прежде чем они станут лекарственным средством.
- Готовый продукт (finished product) - лекарственное вещество, прошедшее все стадии производственного процесса, включая упаковку и маркировку.
- Готовое лекарственное средство - лекарственное средство, предназначенное для отпуска индивидуальному потребителю в удобной для применения (дозированной) форме.
- Брак (забракованная продукция) - продукт, изготовленный с нарушением требований технологической документации и/или не соответствующий требованиям нормативной документации.
- Отходы - побочные продукты, получаемые в процессе производства готового продукта.
- Сырье - исходные вещества и материалы, используемые для получения готового продукта, за исключением упаковочных и маркировочных материалов.
- Вспомогательные материалы - вещества и материалы, используемые в процессе производства готового продукта, но не предназначенные для отдельного использования как лекарственные средства.

- "Чистые" помещения (clean area) - производственные помещения и/или зоны для изготовления стерильных готовых лекарственных средств с чистотой воздуха, нормируемой по содержанию механических частиц определенного размера и жизнеспособных микроорганизмов, сконструированные и используемые таким образом, чтобы свести к минимуму проникновение, распространение, образование и сохранение механических частиц и микроорганизмов внутри этих помещений.
- ▣ Класс чистоты помещения (grade of cleanliness) - статус "чистой" зоны или "чистого" помещения, устанавливающий пределы содержания механических частиц определенного размера и/или жизнеспособных микроорганизмов в 1 куб. м воздуха.
- ▣ "Чистая" камера - установка, создающая однопоточный поток воздуха с нормируемым содержанием механических частиц определенного размера.
- ▣ Однопоточный поток воздуха (ламинарный поток, laminar-airflow) - поток воздуха с параллельными, как правило, струями (линиями тока), проходящими в одном направлении с одинаковой в поперечном сечении скоростью.
- ▣ Вентиляционный воздух - воздух соответствующей степени очистки, поступающий в помещение через вентилятор или вентиляционную систему и обеспечивающий соответствующую чистоту производственного помещения.
- ▣ Асептические условия - условия изготовления стерильных лекарственных веществ или стерильных готовых лекарственных средств, исключающие попадание в готовый продукт микроорганизмов и механических частиц.
- ▣ Воздушный шлюз (airlock) - замкнутое помещение с двумя или более дверями, расположенное между двумя или более помещениями, например различных классов чистоты, и служащее для предотвращения проникновения механических частиц и микроорганизмов в соседние помещения. Шлюз может быть предназначен и использован для перемещения людей, оборудования и/или различных материалов.
- ▣ Контроль процесса производства (in-process control) - виды контроля, включая постадийный контроль, выполняемые во время производства с целью наблюдения за производственным процессом и при необходимости корректировки технологических параметров для обеспечения соответствия качества готового продукта требованиям нормативной документации. Контроль окружающей среды и чистоты оборудования является также частью контроля процесса производства.
- ▣ Перекрестная контаминация (cross contamination) - возможное загрязнение исходного сырья, материалов, полупродукта или готового продукта во время производства другим видом сырья, полупродукта или готового продукта.
- ▣ Технологическая одежда - комплект одежды, предназначенной для защиты сырья, вспомогательных и упаковочных материалов, полупродуктов и готового продукта, оборудования и помещений от вторичного загрязнения механическими частицами и микроорганизмами, выделяемыми персоналом, и служащий средством индивидуальной

■ • Управление качеством



■ Под управлением качеством (Quality Management) в фармацевтической промышленности понимают обеспечение надлежащего производства и контроля качества на всех этапах процесса производства лекарственных препаратов.

■ Понятия "Контроль качества" (Quality Control), "Правила правильного производства (GMP)" и "Обеспечение качества" (Quality Assurance) являются взаимосвязанными частями управления качеством.

■ **Обеспечение качества**

■ 2.1.1. Обеспечение качества - это широко распространенная концепция, включающая комплекс мероприятий, которые оказывают влияние на качество готового продукта и гарантируют соответствие его требованиям нормативной документации. Система обеспечения качества включает в себя выполнение требований "Правил...", в том числе и производственный контроль качества, а также другие требования, не включенные в них, а именно: "Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств" ("Good Laboratory Practice" - GLP), "Правила проведения клинических испытаний" ("Good Clinical Practice" - GCP).

■ **Контроль качества**

■ 2.3.1. Контроль качества - это часть "Правил...", посвященная отбору проб, проведению испытаний и выдаче соответствующих документов, гарантирующих, что все необходимые испытания действительно были проведены; что в производстве были использованы сырье, вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы требуемого качества и что готовый продукт был реализован только в том случае, если его качество отвечало требованиям соответствующей нормативной документации.

■ **Персонал**



■ **3.1. Общие положения**

■ 3.1.1. На предприятии должно быть необходимое количество персонала, имеющего соответствующее образование и способного выполнять производственные операции или операции по контролю качества, что является одним из условий создания и поддержания на должном уровне системы обеспечения качества. Весь персонал должен быть заинтересован в получении готового продукта высокого качества.

- ▣ Здания и помещения



- ▣ 4.1. Общие положения

- ▣ Здания и помещения должны быть расположены, спроектированы, построены и должны содержаться таким образом, чтобы они были пригодны для проведения соответствующих производственных операций, а также позволяли исключить возможность возникновения производственных ошибок.

Требования к оборудованию "чистых" помещений

Процесс производства