

Добра производствена практика за лекарствени продукти

Цена Шушнева

Good Manufacturing Practice for medicinal product: *The Good Manufacturing Practice is a system of principles and rules, which purpose is to guarantee that medicinal products are manufactured and controlled consistently in accordance with Quality standards, suitable for their use and required of the regulators. GMP include all manufacturing process, quality management and quality system.*

Key words: *Good Manufacturing Practice, Quality, Documentation, Training, Validation, Manufacture*

ИСТОРИЯ

За GMP (Good Manufacturing Practice) или ДПП (Добра производствена практика) при производството на лекарствени средства започва да се говори преди около 30 години, когато големи фармацевтични скандали, показват, че без строги правила при производство на лекарствени продукти, тяхната безопасност и качеството им застрашават здравето на потребителя.

През 1967 г. Световната здравна организация (СЗО) предлага проект на концепция за GMP. През следващите години големите европейски страни приемат закони за лекарствени средства, съгласно които производителите се задължават да притежават система за осигуряване на качеството. Появяват се и първите ръководства за Добра производствена практика.

През 1989 г. Европейският съюз (ЕС) издава ръководство за Добра производствена практика (Good Manufacturing Practice for Medicinal products for human and veterinary use).

В международен план (т.е. извън ЕС) най-голямо значение има ръководството на PIC (Pharmaceutical Inspection Convention). Ръководството на PIC за ДПП е идентично по съдържание на това на ЕС.

За САЩ, един от най-големите фармацевтични пазари, важат cGMPs на FDA (Food and Drug Administration). Буквата "с" означава "current" (текущи) и подчертава динамиката на тези стандарти. В САЩ важат cGMPs-директивите за производството на хуманни и ветеринарни лекарства, медицински продукти и храни.

В световен мащаб стандартите се определят от Ръководството по ДПП на Световната здравна организация (WHO). В последно време все по-голямо значение придобиват действията на Международната Конференция по Хармонизация (International Conference on Harmonization - ICH). Тя се състои от учреждения и представители на индустрията от трите големи икономически района – Европа, САЩ и Япония. Целта на организацията е глобално хармонизиране на ДПП изискванията. Указанията на ICH имат правен статут на препоръки, но се признават в целия свят като експертно мнение. Участващите в нея учреждения ЕМЕА (Европейската агенция за оценка на лекарствени продукти), FDA и Министерството на здравето и благоденствието на Япония възприемат препоръките на ICH.

За изискванията на ДПП в Република България са издадени следните закони и наредби:

- Закон за лекарствени продукти в хуманната медицина в сила от 13 април 2007 г., изм. ДВ бр.65 от 22 юли 2008 г.;
- Закон за ветеринарно-медицинската дейност в сила от 01 май 2006г.;
- Наредба № 12 от 26 март 2001 г. на Министерството на здравеопазването на Република България за утвърждаване на Добрата производствена практика;
- Наредба № 69 от 16 май 2006 г. за изискванията за Добра производствена практика при производството на ветеринарно-медицински продукти.

ДОБРА ПРОИЗВОДСТВЕНА ПРАКТИКА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

Дефиниция и обхват – ДПП е система от принципи и насоки или правила, публикувани от регулаторните органи, за да послужат на производителите и дистрибуторите на лекарства и медицински изделия. Тази система от принципи гарантира, че лекарствените продукти са произведени и контролирани последователно според стандартите за качество, подходящи за тяхното предназначение и изисквани от съответните регулаторни органи.

ДПП обхваща целия производствен процес и започва с получаването на суровините и компонентите, тяхното съхранение и обработка, същинският производствен процес на продукта, опаковането и дистрибуцията. Лабораториите също са обект на различните раздели на ДПП. Същността на ДПП е управлението на качеството и системите по качество.

Основни изисквания на ДПП

Всички производствени процеси да са точно дефинирани и периодично да се оценяват в светлината на натрупания опит; процесите трябва да осигурят производството на лекарствени продукти да е постоянно във времето със специфицираното им качество и отговарящо на утвърдените спецификации. Всички критични етапи на производствения процес, както и евентуалните промени трябва да се валидират (съвкупност от документираны дейности, чрез които се доказва, че даден процес, в определена мощност, при използване на предварително дефинирани оборудвания/ системи и при положение, че се използват предварително специфицирани изходни и опаковъчни материали, използвани по утвърден начин, водят до изисквания резултат, към който фирмата се стреми). Необходимите условия за ДПП, които следва да са осигурени включват и: персонал с подходяща квалификация и съответен опит в производството и контрола на лекарствени продукти; подходящи помещения и площи, както и връзките между тях; подходящо оборудване и поддръжка; точно определени изходни вещества и опаковъчни материали; подходящи складови площи и транспорт; утвърдени процедури и писмени инструкции. Документиране на производствените процеси или съпътстващите дейности - документите трябва да показват, че всички етапи от производствения процес, изисквани от определените процедури и инструкции са изпълнени; всички данни да съответстват на действително отчетените; документите трябва да дават информация, от която е видно, че количеството и качеството на лекарството са такива, каквито се изискват; всяко отклонение от утвърдените норми следва да е напълно записано, проследено и да е налице обяснение на длъжностните лица за отклонението.

Документацията от производството, включително и разпределението трябва да дава възможност за проследяване на пълната история на партидата, включително всички етапи, през които е преминало производството на партидата; партидната документация следва да се съхранява в изчерпателна и достъпна форма най-малко една година след срока на годност на партидата.

При продажбата на едро на лекарствените продукти трябва да се сведат до минимум рисковете за тяхното качество; фирмата трябва да съхранява пълна документация за продадените количества на всички клиенти за всяка партида.

Трябва да има система за отзоваване на партиди лекарствени продукти, показали несъответствие с изискванията към качеството, от пазара или предотвратяване на тяхното разпространение.

Постъпилите оплаквания се проучват, случаите на партиди лекарствени продукти, показали несъответствие с изискванията за качество се изследват и се предприемат подходящи мерки спрямо продукта, показал несъответствието, за предотвратяване на повторното им появяване.

Основни принципи на ДПП

Изготвяне на стандартни оперативни процедури (СОП), описващи стъпка по стъпка, повтарящи се операции и представляващи пътеводител за тяхното контролирано и последователно изпълнение - всички стъпки трябва да водят към крайната цел, а именно получаване на безопасен и ефективно действащ лекарствен продукт.

Внимателно следване на написаните СОП с цел избягване на грешки и на кръстосано замърсяване - Стандартните оперативни процедури (СОП) трябва да се спазват стриктно както от начинаещите така и от опитните служители. Тъй като те описват всяка стъпка от технологичния процес, вероятността за несъответствия и отклонения в качеството се свежда до минимум и следването на СОП е гаранция за постоянно качество.

Пълно и точно документиране на дейностите за съответствие и проследимост - основният принцип на ДПП, нищо да не се оставя на случайността, се изпълнява като се спазва основното правило "Всичко изцяло да се документира". Записите дават пълната история на продукта и са средство за ретроспективна оценка на възможни рекламации. Важно е да се записва всяко отделно действие, като записите трябва да бъдат попълвани в момента на извършването на действието. ДПП изисква всяка фирма да съхранява записи, отнасящи се за персонала, за съоръженията и за всяка стъпка от производството на лекарствения продукт.

Валидиране на дейностите - действия доказващи, че всеки елемент от оборудването и материал, всяка дейност и система действително водят до и осигуряват очаквания резултат - Всички мощности и оборудване/системи, оценени като "директно" или "индиректно" влияещи върху качеството на продуктите, както и процесите и методите за контрол подлежат на валидиране. Дейностите са организирани в съответствие със: Стандартни оперативни процедури; Главни планове за валидиране на мощности и Протоколи за валидиране. Валидирането е косвено доказателство за безопасността и ефективността на продукта. То е естествено продължение на принципите на осигуряването на качеството, но валидирането изисква в допълнение на предварителното планиране, ние действително да докажем и документираме, доколкото е в човешките възможности, че процесът ще работи 100% ефективно 100% от времето. Резултатите от проверките по валидиране се документират със съответен доклад за валидиране.

Работна среда, помещения, машини и съоръжения - За осигуряване на производителността, безопасни условия за работа и качество на произвежданите продукти е необходимо подходящо оборудване и правилна поддръжка на машините и помещенията. Помещенията трябва да бъдат достатъчни по площ. Не трябва да се допуска пресичане на потоци. Повърхностите трябва да позволяват лесно и пълно почистване.

Прецизност и точност са ключови думи, които най-добре описват производството в условия на ДПП, което гарантира, че всичко се измерва с най-голяма точност и всички измервателни уреди, дозатори, везни и други подобни средства за измерване са точни. Те трябва да се калибрират и документират на определени периоди, за да отговарят на определени стандарти.

Правилно поддържане на мощностите и оборудването - Помещенията и оборудването трябва да се поддържат по най-добрият начин, за да не представляват риск за качеството. Когато оборудването не е добре почиствено има вероятност да се пренесе едно вещество от един процес в друг и да се получи кръстосано замърсяване. Също така кръстосано замърсяване се получава и когато химикалите, използвани при почистване, не са напълно измити и замърсяват следващия продукт. Ето защо измиването на машините и съоръженията трябва да

се валидира и с физико-химични методи като се проверява измиването на най-трудното за почистване място.

Работната среда не трябва по никакъв начин да въздейства отрицателно върху продукта. Основна отговорност на екипа на Качествен контрол е наблюдението на работната среда, за да се гарантира, че се поддържат изискваните параметри и тя не предизвиква замърсяване.

ДПП, персонал и обучение - Успехът на работата съгласно принципите на ДПП зависи изцяло от хората. Целта на обучението е да гарантира, че всеки знае и разбира своята част в процеса и как да извърши всяка конкретна задача. Според изискванията за ДПП всеки производител се нуждае от персонал с достатъчен брой и с изискваната квалификация и практически опит и който трябва да бъде начално и текущо обучаван за съответната дейност. Всички лица с влияние върху качеството на продукта трябва периодично да бъдат обучавани по отношение на спазването на изискванията за ДПП.

Предпазване на лекарствените продукти от замърсяване. Почистване и дезинфекция на помещенията - Лекарствените продукти трябва да бъдат не само ефективни, но и безопасни. Ето защо за всяко оборудване и помещение трябва да са изготвени СОП за работа, почистване, дезинфекция, поддръжка и калибриране на средствата за измерване. Основно правило е, че честотата и обхвата на почистването се увеличава с приближаването към производствените материали.

Предписанията за хигиената на персонала трябва да се обобщят в подробни програми за хигиена и да бъдат спазвани стриктно от лицата. Програмите за хигиена не бива да се ограничават само до въпросите на предпазното облекло и на хигиеничното поведение във фирмата. Трябва да се вземат и подходящи мерки, така че от здравето състояние на персонала да не произтича риск за качеството на произвежданите продукти.

Контрол на качеството - Концепцията, че качеството трябва да се "вгражда" в продукта от самото начало, изисква всеки и всичко, което би имало и най-малкото въздействие върху продукта предварително да се оцени и определи защото качеството на продукта **не може** да бъде определено от потребителя.

Осигуряване на качеството е термин, който описва цяла поредица от системни, предварително организирани действия, които се извършват, за да бъдем уверени, че продуктът е произведен така, че да отговаря на предназначението си. Персоналът по осигуряване на качеството е отговорен за определяне на стандартите, използвани през целия производствен процес.

Според ДПП контролът на качеството трябва да бъде тотален. Започва от контрол на изходните материали (суровини) продължава с контрол по време на производствения процес (In Process Control), на опаковъчния процес и на работната среда. За всички записи по качеството трябва да бъдат регламентирани дейностите по изготвяне, попълване, промяна, права за подпис, проверка, одобряване и архивиране. По отношение на архивирането следва да се съблюдават законовите изисквания за срокове.

Провеждане на одити и самоинспекции /инспектиране за съответствие- Тази система действа въз основа на самоконтрола и разчита на превантивния контрол. В Европейския съюз GMP е държавна политика, облечена в законови разпоредби. В Република България има упълномощен орган (Изпълнителна агенция по лекарствата), който е отговорен да контролира дали фирмата производител поддържа ниво на ДПП, така че лекарствените продукти да са безопасни и ефективни.

В системата по качество се провеждат два вида одити:

- **Вътрешни** - Самоинспекции, организирани от Осигуряване на качеството съгласно СОП и програми, извършвани с цел оценяване ефективността и

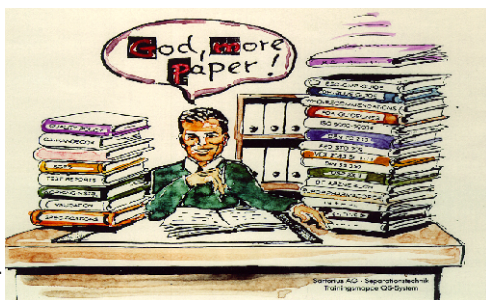
пригодността на системата по качество. Разделят се на: планирани, непланирани и необявени;

- **Външни** – Външни инспекции за съответствие с изискванията на ДПП провеждани от: Изпълнителна агенция по лекарствата на Република България - за продукти за хуманна употреба; Национална Ветеринарномедицинска служба на Република България - за продукти за ветеринарна употреба; Международни регулаторни органи, лицензодатели, външни фирми и консултанти по ДПП.

Констатациите от инспекциите се документират в доклад, изготвят се програми с корективни и превантивни действия, провежда се контрол по изпълнение на планираните дейности за отстраняване на несъответствията.

ЗНАЧЕНИЕ НА ДОБРАТА ПРОИЗВОДСТВЕНА ПРАКТИКА

ДПП е концепция, създадена да осигури производство на лекарствени продукти с минимален риск от допускане на грешки, при което на практика е невъзможно продуктът да се произведе неправилно. Развита е система от принципи на работа, която покрива всеки етап от производството. Това са правилата, чрез които лекарствените и други продукти се произвеждат по света.



G M P
Good
Manufacturing
Practice

ЛИТЕРАТУРА

[1] Наредба №12 от 26 март 2001 г. на Министерството на здравеопазването на Република България за утвърждаване на Добрата производствена практика

[2] Наредба №69 от 16 май 2006 г. за изискванията за ДПП при производство на ветеринарно-медицински продукти

[3] Eudralex Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

За контакти:

Цена Енчева Шушнева, главен специалист по ДПП, Осигуряване на качеството „Балканфарма-Разград“ АД, тел.: 084-613 588, e-mail: tzshushneva@actavis.bg

Докладът е рецензиран