

Международная конференция: «Обеспечение качества лекарственных средств»

Возможности совмещения производства, контроля качества и хранения различных фармакологических групп ЛС

Алексей СУХОМЛИНОВ

Государственный учебный центр GMP/GDP

18 июня 2010 г.

г. Судак, Украина

1. Регулирование возможности совместного производства ЛС различных фармакологических групп национальными органами Европейского Союза, Украины и Российской Федерации.

ГОСТ Р 52249-2004:

п. 3.6. Для минимизации риска для здоровья людей из-за перекрестных загрязнений при производстве некоторых лекарственных средств, таких как сенсibiliзирующие вещества (например, пенициллины) или биологические препараты (например, из живых микроорганизмов), следует предусмотреть специальные и изолированные технические средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.). В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, некоторых гормонов, цитотоксинов, сильнодействующих лекарственных средств и продукции немедицинского назначения. В исключительных случаях производство таких препаратов допускается в одних помещениях при разделении циклов производства по времени, с соблюдением специальных мер предосторожности и проведением необходимой аттестации (валидации).

Руководство СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008:

п. 3.6. Для производства некоторых лекарственных средств, таких как сенсibiliзирующие (например, пенициллины) или биологические препараты (например, живые микроорганизмы), должны быть отдельные, предназначенные только для этого технические средства для сведения к минимуму риска серьёзной опасности для здоровья потребителей в результате перекрестной контаминации. Изготовление некоторой другой продукции, такой как некоторые антибиотики, гормоны, цитотоксины, сильнодействующие лекарственные средства и продукции немедицинского назначения, не следует осуществлять при помощи тех же средств. Для такой продукции в исключительных случаях может быть принят принцип производства, основанный на проведении компаний, при помощи тех же самых технических средств, если предприняты особые предупредительные мероприятия и проведена необходимая валидация.

п. 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.

К наиболее опасным загрязняющим веществам относятся сенсibiliзирующие вещества, биологические препараты, содержащие живые микроорганизмы, некоторые гормоны, цитотоксины и другие сильнодействующие вещества. Особенно опасно загрязнение инъекционных препаратов, а также препаратов, предназначенных для приема в больших дозах и/или в течение продолжительного времени.

п. 5.19. Для предотвращения перекрестного загрязнения следует предусмотреть следующие технические и организационные меры:

а) производство в выделенных зонах (обязательное для пенициллинов, живых вакцин, бактериальных препаратов из живых микроорганизмов и некоторых других биологических препаратов) или разделение циклов производства во времени с соответствующей уборкой помещения и оборудования между циклами;



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 December 2009
EMA/INS/GMP/809387/2009
Patient Health Protection

Update on revision of Chapters 3 and 5 of the GMP Guide: "Dedicated facilities"

A Concept Paper was published in February 2005 highlighting a lack of clarity in the existing GMP guide (section 6 chapter 3, sections 18, 19 chapter 5) with respect to when a medicinal product should be manufactured in dedicated, self-contained facilities. The concept paper proposed that any guidance in this field should take into consideration the principles and concepts of Quality Risk Management described in the ICH Q9 document (see also Annex 20 of the GMP Guide). An update on progress was published in January 2008.

The drafting group has continued to look into the different aspects of this issue; it has been researching and evaluating all the scientific information related to this topic including input from toxicological/pharmacological experts.

The topic of dedicated facilities continues to be the subject of a significant amount of debate but the GMP/GDP Inspectors Working Group has agreed that the use of dedicated facilities should normally be required when beta-lactam antibiotics are produced. In addition dedicated facilities should be used when live pathogenic organisms are handled. Further guidance on the use of dedicated facilities for certain product categories may also be found in the GMP Annexes (e.g. veterinary products in Annex 4, biologicals in the new draft of Annex 2, which should be available for further public comment in the first quarter of 2010). In the meantime, for other products, manufacturers introducing a product into shared facilities should carry out an assessment of all relevant product and process characteristics to evaluate whether it is suitable for production in shared facilities. This assessment should include input from a toxicologist. Where the product has known sensitizing potential, or is highly potent or toxic, the Supervisory Authority should be consulted to discuss the manufacturer's risk management measures.

Приложение 2:

п. 6 Ввиду опасности перекрестного загрязнения медицинских биологических препаратов, особенно на стадиях работы с живыми организмами, могут потребоваться дополнительные меры предосторожности, например, использование специально предназначенного оборудования и помещений, организация производства по принципу отдельных циклов работы и использование закрытых систем. Уровень разделения, необходимый для предотвращения перекрестного загрязнения, определяется видом продукта и параметрами используемого оборудования.

п. 7 Для производства вакцины БЦЖ и работы с живыми микроорганизмами, используемыми в производстве препаратов туберкулина, как правило, необходимо применять только специальные помещения и оборудование.

*п. 8 При работе с *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani* до завершения процесса их инактивации необходимо использовать только специальные помещения и оборудование.*

Приложение 2

п. 10 Для других спорообразующих организмов может применяться организация производства по принципу отдельных циклов при условии, что при этом используются помещения и оборудование, специально предназначенные для этой группы продуктов, и одновременно производится продукция только одного вида.

п. 11. Для таких продуктов, как моноклональные антитела и продукты, производимые по рекомбинантной ДНК технологии, допускается их одновременное производство в одной зоне с использованием закрытых систем биоферментаторов.

п. 12. После стадии выращивания последующие технологические стадии могут проводиться для разных продуктов одновременно в одной производственной зоне при условии принятия адекватных мер по предотвращению перекрестного загрязнения. Для убитых вакцин и анатоксинов такое параллельное производство возможно только после инактивации культуры или после ее детоксикации.

Приложение 4:

п. 7. Использование пенициллинов в ветеринарии не представляет такого риска с точки зрения гиперсенсibilизации животных, как в случае их использования человеком. Зарегистрированные случаи гиперсенсibilизации у лошадей и собак были обусловлены другими токсичными веществами (например, ионофорными антибиотиками для лошадей). Такие препараты рекомендуется производить в специально предназначенных изолированных помещениях (3.6), но эта рекомендация может не распространяться на случаи, когда помещения предназначены только для производства лекарственных средств для животных. Однако необходимо принять все необходимые меры по предотвращению перекрестного загрязнения и обеспечению безопасности персонала в соответствии с требованиями настоящего стандарта. При использовании общих помещений производство продукции, содержащей пенициллины, должно быть организовано по принципам разделенных во времени циклов производства и должно сопровождаться аттестованными (валидированными) методиками деконтаминации и очистки.

Приложение 18 ГОСТ Р 52249-2004

Часть II Руководства СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008 и GMP ЕС

4.40. Для производства веществ с высокой сенсibiliзирующей активностью (пенициллины или цефалоспорины и пр.) следует использовать специально выделенные производственные зоны, в состав которых могут входить помещения, вентиляционное и/или технологическое оборудование.

4.41. Специальные производственные площади должны быть выделены для производства веществ с инфицирующими свойствами, высокой фармакологической активностью или токсичностью (например, некоторых стероидов, цитотоксических противоопухолевых средств), за исключением случаев, когда методы инактивации и/или очистки оборудования прошли аттестацию (валидацию) и выполняются в установленном порядке.

2. Обзор рисков возникающих при совмещенном производстве ЛС различных фармакологических групп

Пример

Исходные данные:

- двухэтажный производственный корпус. На первом этаже производство нестерильных твердых лекарственных форм (не антибиотики), на втором этаже участок производства порошков для инъекций во флаконах (Бензилпенициллина натриевая соль).
- для хранения АФИ обоих производств используется общий склад.
- отбор проб сырья Бензилпенициллина производится непосредственно на участке
- предприятие имеет одну химическую и одну микробиологическую лаборатории

Принятые мероприятия производителем:

- отдельные системы воздухоподготовки;
- установка HEPA фильтров на вытяжке со второго этажа и на заборе воздуха первого этажа. Забор воздуха и вытяжка разнесены на расстояние более 20 метров и расположены с учётом господствующих ветров;
- стирка одежды двух участков происходит в одной прачечной, но в разных стиральных машинах.

Пример (продолжение)

Возникающие риски:

- при оценке рисков не был учтён выброс воздуха из пылесоса, который установлен на участке пенициллинов;
- мониторинг фильтров HEPA проводится некорректно и недостаточно часто;
- мойка контейнеров и инвентаря для отбора проб проводится в одном помещении лаборатории;
- пробы на обоих участках отбирает один и тот же персонал лаборатории;
- при подготовке технологической одежды используется один сушильный барабан, хотя одновременно одежда двух участков не сушится;
- поскольку АФИ двух участков хранится на одном складе, то не исключена контаминация порошком пенициллина, который может находиться на поверхности упаковки, таких же поверхностей упаковки АФИ участка производства твёрдых форм и как следствие возможна контаминация самого сырья.

95% рассмотренных рисков означают, что работа сделана только на 95% и не может приниматься как удовлетворительно завершенная.

Можем ли мы совмещать
производство ЛС различных
фармакологических групп?

Можем!!!

**Всё кроме бета-лактамных
антибиотиков и живых
патогенных микроорганизмов.**