

Белорусский государственный университет

УТВЕРЖДЕНО

Проректор по учебной работе БГУ

А.Л. Толстик

**ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА
ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Учебная программа для специальности:
1-31 05 01 Химия (по направлениям)**

Направление специальности:
1-31 05 01-03 – Химия (фармацевтическая деятельность)

2013 г.

Составители:

Пархач Маргарита Евгеньевна, к.фармац.н., доцент по специальности «Фармация»

Рецензенты:

Н.С. Гурина, зав. кафедрой организации фармации УО «БГМУ», д.б.н., профессор;

Н.А. Апостол, доцент по специальности «Химия» кафедры аналитической химии Белгосуниверситета, к.пед.н.

Рекомендована к утверждению:

кафедрой радиационной химии и химико-фармацевтических технологий БГУ (протокол № 6 от 12.11.2012 г.);

Учебно-методической комиссией химического факультета БГУ.

Ответственный за редакцию: Пархач М.Е.

Ответственный за выпуск: Пархач М.Е.

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Актуальность учебного курса «Обеспечение качества при производстве лекарственных средств» определяется принятыми решениями Правительства и Министерства здравоохранения Республики Беларусь в отношении совершенствования системы лекарственного обеспечения, а именно перехода от контроля качества лекарственных средств (ЛС) к обеспечению их качества.

Обеспечение качества - это всеобъемлющее понятие, охватывающее все планируемые, осуществляемые и подтверждаемые виды деятельности в рамках системы качества, необходимые для создания гарантии того, что ЛС соответствует своему назначению (определение PIC/S - *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme*). По сути, обеспечение качества является комплексной задачей, решение которой требует реализации всех мер, направленных на достижение заданных требований к качеству продукта.

Согласно современным представлениям, необходимые потребительские свойства лекарственных средств (эффективность, безопасность, качество) создаются в ходе их разработки и испытаний с соблюдением Правил надлежащей лабораторной (GLP) и клинической (GCP) практик, фиксируются актом их регистрации. Важным компонентом обеспечения качества в процессе серийного производства ЛС является соблюдение Правил надлежащей производственной практики (GMP), а также государственное инспектирование. На каждом этапе создания, изготовления и распределения ЛС принимаются специфические для этого этапа меры по предупреждению ошибок и отклонений в работе, которые могут отрицательно повлиять на их качество. Таким образом, можно говорить об *этапах обеспечения качества*, охватывающих весь жизненный цикл ЛС, сутью которого является непрерывность.

Обеспечение качества является исключительно важным и исключительно мощным инструментом в конкурентной борьбе, отражающей эффективность всех сторон деятельности производителя ЛС. Как показывает опыт индустриальных стран, успехи в разработке и внедрении в практику новых эффективных ЛС и расширении их сбыта во многом связаны со строгим соблюдением требований, заложенных в кодексы GXP. И напротив, лекарственные средства, разработанные и произведенные без соблюдения международно-признанных правил, не могут быть зарегистрированы в странах, рынки которых наиболее перспективны для экспорта, а потому не могут экспортироваться в эти страны.

Данный специальный учебный курс разработан в развитие профильных учебных дисциплин «Технология лекарств», «Биотехнология лекарственных средств», «Общая химическая технология», являющихся основополагающими в процессе профессиональной подготовки специалистов фармацевтического профиля. Изучение норм и правил GMP, а также других факторов обеспечения качества ЛС, выходящих за рамки данных Правил, представляется особенно актуальным для студентов, специализирующихся в области разработки, создания и производства фармацевтической продукции. Это будет способствовать решению глобальной задачи - повышению качества лекарственных средств, изготавливаемых в Республике Беларусь.

При подготовке данного учебного курса учтены нормы, установленные Законом Республики Беларусь № 161-3 от 20 июля 2006 г. (в ред. Закона Республики Беларусь от 05.08.2008 N428-3) «О лекарственных средствах»; Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 1378 от 20.10.2003 (в ред. постановлений Совмина от 17.04.2004 N 442 от 08.07.2004 N 835, от 26.12.2007 N 1816) «Об утверждении Положений о лицензировании видов деятельности, выдачу лицензий на которые осуществляет Министерство здравоохранения»; Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 1269 от 2 сентября 2008 г. «Об утверждении Положения о государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств и фармацевтических субстанций»; Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 182 от 31.10.2008 «Об утверждении Положения о комиссии по лекарственным средствам»; Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь N 20 от 01.03.2010 «Об утверждении Инструкции о порядке проверки каче-

ства зарегистрированных в Республике Беларусь лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь; Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 20 от 01.03.2010 г. «Об утверждении Инструкции о порядке проверки качества зарегистрированных в Республике Беларусь лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь», Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 88 от 12 октября 2006 г. «Об утверждении технического кодекса установившейся практики», другими нормативно-правовыми актами и документами. Приняты во внимание рекомендации Директивы 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС от 06.11.2001 г. «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека», а также ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».

Программа включает 4 раздела.

Во введении рассматриваются вопросы, характеризующие методологию, терминологию управления качеством, исторические и философские аспекты понятий «качество» и «система менеджмента качества», а также специфика и особенности лекарственных средств как продуктов потребления.

Второй раздел посвящен рассмотрению основных элементов Системы удостоверения качества ЛС, созданной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для международной торговли. Составляющие элементы данной Системы являются равнозначными в процедуре удостоверения качества в международной практике обращения лекарств, отсутствие или неразвитость какого-либо элемента этой системы негативно сказывается на экспортном потенциале государства. Важный элемент этой системы – соответствие *производства* фармацевтической продукции требованиям стандартов GMP, которые, по своей сути, являются в настоящее время единственным гарантом *обеспечения* качества ЛС.

Третий раздел программы предусматривает изучение основных принципов обеспечения качества при производстве продукции на фармацевтическом предприятии. Рассматриваются особенности материально-технической базы и технологических процессов фармацевтических производственных предприятий, позволяющие существенно снизить риск производства некачественных ЛС. Уделяется внимание и вопросам технико-экономической оптимизации вновь создаваемого или реконструируемого фармацевтического производства.

В четвертом разделе рассматриваются организационно-методические основы обеспечения качества: организационная структура и подразделения Системы обеспечения качества фармацевтического предприятия, принципы управления качеством, организация документирования процессов и документооборота, принципы обучения персонала, самоинспекции и т.д. Представленные вопросы организации промышленного производства ЛС рассматриваются в соответствии с международно-признанными правилами.

В результате освоения дисциплины студент должен знать:

- основы государственной политики в области лекарственного обеспечения населения страны;
- Национальные правила, стандарты, предназначенные для обеспечения качества ЛС на всех этапах их разработки, производства и обращения;
- историю и особенности этапов развития систем управления качеством;
- основные элементы системы обеспечения качества ЛС как на национальном уровне, так и на уровне производственного предприятия
- основные элементы системы обеспечения качества ЛС для международной торговли
- основные нормативные документы, регламентирующие разработку, производство и контроль качества ЛС, правила GMP, GLP, GCP, GPP;

В результате освоения дисциплины студент должен уметь:

- грамотно использовать методическую и нормативную документацию по обеспечению и контролю качества ЛС;

- осуществлять контроль соблюдения обязательных требований нормативных документов;
- правильно оценивать соответствие фармацевтического производства правилам GMP;
- правильно оценивать эффективность мероприятий и средств, используемых для создания чистых рабочих зон на фармацевтических предприятиях;

В результате освоения дисциплины студент приобретает навыки работы с нормативными и информационными документами разного уровня в области обеспечения и контроля качества ЛС

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

1. Введение

Философия качества. Дефиниции терминов «качество» и «обеспечение качества». Особенности лекарственных средств (ЛС) как продуктов потребления. Главные требования, предъявляемые к ЛС белорусским и международным законодательством. Безопасность и эффективность как показатели качества ЛС. Определение термина «качество» применительно к ЛС. Вариабельность серийного производственного процесса. Понятия верхнего и нижнего пределов качества, поля допуска. Тейлоризм. Пять групп фармацевтических факторов, влияющих на качество ЛС. Технология производства как фактор, определяющий биодоступность, эффективность и безопасность ЛС.

Методология и терминология управления качеством. Обеспечение качества – составная часть системы менеджмента качества. Основные структурные элементы Системы менеджмента качества (СМК). Основные понятия и определения: система управления качеством, всеобщее управление качеством, и др. Цель, задачи и принципы СМК. История развития СМК: система Тейлора, статистическое управление качеством, концепция тотального контроля качества (TQC), концепция тотального менеджмента качества (TQM), стандарты ISO серии 9000.

2. Международная система удостоверения качества лекарственных средств (ВОЗ). Основные элементы

Государственная регистрация ЛС (Marketing Authorization). Допуск ЛС на рынок. Порядок государственной регистрации ЛС. Регистрационное досье: разделы, объем и состав документов, требования к оформлению. Оценка безопасности и эффективности ЛС уполномоченными государственными органами. Стандарты GLP (Good Laboratory Practice) и GCP (Good Clinical Practice): назначение, область применения, основные принципы, структура и содержание. Национальные стандарты «Надлежащая лабораторная практика» и «Надлежащая клиническая практика» Республики Беларусь. Этические принципы медицинских исследований на людях. Хельсинкская декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) 2004 г. Регистрация оригинальных и генерических ЛС. Доказательство биоэквивалентности генерических ЛС оригинальным препаратам (брендам). Причины возникновения неэквивалентности ЛС. Методы определения биодоступности ЛС. Биофармация как область фармацевтических знаний о влиянии фармацевтических факторов на терапевтическую эффективность ЛС. Оценка объективности и воспроизводимости методик контроля качества регистрируемого ЛС.

Соответствие производства ЛС стандартам GMP. Сущность концепции стандартов GMP (*Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*). История становления, профилактическая направленность, компоненты GMP. Международные, региональные и национальные стандарты GMP, диалектика и субординация. Национальный стандарт «Надлежащая производственная практика (GMP)» Республики Беларусь. Связь между правилами GMP и другими элементами системы обеспечения качества фармацевтической продукции. Методологическое единство правил GMP с правилами GLP и GCP. Правила GMP и регистрация ЛС.

Лицензионные требования и условия при осуществлении производства ЛС. Законодательство Республики Беларусь о лицензировании производства ЛС.

Испытания ЛС непосредственно на рынке. Проверка качества ЛС до поступления в реализацию, а также находящихся в обращении на территории государства. Порядок отбора образцов и проведения проверки качества ЛС, зарегистрированных в Республике Беларусь. Испытательные лаборатории государственных организаций здравоохранения, аккредитованные для испытаний ЛС.

3. Основные принципы обеспечения качества при производстве ЛС

Фармацевтический инжиниринг. Современные архитектурно-строительные и планировочные решения для фармацевтических производств. Преимущества модульных конструкций. Здание фармацевтического предприятия: месторасположение. Структура. Потoki и их разделение. Материалы конструкций и арматуры. Дизайн производственных и складских помещений. Логистика складской зоны фармпредприятия. Учет требований к окружающим условиям. Учет требований к техническому обслуживанию.

Технология чистых помещений. Проблемы контаминации. Перекрестная контаминация: причины, источники, меры предупреждения. Контаминация механическими частицами. Микробная контаминация. Учет размеров частиц при определении способов их удаления. Создание свободной от частиц контролируемой зоны. Краткая история технологии чистых помещений и типы чистых помещений. Классы чистоты производственных помещений и рабочих мест: определение класса чистоты воздушной среды, приборы, методы. Подготовка воздуха рабочих зон по GMP. HEPA фильтры. Общие принципы определения эффективности HEPA фильтров. Системы фильтрации воздуха. Расчет и обеспечение требуемого времени деконтаминации. Квалификация чистого помещения.

Очистка и санитарная обработка объектов производства. Механизмы удержания частиц на поверхностях и методы санитарно-гигиенической подготовки объектов производственной среды к работе. Особенности процедур очистки поверхностей рабочей зоны и санитарная обработка чистых помещений. Использование дезинфектантов, антисептиков, моющих средств и материалов для очистки и дезинфекции на фармацевтических производствах: требования, номенклатура, порядок хранения и применения. Контроль очистки. Ультрафиолетовое облучение помещений. Общие сведения. Технические средства. Факторы, влияющие на эффективность облучения. Принципы воздействия ультрафиолетового излучения на микроорганизмы.

Требования GMP к технологическому оборудованию. Особенности современного оборудования для фармацевтической промышленности с позиций GMP. Основные принципы создания оборудования. Проверка функционирования оборудования. Квалификация и валидация оборудования.

Требования к персоналу. Подготовка для работы в чистых рабочих зонах. Средства индивидуальной защиты и технологическая одежда, порядок подготовки и эксплуатации. Поведенческие особенности в чистых рабочих зонах. Основные правила личной гигиены. Обязанности персонала. Порядок допуска персонала к работе в чистых зонах.

Исходное сырье. Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества. Определения. Назначения. Классификация. Стандарты качества. Требования ГФ РБ, ФСП, СТБ, ГОСТов, ТУ. Сравнительная характеристика требований GMP для фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, декларируемых стандартами: по отбору проб, контролю качества, хранению, оформлению документации.

Входной контроль сырья и материалов на фармацевтических предприятиях. Порядок, организация, требования GMP. Контрольно-аналитические и микробиологические лаборатории отделов контроля качества фармацевтических производств. Требования и порядок аккредитации.

Требования к микробной чистоте сырья, материалов, готовых ЛС. Методы микробиологического контроля объектов фармацевтического производства и готовой продукции.

Подготовка воды по GMP. Концепция установок для получения воды очищенной, воды высокоочищенной и воды для инъекций. Современные технологии получения и хранения воды очищенной и воды для инъекций. Система распределения воды для фармацевтических целей. Контроль качества воды.

Упаковочные и вспомогательные материалы. Основные требования ГФ РБ к упаковочным материалам. Особенности первичной упаковки для различных групп лекарственных средств. Нормативная документация на тару и упаковочные материалы. Правила выбора упаковки. Требования к помещениям для хранения упаковочных материалов. Входной контроль. Вторичная (групповая) упаковка. Основные требования. Новые виды упаковочных материалов и тары, современная полимерная тара для различных видов лекарственных средств.

Работа с жалобами и отзыв продукции. Контроль при рекламациях. Процедуры изъятия из обращения и утилизации недоброкачественных ЛС.

4. Организационно-методические основы обеспечения качества при производстве лекарственных средств

Организация системы обеспечения качества на фармацевтическом предприятии. Назначение и функции системы обеспечения качества. Основные структурные подразделения и элементы системы обеспечения качества на фармацевтическом предприятии: отдел обеспечения качества (ООК), отдел контроля качества (ОКК), Уполномоченное лицо, менеджер по обучению персонала и др., их функции и место в органограмме предприятия, взаимодействие и субординация в рамках системы обеспечения качества. Основные обязанности штатных сотрудников ООК. Требования к руководству предприятия при создании системы обеспечения качества и формировании соответствующих структур. Матрица работ по обеспечению качества.

Основные документы системы обеспечения качества. Информационно-аналитические документы: «Информация о предприятии» (*Site Master File, SMF*), «Руководство по качеству» (*Quality Manual, QM*). Рабочие документы: стандарты предприятия, стандартные операционные процедуры (СОП), рабочие инструкции, спецификации. Назначение, содержание, структура информационно-аналитических и рабочих документов. Регистрационная документация: аналитические листы, журналы, формы протоколов, актов, отчетов, списков и т.д. Порядок заполнения и хранения регистрационных документов при контролируемых условиях. Порядок разработки документов предприятия.

Обучение персонала. Виды обучения: первичное, периодическое, экстренное, специальное. Корпоративная модель обучения персонала: преимущества и перспективы. Планы, программы и организация обучения.

Контроль изменений (*Change control*). Виды изменений различных объектов в системе обеспечения качества при производстве ЛС. Оценка влияния изменений на валидированный статус объекта (системы, процесса, продукции и т.д.). Требования к методам контроля изменений. Ответственность за контроль изменений, их анализ и документирование.

Процедура внесения плановых изменений. Процедура выявления и прослеживания ошибочных изменений (ошибок, дефектов, отклонений, несоответствий). Алгоритмы действий при выявлении и расследовании причин ошибочных изменений. Способы минимизации ошибочных изменений.

Действия, направленные на оценку риска изменений: верификация, квалификация, аттестация (валидация). Понятие, цели, принципы. Валидация элементов производства. Валидация аналитических методик, оборудования испытательных лабораторий предприятия.

Выявление критических точек в процессе производства ЛС: использование принципов системы ХАССП (*Hazard Analysis Critical Control Points*). Совместимость системы ХАССП с современными стандартами GMP.

Аудит поставщиков. Дефиниция термина «аудит поставщиков». Цель проведения, объем и формат аудита поставщика. Документальное оформление. Поставщики-дублиеры. Деятельность Комитета по активным фармацевтическим ингредиентам ЕС (*APIC*) и Института соответствия активных фармацевтических ингредиентов (*API Compliance Institute*). Программа независимого аудита европейских производителей фармацевтических субстанций.

Самоинспекция. Дефиниция термина. Цель, задачи, организация проведения, документирование самоинспекции. Анализ результатов самоинспекции. Составление плана корректирующих действий и контроль их выполнения.

Примерный тематический план

№ п/п	Наименование разделов, тем	Количество часов				
		Аудиторные				Самост. работа
		Лекции	Практич., семинар.	Лаб. занят.	КСР	
1	Философия качества. Методология и терминология управления качеством.	2	2		0,5	4
2	Международная система удостоверения качества ЛС (ВОЗ). Основные элементы	4	2		0,5	6
3	Основные принципы обеспечения качества при производстве ЛС.	10	8		2	10
4	Организация системы обеспечения качества на фармацевтическом предприятии. Требования к управлению качеством.	6	4		1	6
	Итого:	22	16		4	26

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Закон Республики Беларусь № 161-З от 20 июля 2006 г. (в ред. Закона Республики Беларусь от 05.08.2008 N428-З) «О лекарственных средствах»;
2. СТБ 1435-2004, СТБ 1436-2004 и др.
3. ТКП 030-2013 Надлежащая производственная практика. Производство лекарственных средств. Минздрав Республики Беларусь.
4. Пятигорская Н.В., Багирова В.Л., Береговых В.В. «Лицензирование производства лекарственных средств», Москва, 2004г. 119 стр.
5. Береговых В.В., Иващенко Н.В., Рудакова И.П., Пятигорская Н.В., Мешковкий А.П., Ляпунов Н.А. «Управление качеством в фармацевтической промышленности» под редакцией член-корр., проф. Береговых В.В., М., 2004 г., 400 стр.
6. Аладышева Ж.И., Береговых В.В., Мешковский А.П., Левин Л.М. «Основные принципы проведения валидации на фармацевтическом производстве». Под редакцией член-корр. РАМН, профессора В.В. Береговых, М., 2005г., 400 стр.
7. Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 1378 от 20.10.2003 (в ред. постановлений Совмина от 17.04.2004 N 442 от 08.07.2004 N 835, от 26.12.2007 N 1816) «Об утверждении Положений о лицензировании видов деятельности, выдачу лицензий на которые осуществляет Министерство здравоохранения»;
8. Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 1269 от 2 сентября 2008 г. «Об утверждении Положения о государственной регистрации (перерегистрации) лекарственных средств и фармацевтических субстанций»;
9. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 182 от 31.10.2008 «Об утверждении Положения о комиссии по лекарственным средствам»;
10. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь N 20 от 01.03.2010 «Об утверждении Инструкции о порядке проверки качества зарегистрированных в Республике Беларусь лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь»;
11. Директива 2001/83/ЕС Европейского Парламента и Совета ЕС от 06.11.2001 г. «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека»;
12. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. – WMA, 2004.

Дополнительная

13. Методические указания МУ 37605353-3-98 Надлежащая производственная практика. Правила производства и контроля качества лекарственных средств/ концерн Белбиофарм, Минск, 1998
14. ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
15. Прищеп Т. П., Чучалин В. С., Михалёва Л. К. Современная система обеспечения качества лекарственных средств (GDP, GCP, GMP, GPP): Учебно-методическое пособие. – Томск: Изд-во НТЛ, 2002. – 71 с
16. Столыпин В.Ф., Гурарий Л.Л. Учебно-методическое пособие «Исходные материалы для производства лекарственных средств» под редакцией член-корр., проф. Береговых В.В., М., 2003г., 571 стр.
17. Береговых В.В., Мешковский А.П. «Нормирование фармацевтического производства», М., 2001г., 527 стр.
18. Астахова А.В., Лепяхин В.К. «Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств», руководство по фармаконадзору, Москва, 2004г. 200 стр.