

ЛЕКЦИЯ 1

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ФИТОПРЕПАРАТОВ



Фармацевтическая технология является стержневой дисциплиной среди профильных фармацевтических дисциплин, которая изучает процессы и аппараты фармацевтической технологии, теоретические основы и методы производства лекарственных средств, а также перспективы создания и производства новых лекарственных форм

Промышленная фармацевтическая технология определяет содержание практической деятельности инженера-технолога

Лекарственная форма - это действующее вещество, совокупность нескольких действующих веществ или совокупность действующих и вспомогательных веществ, в состоянии, удобном для применения

Фармацевтическая промышленность производит твердые, мягкие, жидкие, газообразные лекарственные формы, в частности, аэрозоли, гранулы, инъекционные лекарственные формы, капли, капсулы, пластыри, пленки, мази, настойки, порошки, растворы, сборы, сиропы, суппозитории, суспензии, соки, таблетки, экстракты, эмульсии и др.

GMP - это единая система требований к организации производства и контролю качества лекарственных средств от начала переработки сырья до получения готового продукта, включая общие требования к организации и ведению технологического процесса



Производство лекарственных средств переносится в заводские условия при следующих факторах:

1. Массовом потреблении лекарственных препаратов, при котором возможно широкое внедрение комплексной механизации и автоматизации, обеспечивающих наиболее высокое качество лекарственных средств
2. Достаточной во времени устойчивости приготовленного лекарственного средства. Сохранность необходима, так как путь ЛС от предприятия-изготовителя к больному весьма длителен и включает два промежуточных звена: склад и аптеку, определенное время уходит на транспортировку лекарств. Лекарственное средство должно хорошо сохраняться в больничных и домашних условиях
3. Возможности его надежной стандартизации

Задачи фармацевтической технологии:

1. Развитие биофармацевтических исследований как теоретической базы фармацевтической технологии
2. Совершенствование существующих способов изготовления ЛС.
3. Разработка новых методов и способов производства ЛС
4. Изыскание и использование новых вспомогательных веществ
5. Создание новых лекарственных форм пролонгированного и направленного действия

Следует различать две категории предприятий, выпускающих готовые лекарственные средства:

- химико-фармацевтические заводы и
- галеново-фармацевтические фабрики

Они отличаются как по мощности производства, номенклатуре производства так и по степени механизации

Однако и те и другие построены по цеховому принципу

На фармацевтических заводах, если они не узко специализированы, как правило, имеется 4 цеха:

- 1) галеновый,
- 2) таблеточный,
- 3) ампульный
- 4) фасовочный

На галеново-фармацевтических фабриках имеются следующие цеха:

- 1) тинктурно-экстракционный,
- 2) Мазевой
- 3) Таблеточный
- 4) Фасовочный

Ампульные цеха есть только на крупных фабриках.

В галеновом или тинктурно-экстракционном цехе сосредоточено производство галеновых и новогаленовых препаратов, например: настоек, экстрактов, препаратов биогенных стимуляторов и т.д.

В этом цехе имеется следующая аппаратура:

- мацерационные баки,
- перколяторы и батареи перколяторов,
- выпарные чаши,
- установки для
 - отгонки спирта,
 - фильтрования,
 - центрифугирования, вакуумной сушки веществ и т.д.

Таблеточный цех оборудован аппаратами для

- ☐ просеивания и смешения порошков,
- ☐ получения и сушки гранулята
- ☐ машинами для прессования таблеток

В ампульном цехе производятся стерильные лекарственные формы в герметически запаянных стеклянных сосудах.

Ампульный цех разделяется на ряд помещений, в которых

- изготавливаются ампулы,
- готовятся растворы,
- заполняются ампулы раствором,
- автоматически запаиваются,
- стерилизуются,
- бракеруются
- этикетируются

В ампульном цехе размещаются

- полуавтоматы для производства ампул,
- котлы для растворения веществ и приготовления растворов,
- фильтрационные установки
- аппараты вакуумного и шприцевого наполнения ампул
- машины для запайки ампул
- автоклавы и т.д.

В мазовом цехе производится изготовление мазей

Аппаратура :

- котлы для сплавления мазовых основ
- установки для гомогенизации и диспергирования мазей

В фасовочном цехе осуществляется фасовка всей продукции, вырабатываемой предприятием, например, таблеток, ампул, мазей и т.д

Кроме основных цехов предприятия есть еще так называемые подсобные цеха и отделения

К ним относятся:

- котельная,
- ремонтная мастерская,
- картонажный цех,
- заводской транспорт,
- складское хозяйство и т.д., которые обеспечивают нормальную работу основных цехов

На каждом фармацевтическом заводе имеется отдел технического контроля (ОТК) или отдел контроля качества (ОКК) и экспериментальная лаборатория

Основной задачей отдела технического контроля является контроль соблюдения регламента производства, проверка качества готовой продукции и санкционирование ее выпуска

Экспериментальная лаборатория проводит исследования и работы, направленные на совершенствование процесса производства, удешевление продукции и повышение его качества

Общие технологические понятия

Технологический процесс - это совокупность отдельных операций (действий), необходимых для достижения конечной цели – получения лекарственного средства

Например, процесс получения таблеток состоит из следующих стадий:

- подготовки,
- гранулирования,
- таблетирования,
- упаковки
- и маркировки

В зависимости от закономерностей, характеризующих природу и течение того или иного процесса, индивидуальные процессы фармацевтической технологии могут быть разделены на шесть групп:

1. Механические процессы (имеют место при переработке твердых материалов. Подчиняются законам физики и механики твердого тела. К ним относятся перемещение материалов, измельчение, классификация, смешивание, дозирование, прессование и др.)
2. Гидромеханические процессы (имеют место при переработке жидкостей, газов, суспензий, эмульсий и подчиняются законам механики жидких тел или гидродинамики - перемешивание жидкостей, разделение жидких и твердых фаз, очистка воздуха и газов от пыли и микроорганизмов и др.)

3. Тепловые процессы. Связаны с явлением теплообмена, т.е. перехода тепла от одного тела к другому. К тепловым процессам относятся нагревание, охлаждение, процессы, протекающие с изменением агрегатного состояния - испарение, конденсация, плавление и др.

4. Массообменные процессы. Характеризуются переносом одного или нескольких компонентов смеси из одной фазы в другую через поверхность раздела фаз путем диффузии. Поэтому эти процессы также называют диффузионными. Они включают в себя растворение, экстракцию, ректификацию, сушку, перегонку, адсорбцию, абсорбцию и др.

5. Химические процессы. В их основе лежит превращение веществ и изменение химических свойств, вследствие изменения строения или образования новых соединений.

6. Биотехнологические процессы связаны с использованием биологических процессов и биологических систем (микроорганизмов или клеточных структур растений и животных) для производства лекарственных, профилактических и диагностических средств

В фармацевтическом производстве технологические процессы могут содержать в себе несколько индивидуальных процессов.

Такие технологические процессы называют **сложными** (например, гранулирование в производстве таблеток включает в себя механические, гидромеханические, тепловые и массообменные процессы (смешивание ингредиентов, приготовление растворов связывающих веществ, гранулирование, сушка (гранул)).

С другой стороны, в фармацевтической технологии есть процессы, которые представляют совокупность **индивидуальных** процессов.

Например, стерилизация как технологический процесс уничтожения или удаления из объекта микроорганизмов на любой стадии развития и формы существования является совокупностью тепловых, гидромеханических физических и химических процессов (термическая стерилизация, мембранная фильтрация, радиационная и химическая стерилизация)

Различают также технологические процессы периодические, непрерывные и смешанные

Периодический процесс осуществляется в аппаратах периодического действия. Он характеризуется тем, что в аппарат загружают исходное сырье и через определенный промежуток времени в результате выполненной работы получают готовый продукт.

Работу временно прекращают, выгружают готовый продукт и затем снова загружают аппарат.

Производственный цикл повторяется снова.

Непрерывный процесс характерен тем, что в аппарат с одной стороны непрерывно загружают сырье, а с другой все время выгружают готовую продукцию. Весь процесс протекает непрерывно

Примером непрерывного процесса может служить процесс сушки экстрактов в вакуум-вальцовых сушилках

Комбинированный процесс представляет собой такой прерывный процесс, который при определенных условиях переходит в непрерывный

Например, в настоящее время при изготовлении таблеток процессы смешивания порошков и высушивания одной порции гранулята протекает с перерывами, а прессование таблеток происходит непрерывно

Таким образом, процесс изготовления таблеток относится к комбинированному процессу

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О ПРАВИЛАХ GMP

На современном этапе развития производства лекарственных средств возникает необходимость управления качеством продукции с помощью широкой системы технологических, организационных, кадровых и других мероприятий

С учетом этого введены официальные требования к организации контроля производства лекарственных средств, направленные на предупреждение возможных ошибок и отклонений, которые могут привести к производству некачественной продукции

Такие требования получили название "Good Manufacturing Practices (GMP)" - "Надлежащие (хорошие) правила производства«

В России 1 января 2010 года введен в действие Национальный стандарт Российской Федерации «Правила производства и контроля качества лекарственных средств Good Manufacturing Practice for medicinal products (GMP)» ГОСТ Р 52249-2009

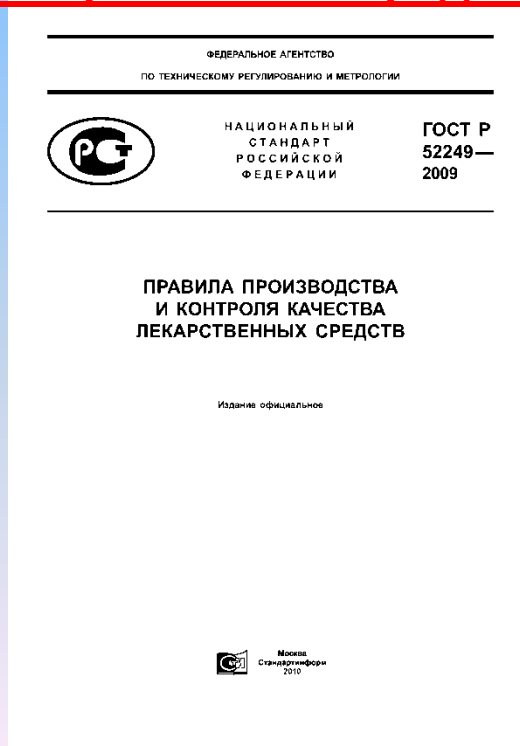
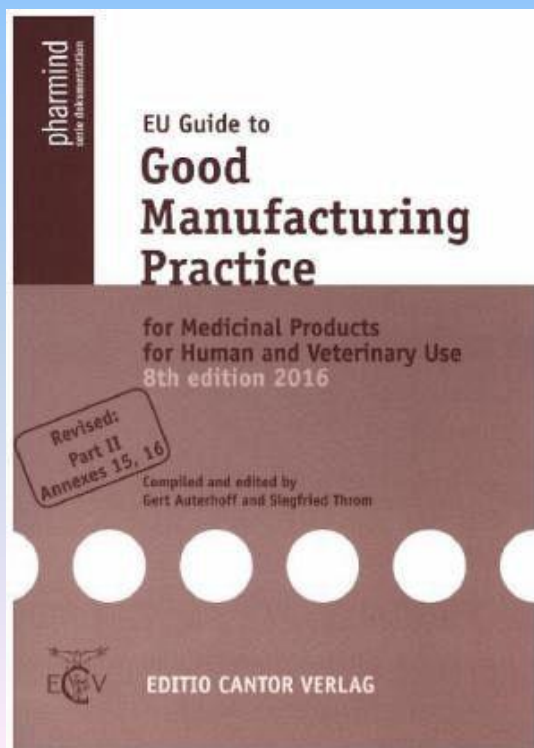
Настоящий стандарт является идентичным переводом правил GMP Европейского Союза (GMP EC) *"Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use"* по состоянию на 31 января 2009 г

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. N **184-ФЗ "О техническом регулировании"**, а правила применения национальных стандартов Российской Федерации - **ГОСТ Р 1.0-2004 "Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения"**

Впервые правила GMP ЕС были приняты в России в 2004 г. в качестве ГОСТ Р 52249-2004 "Правила производства и контроля качества лекарственных средств", который соответствовал правилам GMP ЕС 2003 г.

За истекшее время в правила GMP ЕС внесены существенные изменения и дополнения, одним из которых является приложение 1.

«Производство стерильных лекарственных средств»



Приказ Минпромторга России от 14.06.2013

N 916

(ред. от 18.12.2015)

**"Об утверждении Правил надлежащей
производственной практики"**

**(Зарегистрировано в Минюсте России
10.09.2013 N 29938)**

I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Правила надлежащей производственной практики (далее - Правила) устанавливают требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарного применения.

(в ред. Приказа Минпромторга России от 18.12.2015 N 4148)

2. Правила распространяются на все виды лекарственных средств и устанавливают общие требования к организации их производства и контроля качества, а также специальные требования к организации производства отдельных видов лекарственных средств.

3. Настоящие Правила не распространяются на вопросы охраны труда персонала, занятого в производстве, на обеспечение промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности, санитарно-гигиенической безопасности и иной безопасности при производстве лекарственных средств, а также не затрагивают вопросы охраны окружающей среды.

II. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

III. ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА (ГЛАВА 1)

ПЕРСОНАЛ (ГЛАВА 2)

ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ (ГЛАВА 3) ДОКУМЕНТАЦИЯ (ГЛАВА 4)

ПРОИЗВОДСТВО (ГЛАВА 5) КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА (ГЛАВА 6)

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ, ПЕРЕДАВАЕМАЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ДРУГОЙ ОРГАНИЗАЦИИ (АУТСОРСИНГ) (ГЛАВА 7)

ПРЕТЕНЗИИ И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ (ГЛАВА 8) САМОИНСПЕКЦИЯ (ГЛАВА 9)

Производственные зоны подразделяются на четыре типа:

А - локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции

В - зона, непосредственно окружающая зону А, предназначена для асептического приготовления и заполнения флаконов, ампул при изготовлении стерильной продукции

С и D - чистые зоны для выполнения менее ответственных стадий производства



Классификация чистых помещений и чистых зон

Чистые помещения и чистые зоны классифицируют в соответствии с
ГОСТ ИСО 14644-1

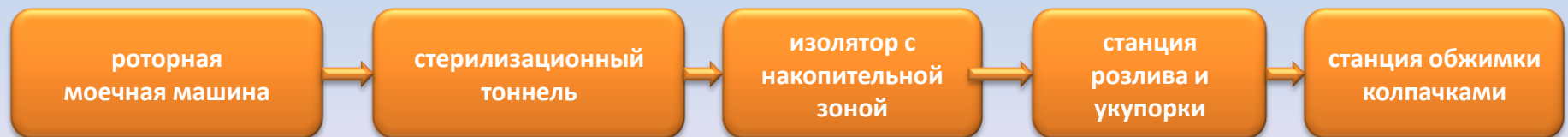
по **максимально допустимой концентрации аэрозольных частиц**

Зона	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц, равном или большем			
	в оснащённом состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Не регламентируется	Не регламентируется

Изолирующая технология

Применение изолирующей технологии сводит к минимуму влияние человека на технологические зоны

В асептическом производстве это позволяет значительно снизить риск микробного загрязнения продукции из окружающей среды



Персонал

- В чистых зонах допускается нахождение только минимального необходимого количества персонала. Это особенно важно для асептического производства
- Весь персонал (в т.ч. персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен проходить систематическое обучение по вопросам производства стерильных продуктов, включая гигиену и основы микробиологии
- Не допускается вход в зоны стерильного производства персонала, работающего с материалами из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе
- Необходимо выполнять требования к личной гигиене и чистоте
- Следует организовать контроль состояния здоровья персонала
- В чистых зонах персоналу запрещается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также применять косметику
- Переодевание и мытье следует выполнять в соответствии с инструкциями, чтобы свести к минимуму риск загрязнения одежды, предназначенной для чистых зон, и внесения загрязнения в чистые зоны

Зоны А и В

- головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии)
- края головного убора должны быть убраны под воротник костюма
- следует носить:
 - маску, чтобы предотвратить распространение капель
 - стерильные, неопудренные резиновые или полимерные перчатки
 - стерильные (или дезинфицированные) бахилы
- нижняя часть штанин должна быть заправлена внутрь бахил
- рукава одежды должны быть заправлены в перчатки



Защитная одежда не должна выделять волокон или частиц и должна удерживать частицы, отделяющиеся от тела

Зона С

- головной убор должен закрывать волосы
- борода и усы (при их наличии) также должны быть закрыты
- следует носить костюм (комбинезон или куртка - брюки), плотно облегающий запястья, с воротником-стойкой
- следует носить соответствующую обувь или бахилы

Одежда и обувь не должны выделять волокон или частиц

Зона D

- головной убор должен закрывать волосы
- борода (при ее наличии) также должна быть закрыта специальной маской
- следует носить защитный костюм общего назначения, соответствующую обувь или бахилы, надеваемые поверх обуви

Должны быть приняты меры для предотвращения проникания любого загрязнения в чистую зону извне

Помещения

- для того, чтобы свести к минимуму отделение частиц или микроорганизмов или их накопление, обеспечить возможность многократной обработки моющими и дезинфицирующими средствами, все открытые поверхности в чистых зонах должны быть гладкими, непроницаемыми, без трещин и изломов
- чтобы уменьшить накопление пыли и облегчить очистку, в помещении не должно быть труднодоступных для очистки мест
- количество выступающих частей оборудования, полок и стеллажей должно быть минимальным
- конструкция дверей должна предусматривать отсутствие труднодоступных для очистки мест (применение раздвижных дверей нежелательно)
- подвесные потолки должны быть герметичными с целью предотвращения попадания загрязнения из пространства над ними
- монтаж трубопроводов, воздуховодов и другого оборудования следует выполнять так, чтобы не было труднодоступных для очистки зон и поверхностей, а также негерметичных мест

Оборудование

- ленты конвейеров не должны пересекать разделительный барьер между зонами А или В и производственной зоной с меньшей чистотой воздуха, если только сама лента не подвергается непрерывной стерилизации (например, в туннеле стерилизации) зоны обслуживания оборудования должны предусматривать возможность технического обслуживания и ремонта снаружи чистой зоны
- получение воды требуемого качества должно предусматриваться проектом соответствующих систем подготовки и распределения воды
- приготовление, хранение и распределение воды для инъекций следует выполнять так, чтобы исключить рост микроорганизмов, например, за счет постоянной циркуляции воды при температуре выше 70°C
- все критическое оборудование (стерилизаторы, системы подготовки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы приготовления, хранения и распределения воды и пр.) подлежат аттестации (испытаниям) и плановому техническому обслуживанию

Очистка и дезинфекция

- при проведении дезинфекции не следует ограничиваться применением только одного дезинфицирующего средства
- для обнаружения устойчивых штаммов микроорганизмов в помещении следует проводить регулярный контроль
- следует контролировать микробное загрязнение моющих и дезинфицирующих средств
- в зонах А и В следует применять только стерильные моющие и дезинфицирующие средства
- с целью уменьшения микробного загрязнения недоступных для очистки мест может использоваться газовая дезинфекция (фумигация)



Технологический процесс

- в чистых зонах, особенно в ходе процесса асептического производства, любая деятельность должна быть сведена к минимуму
- передвижения персонала должны соответствовать установленным правилам и контролироваться с целью избежания выделения частиц и микроорганизмов вследствие повышенной активности персонала
- учитывая специфику применяемой технологической одежды, следует обеспечить персоналу комфортные условия по температуре и влажности
- микробное загрязнение сырья и исходных материалов должно быть минимальным
- использование в чистых зонах тары (упаковок) и материалов, способных выделять волокна, должно быть минимальным

