

Опыт независимой экспертизы фармацевтических производств. Тенденции последних лет.

Игорь Всеволодович Фальковский

к.ф.-м.н

Начальник Отдела инжиниринга и проектирования
ФБУ "ГИЛС и НП" Минпромторга России

01.07.2022



Государственный институт
лекарственных средств
и надлежащих практик



МИНПРОМТОРГ
РОССИИ



ПРОЕКТИРОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ И ЛАБОРАТОРИЙ

2019 – июль 2022



Саморегулируемая организация
Ассоциация проектировщиков
«Содействия организациям проектной отрасли»
ИНН 7701063065 ОГРН 110799034287 СРО-П-166-30962011

Проектирование современных фармацевтических производств в соответствии с требованиями правил GxP и сопровождение проектов.

- ✓ **КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ**
- ✓ **ПРОЕКТНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ**

С осени 2021 г. ФБУ «ГИЛСиНП» - член СРО Ассоциация проектировщиков «Содействия организациям проектной отрасли»



Орган инспекции ФБУ «ГИЛСиНП» Аккредитован в системе Росаккредитации

ОБЛАСТЬ АККРЕДИТАЦИИ

Производственная площадка производителя ЛС на этапах строительства, оснащения, эксплуатации

Проектная, техническая и технологическая документация, включая квалификационную.

ОКАЗЫВАЕМЫЕ УСЛУГИ

ИНСПЕКТИРОВАНИЕ ПО ДОГОВОРУ С ЗАКАЗЧИКОМ (ТЕХНИЧЕСКИЙ АУДИТ)

КВАЛИФИКАЦИИ ПРОЕКТА (DQ)



Разработано проектов	16
Биотехнологических производств и лабораторий	7
Производств с совмещением препаратов	6
Фармацевтических субстанций	1
Радиофармпрепаратов	1
Фармацевтических логистических комплексов	1



Проведено технических аудитов и DQ	44
---	-----------



Проведено консультаций по вопросам организации производства ЛС, в том числе препаратов крови и радиофармпрепаратов, анализа рисков, квалификации и валидации.	21
--	-----------

Основные причины несоответствий

- ненадлежащее управление персоналом
- потеря контроля параметров рабочей среды
- несоответствия на этапе проектирования

непосредственные
источники проблемы



первопричина

*Richard L. Friedman, FDA
PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology
Vol. 59, No. 2, March–April 2005*



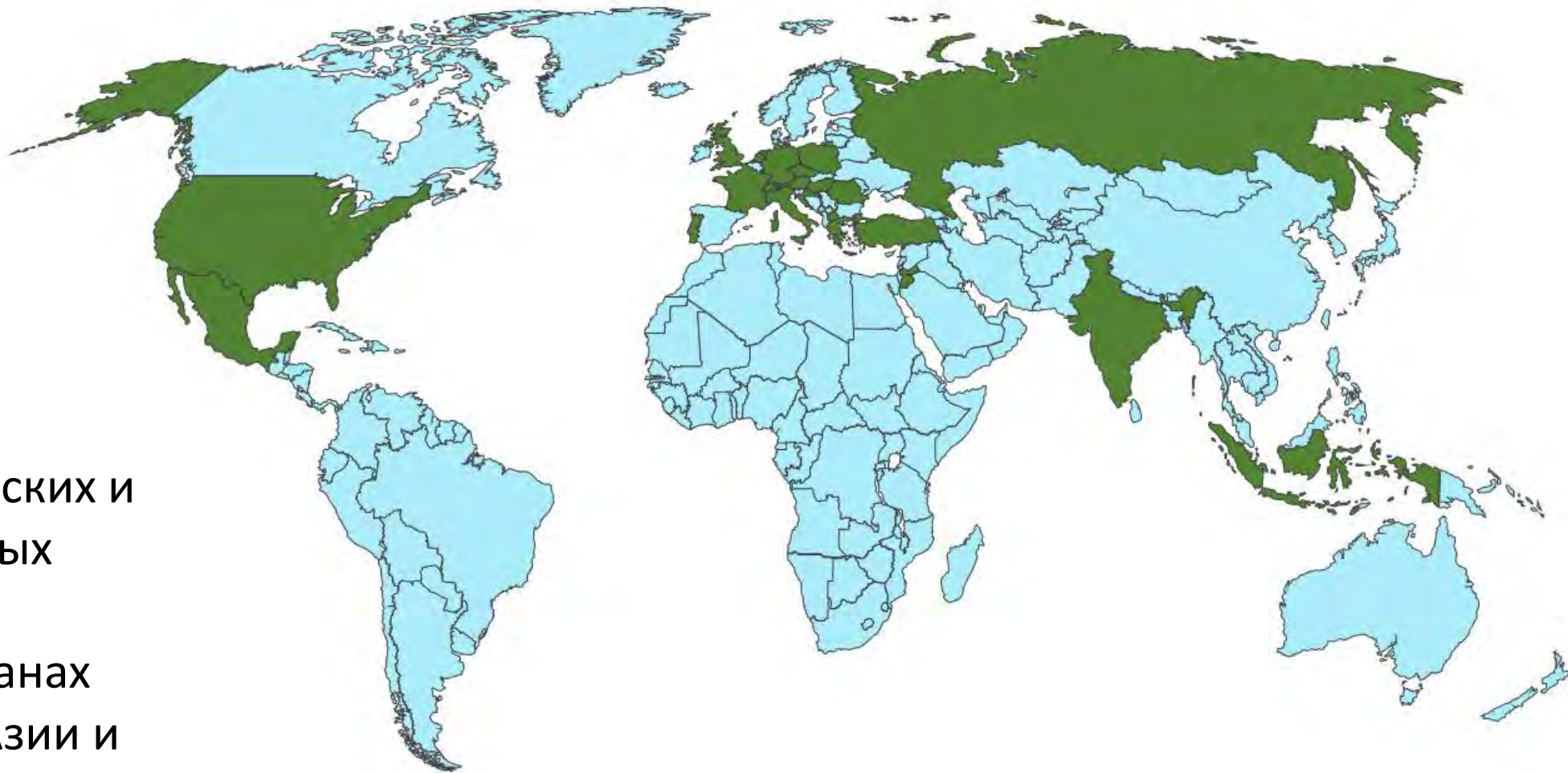
«Проект-обусловленные» GMP несоответствия.

Во время расследования отклонений, предполагаемых дефектов продукции и других проблем должен применяться соответствующий уровень **анализа основных причин данных несоответствий**

*Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Решение Совета ЕЭК от 3.11.2016 г. № 77. Часть I, глава 1, п. 1.4 (xiv)
Eudralex, том 4, Часть I, глава 1, п. 1.4 (xiv)*

В презентации обсуждаются GMP несоответствия, первопричина которых, с высокой вероятностью, - это неоптимальные и/или неглубоко продуманные технические решения на этапе проектирования.

География исследования



50 российских и зарубежных компаний в **22-х** странах Европы, Азии и Америки.

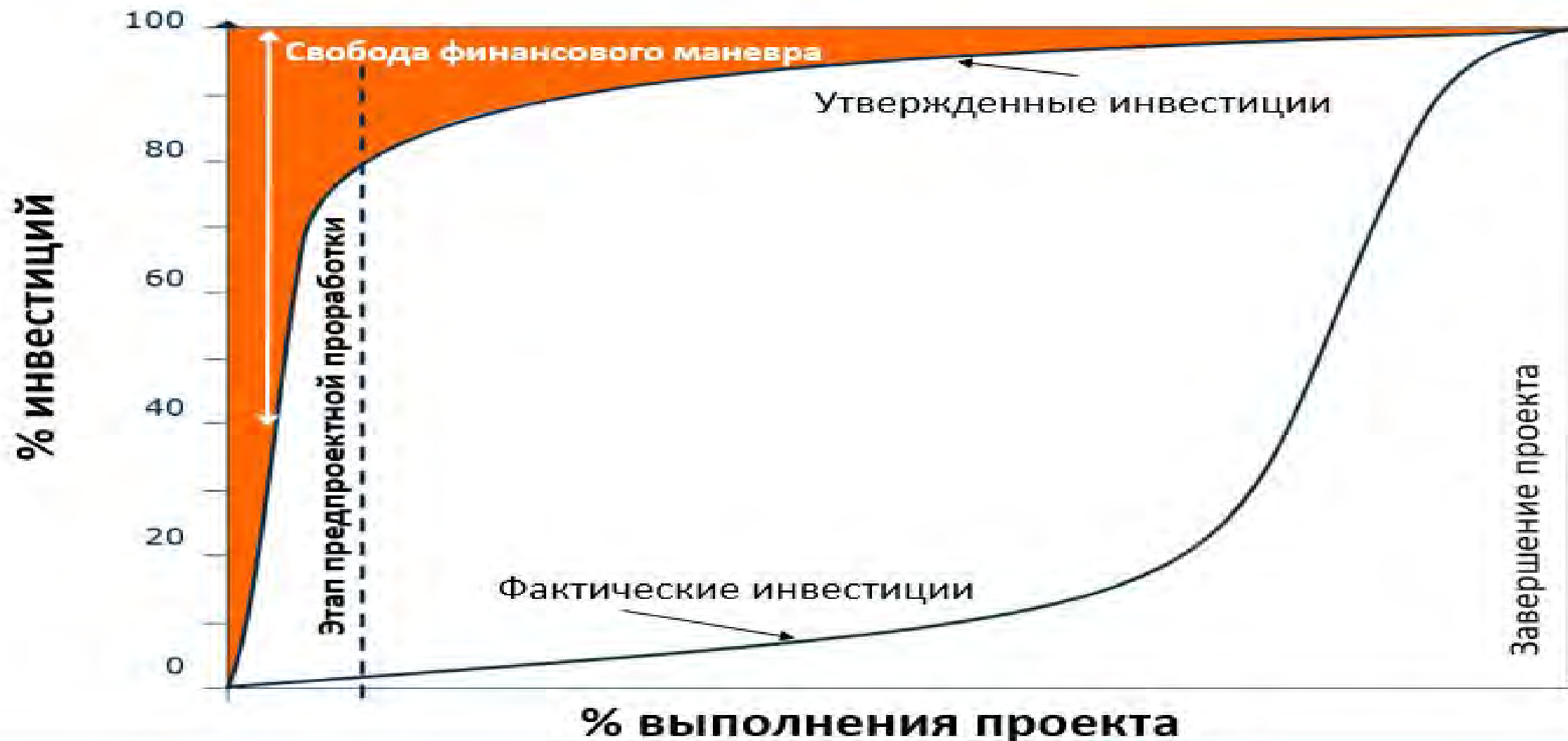
Ответственность производителя лекарственных средств



 Технические решения

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ПРЕДПРИЯТИЯ

Важность правильных решений на раннем этапе проекта

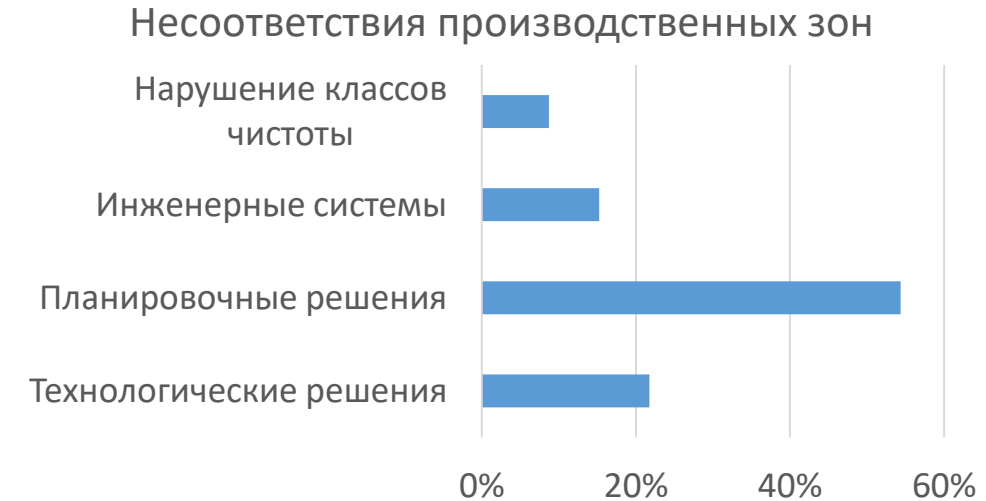




Условное распределение проектно-обусловленных несоответствий по группам

Несоответствия **обнаруженные на действующих** предприятиях **условно** разбиты на группы:

- Обусловленные нарушениями **классов чистоты**. (прямой контакт помещений с разными классами чистоты).
- Обусловленные неоптимальными решениями **инженерных систем**.
- Обусловленные несоответствующими **планировочными решениями**.
- Обусловленные не вполне проработанными **технологическими решениями**.





Проект-обусловленные несоответствия лабораторий контроля качества

Несоответствия, обусловленные **технологическими решениями**.

- Оборудование и помещения используется не по назначению, например:
 - В МБЛ автоклавирование питательной среды проводится в автоклаве для обеззараживания;
 - В МБЛ работа с живыми микроорганизмами осуществляется в том же помещении, в котором хранят стерильные питательные среды.

Несоответствия, обусловленные **планировочными решениями**.

- В МБЛ не выделена «заразная» зона.
- Различные помещения лаборатории ОКК используют для сквозного прохода.



Проект-обусловленные несоответствия складских зон

Несоответствия, обусловленные **технологическими решениями**.
(технология склада).

- Нарушение условий хранения, не исключено неблагоприятное воздействие на сырье и исходные материалы при хранении на складе.
- Отсутствует раздельное хранение по сериям или по продуктам.



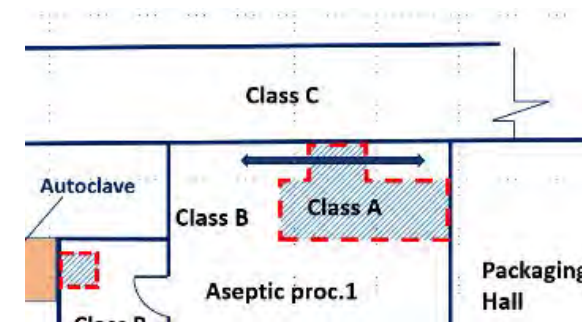
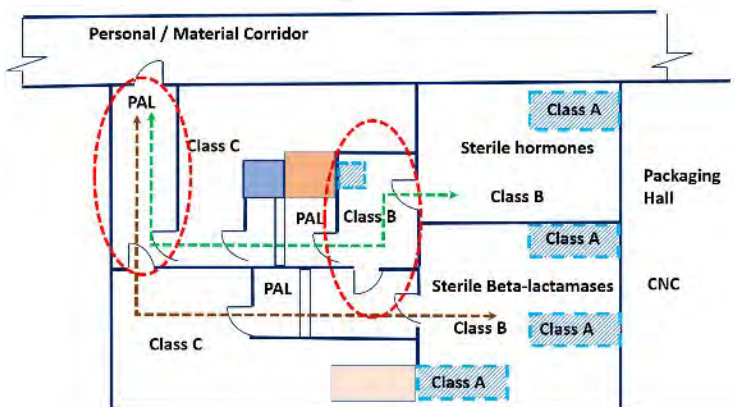
Несоответствия, обусловленные **планировочными решениями**.

- Складская зона используется для сквозного прохода персонала, работающего в, например, помещении вторичной упаковки.
- Отсутствие выделенных зон хранения печатных упаковочных материалов
- Туалеты, душевая, расположены в складской зоне.

Производственные помещения

планировочные решения

Потоки организованы так, что персонал вынужден переходить из зон с более высоким классом чистоты в помещения низшего класса и обратно.



Необоснованное использование общих шлюзов при организации производства препаратов, требующих выделения в отдельное производство.

Размеры помещений не соответствуют производственной программе.

Сквозной проход, как правило через помещение вторичной упаковки, но также активно используют чтобы попасть на рабочее место и помещение временного хранения материалов (например хранения капсул до наполнения) или помещения взвешивания вспомогательных веществ.

Производственные помещения

планировочные решения

Реконструкция помещений, граничащих с персональным шлюзом без остановки производства в асептическом блоке.

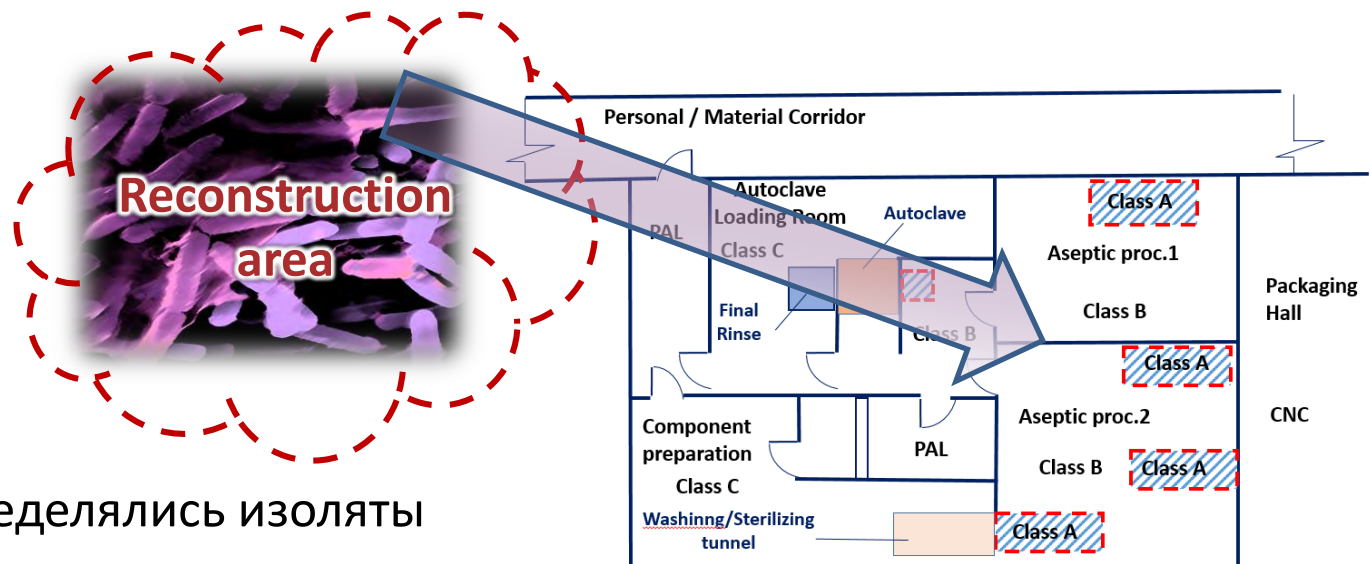
Отрицательный результат MFT не связали со стройкой. Исправили то, что казалось очевидным.

Повторный отрицательный результат MFT.

Тщательное расследование: в обоих MFT определялись изоляты *Bacillus sp.*

Необходим проект на основе анализа рисков, включающий детальный план производства работ и процедуры возвращения объекта к нормальным условиям эксплуатации.

Финал: отзыв нескольких серий с рынка и временная приостановка деятельности.



Richard L. Friedman, FDA, PDA Journal of Pharm. Sci.& Tech. Vol. 59, No. 2, 2005
ISPE Baseline Guide. Sterile Product Manufacturing Facilities. 2nd Edition, 2011

Производственные помещения

планировочные решения

- В одном помещении одновременно выполняются **различные технологические операции с различными препаратами**
- Как правило неудачные планировочные решения пытаются «исправить» за счет орг. мероприятий, но имеется высокая вероятность, что такой подход не сработает.
- Передача первичных контейнеров из зоны А после розлива и укупорки и/или запайки в помещение низкого класса чистоты без учета возможности обратного тока воздуха.





Производственные помещения

планировочные решения

- Помещение для операций с промежуточной и нерасфасованной продукцией гормональных препаратов используется для сквозного прохода всего персонала, работающего на линиях первичной и вторичной упаковки вне зависимости от типа продуктов.



- По общему коридору одновременно транспортируют разные, немаркированные продукты в однотипных первичных контейнерах.
- В производственное помещение заезжает складской погрузчик

Производственные помещения

технологические решения

- Недостаточное количество оборудования и недостаточно помещений для выполнения производственной программы.
- Внесение неконтролируемых изменений в процесс и аппаратные схемы (недоработка проекта).
- В процессе пропущены необходимые операции, как правило ИРС. (проверка целостности ампул, проверка на металлические частицы – металлодетекторы,).

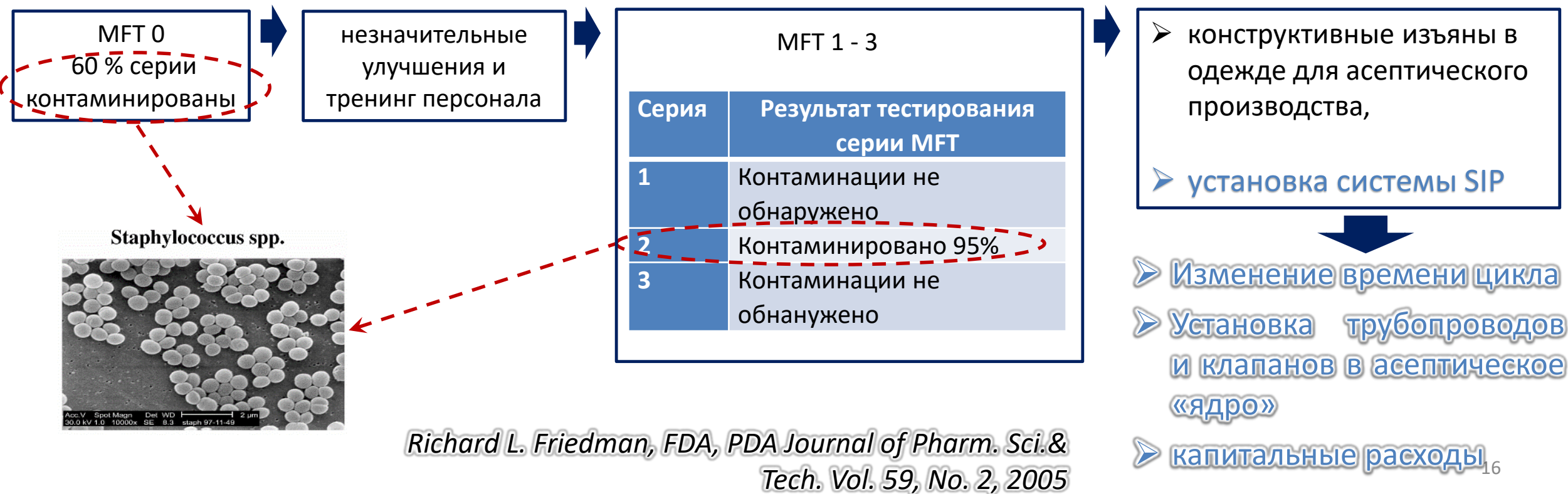


- Не предусмотрены помещения для необходимых операций и зоны хранения (нет помещения хранения запчастей).
- Не исключены внешние неблагоприятные воздействия.

Производственные помещения

технологические решения

- Недостаточно проработан технологический процесс производство малых серий парентерального продукта с применением ручных операций в асептических условиях.



Производственные помещения

технологические решения

- В производственных помещениях не предусмотрены места временного размещения брака и отходов.
- Использование неприемлемой упаковки (картонные коробки, самодельные кассеты, поддоны из дюрала) которые создают риск контаминации продукта и порчи ограждающих конструкций.
- Стирка одежды осуществляется на аутсорсинге. Передача на стирку без сортировки по цехам (гормоны, аллергены)





Производственные помещения

инженерные системы

- Ненадежная работа HVAC: нарушение перепадов давления, не обеспечены локальные отсосы.
- Система канализации не исключает обратный поток.
- Точки отбора технологических сред (например ВИ), устроены так, что не исключают контаминацию (например из-за удаления на более, чем 3D от циркуляционной петли).
- Не предусмотрена система СКУД, (Орг. Мероприятия как правило недостаточны. Контроль за выдачей ключей организован неубедительно).

Общие выводы

- В то время, как ошибки персонала или потеря контроля параметров рабочей среды обычно являются непосредственным источником несоответствий **на действующем предприятии**, исследование их первопричины зачастую приводит к несоответствиям **на этапе проекта**.
- Качество будет встроено в продукт, если этапы разработки рациональных технологических процессов, оборудования и проектных решений нацелены на снижение / исключение рисков производства некачественной продукции.
- Проектные подходы, включающие оценку потенциальных уязвимостей процессов и целостное понимание взаимодействия операционных факторов должны приводить к выбору надежных проектных решений.



Заявление об ограничении ответственности

- Все материалы настоящей презентации отражают исключительно личное мнение автора.
- Все графические материалы презентации получены из открытых источников и используются исключительно для наглядного представления.



Использованные источники

1. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями на 11 июня 2021 года)
2. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Решение Совета ЕЭК от 3.11.2016 г. № 77. Часть I, глава 1, п. 1.4 (xiv)
3. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines
4. ISPE Baseline Guide. Sterile Product Manufacturing Facilities. 2nd Edition, 2011.
5. ISPE Good practice guide: Good Engineering Practice. 2nd Edition, 2021.
6. Richard L. Friedman, FDA, PDA Journal of Pharm. Sci.& Tech. Vol. 59, No. 2, 2005
7. Руководство «Целостность данных и валидация компьютеризированных систем»
https://gilsinp.ru/?wpfb_dl=269



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

Игорь Всеволодович Фальковский
к.ф.-м.н

Начальник Отдела инжиниринга и проектирования
ФБУ "ГИЛС и НП" Минпромторга России

Телефон: +7 (495) 676-43-60, доб. 3426,
e-mail: falkovskiy@gilsinp.ru
Москва, Лавров переулок, дом 6