



# Биобезопасность и государственный контроль

Ю.В. Зайцева, М.В. Митяев

# Основные понятия

## Федеральный закон № 61 ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

**Лекарственные препараты** – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболеваний, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

**Биологические лекарственные препараты** – лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника.

**Биотехнологические лекарственные препараты** – лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов), гибридного метода и метода моноклональных антител.

# Надлежащие практики



**Надлежащие практики (GxP)** – это системы норм, правил и указаний в отношении лекарственных препаратов, фарм субстанций и медицинских изделий, включая изделия для диагностического назначения на всех этапах их жизненного цикла и гражданского оборота.

**GMP** – надлежащая производственная практика (утв. приказом Минпромторг РФ №916 от 14 июня 2013 г.).

**Позволяет стабильно во времени производить качественные препараты.**

# Надлежащая производственная практика



Приказ Министерства промышленности и торговли РФ  
от 14 июня 2013 г. N 916 «Об утверждении правил  
надлежащей производственной практики»

Правила GMP устанавливают требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарного применения, а также специальные требования к организации производства **отдельных видов лекарственных средств.**



Правила GMP 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.

# Надлежащая производственная практика



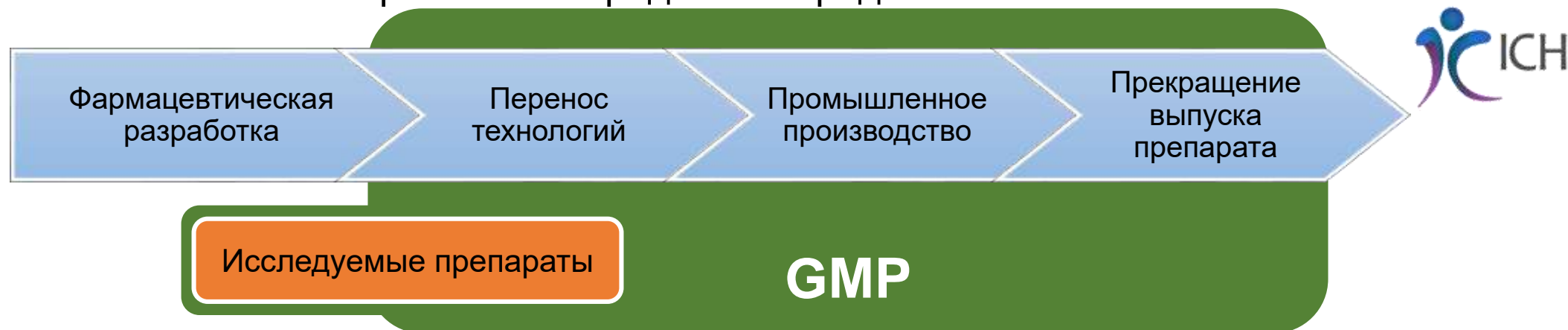
## Почему возник стандарт GMP

- Качество не может быть гарантировано контролем качества на конечном этапе
- Обеспечение качества должно быть реализовано на каждом этапе производственного процесса
- Пациент не может самостоятельно оценить качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата
- Производитель несет ответственность за жизнь и здоровье пациента, в том числе при неправильном использовании препарата

# Фармацевтическая система качества

## Руководство ICH Q10 устанавливает требования к ФСК

**ФСК** – это совокупность организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества лекарственных средств их назначению.



**ФСК** применима ко всем стадиям жизненного цикла лекарственных средств: производство лекарственных препаратов для клинических исследований, перенос (трансфер) технологии, промышленное производство, прекращение производства лекарственных средств. Производитель вправе распространить **ФСК** на стадию фармацевтической разработки, что способствует инновациям, постоянному улучшению и упрочнению связи между разработкой и производством препаратов.

# Фармацевтическая система качества



**ФСК** должна быть документально оформлена. Производитель должен утвердить руководство по качеству, описывающий систему управления качеством, включая ответственность руководства.

# Фармацевтическая система качества

## Руководство ICH Q10

### Цели ФСК

- **Обеспечение реализация продукции**

Создание, внедрение и поддержание системы, позволяющей производить лекарственные препараты, удовлетворяющие с точки зрения качества нужды пациентов, работников здравоохранения, регуляторных органов и других внутренних и внешних потребителей.

- **Создание и поддержания состояния контроля**

Разработка и использование эффективной системы мониторинга и контроля производственных процессов и показателей качества, обеспечивая стабильность производства во времени.

- **Стимулирование постоянного улучшения**

Выявление и внедрение необходимых улучшений характеристик препаратов и производственных процессов, направленных на уменьшение вариабильности, инноваций и улучшений ФСК для возможности постоянно удовлетворять требования по качеству.



# Фармацевтическая система качества

## Управление рисками по качеству



Управление рисками по качеству является систематизированным процессом оценки рисков для качества лекарственного средства, их контроля, передачи информации, а также обзора в отношении указанных рисков.

Этот процесс может проводиться как перспективно, так и ретроспективно.

Оценка рисков для качества основывается на научных знаниях, опыте работы в отношении процесса и в конечном счете **направлена на защиту пациента.**

# Фармацевтическая система качества

## Управление рисками по качеству



Данный инструмент полезен на стадии создания систем мониторинга и контроля критических параметров производственных процессов и критических показателей качества.

Также может применяться для выявления и приоритезации областей для постоянного улучшения.

Управление рисками по качеству является одним из ключевых факторов реализации постоянных улучшений, поскольку позволяет действовать проактивно.

Отраслевые биотехнологии и биоинженерия

# Фармацевтическая система качества

## Управление рисками по качеству

Для оценки рисков используют подход FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) – анализ видов и последствий угроз/отказов. Применялся с 1940 в армии США.

### Для проведения оценки рисков:

- 1) Собирают рабочую группу экспертов и определяют угрозы
- 2) Выражают тяжесть воздействия, вероятность возникновения и сложность обнаружения угрозы количественно по шкале
- 3) Перемножают полученные значения и ранжируют критичность риска по матрице
- 4) Определяют дальнейшую стратегию управления:
  - Отказываются от рисков
  - Снижают риски
  - Принимают риски
  - Передают риски на аутсорс



# Фармацевтическая система качества

## Управление рисками по качеству

- 1) Определяют вероятность возникновения угрозы и присваивают **значение  $P$**
- 2) Определяют степень тяжести воздействия угрозы и присваивают **значение  $S$**
- 3) Вычисляют как произведение  $P \times S$
- 4) Определяют по матрице **критичность риска**

			Степень тяжести воздействия ( $S$ )		
			низкая пациент расстроен	средняя временные побочные эффекты	высокая хроническое заболевание или смертельный исход
			1	2	3
Вероятность возникновения ( $P$ )	мало вероятен 1 раз в 10 лет	1	незначительный 1	незначительный 2	серьезный 3
	вероятен 1 раз в год	2	незначительный 2	серьезный 4	критичный 6
	высоко вероятен 1 раз в месяц	3	серьезный 3	критичный 6	неприемлемый 9

# Фармацевтическая система качества

## Управление знаниями



Управление знаниями является систематизированным подходом накопления, анализа, хранения и распространения информации, относящейся к лекарственным средствам, производственным процессам и компонентам, входящим в состав лекарственных препаратов.

Управление знаниями является вторым ключевым фактором, необходимым для реализации постоянных улучшений

# Фармацевтическая система качества

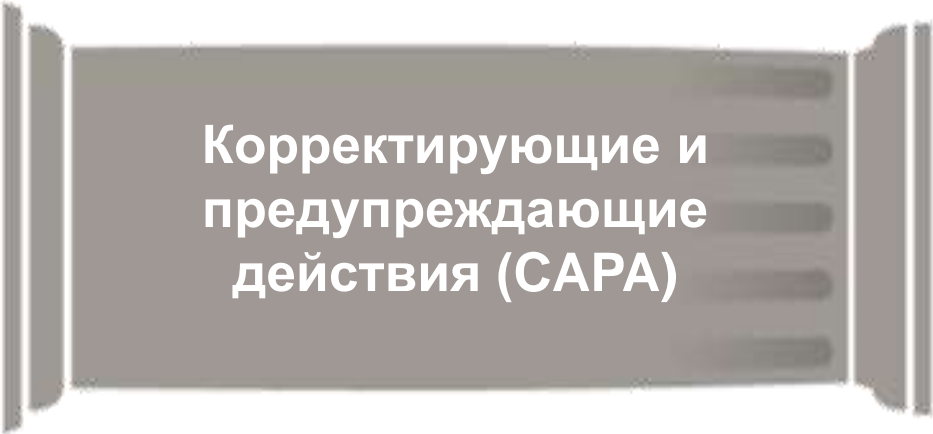
Мониторинг процесса и качества продукта производят с помощью:

- 1) внутрипроизводственного контроля критических параметров производственного процесса и контроля критических показателей качества полупродуктов;
- 2) контроля качества готовой продукции;
- 3) контроля стабильности препарата в течение всего срока годности.

Главным требованием к мониторингу процесса и качества продукции является необходимость проведения всех проверок, испытаний и верификации, контроль доступности всей необходимой документации для возможности продемонстрировать выполнение заданных требований.



# Фармацевтическая система качества



Корректирующие и  
предупреждающие  
действия (CAPA)

- Производитель обязан обеспечить функционирование системы корректирующих и предупреждающих действий, которые основываются на результатах расследования претензий, отзывов продукции, несоответствий, отклонений, аудита, проверок

уполномоченных органов и их результатов и тенденциях, выявленных при проведении мониторинга эффективности процесса и качества продукции.

- Усилия по поиску необходимых решений и степень документирования должны быть соизмеримы с уровнем риска для пациента.

**Корректирующие действие** – действие, направленное на устранение основной причины выявленного несоответствия (т.е. для предотвращения повторного события).

**Предупреждающее действие** – действие, направленное на устранение причин потенциальных несоответствий (т.е. для предотвращения еще не случившегося события).

# Фармацевтическая система качества

Семь шагов по управлению изменениями:

- формализация изменения и его документированное описание;
- оценка рисков, связанных с изменением;
- одобрение изменения отделом обеспечения качества (рекомендуется проводить оценку для определения того, требуется ли внесение изменений в регистрационное досье на препарат в соответствии с установленными нормами);
- разработка плана внедрения изменения;
- реализация плана внедрения изменения;
- оценка эффективности внедрения изменения по формальным критериям;
- документальное закрытие изменения.





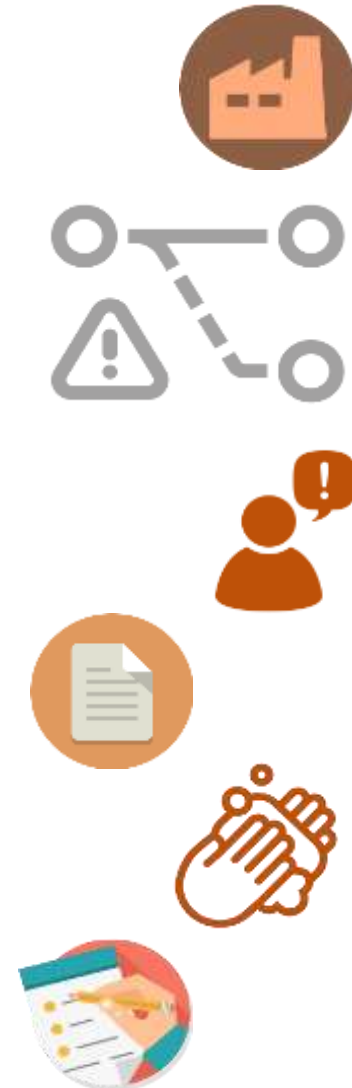
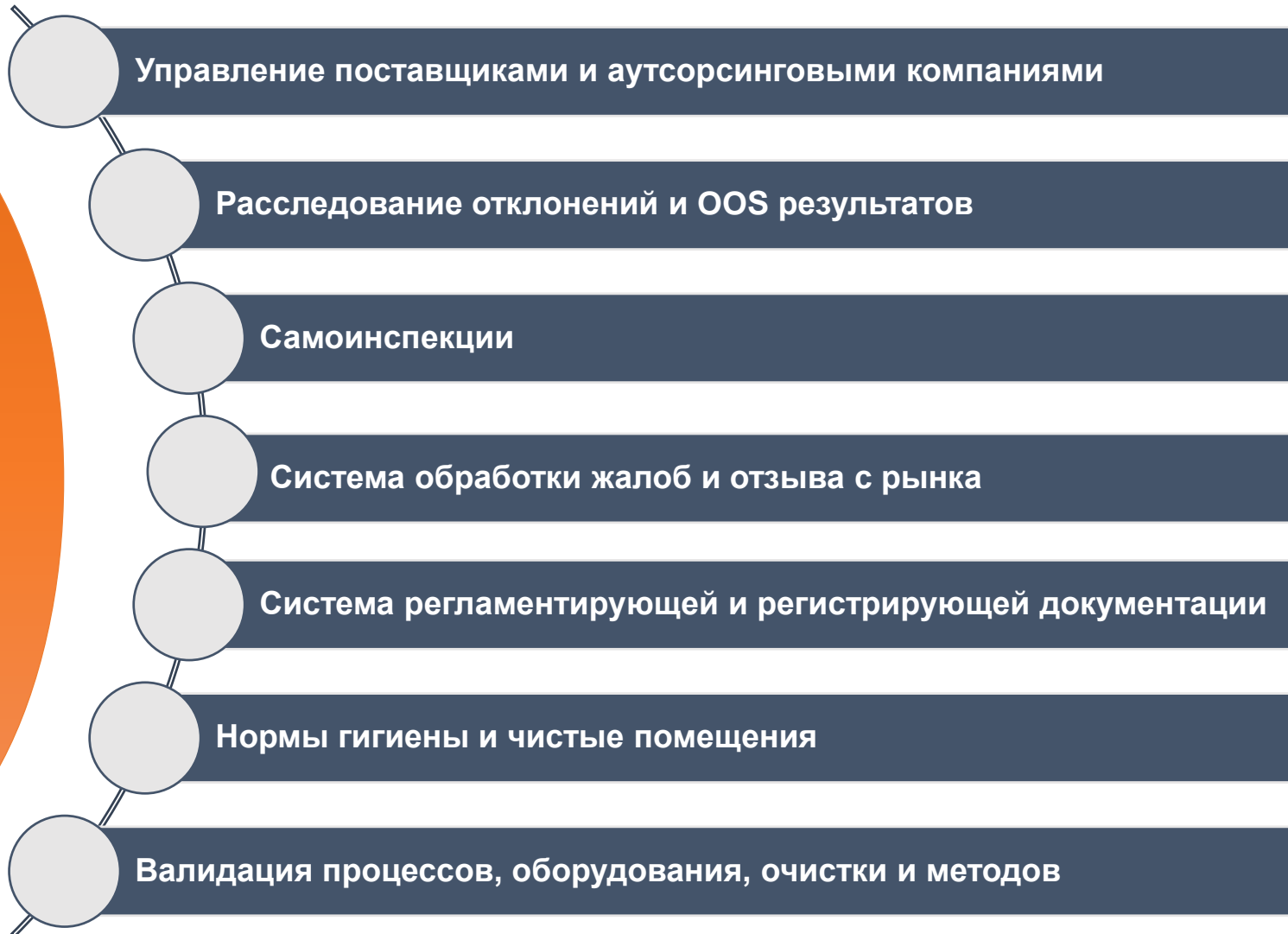
# Фармацевтическая система качества

## Обзоры по качеству со стороны руководства

- Анализ со стороны руководящего персонала гарантирует управление эффективностью процесса и качеством продукта на протяжении его жизненного цикла.
- В зависимости от размера и сложности структуры организации, анализ со стороны руководящего персонала может состоять из серии проверок на различных уровнях управления.
- **Без вовлечения всего управленческого персонала фармацевтическая система качества работать не будет!**
- Результатом анализа со стороны руководства являются решения в виде планов по улучшению процессов, продукции, распространению необходимых знаний и выделению/оптимизации ресурсов.

# Фармацевтическая система качества

Производные элементы



# Фармацевтическая система качества

**Валидация** – документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что методика, процесс, оборудование, материал, операция или система соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости.

**Отклонение** – отступление от утвержденной инструкции или установленного стандарта.

**Спецификация** – перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и критериев приемлемости, представляющих собой числовые границы, интервалы или другие критерии для соответствующих испытаний. Понятие "**соответствие спецификации**" означает, что материал, прошедший испытания согласно перечисленным аналитическим методикам, соответствует приведенным критериям приемлемости.

# Фармацевтическая система качества

## Целостность данных и требования к записям (правила GMP)

- **Запись** – документ, фиксирующий выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям.
- Внесение рукописных данных должно выполняться четко, разборчиво и таким образом, чтобы внесенные данные нельзя было удалить.
- Записи следует вести при выполнении каждого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных средств.
- Любое изменение, вносимое в документ, подписывается и датируется. Изменение должно давать возможность прочтения первоначальной информации. Где применимо, должна быть указана причина изменения.
- Производитель лекарственных средств осуществляет контроль для обеспечения точности, целостности, доступности и однозначности документов.

# Дополнительные требования



## Персонал

1. Производитель должен иметь достаточное количество персонала, имеющего необходимую квалификацию и опыт работы.
2. Должен иметь надлежащую квалификацию.
3. Должен быть надлежащим образом обучен выполнению процедур и проходить первичное и последующее непрерывное обучение.
4. Периодически должна быть оценена эффективность обучения.
5. Должны пройти медицинский осмотр при приеме на работу и периодически.
6. Ответственность и обязанности персонала должны быть четко определены в должностных инструкциях.



# Дополнительные требования

## Оборудование



1. Конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания производственного оборудования должны соответствовать его назначению.
2. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны оказывать отрицательного влияния на качество продукции.
3. Конструкция производственного оборудования должна быть такой, чтобы его можно было легко и тщательно очищать.
4. Части технологического оборудования, контактирующие с продукцией, не должны вступать с ней в химическую реакцию, выделять или абсорбировать вещества, оказывающие влияние на качество продукции.
5. Неисправное оборудование должно быть удалено из производственной зоны и зоны контроля качества или по крайней мере четко маркировано как неисправное.



# Дополнительные требования

## Помещения

1. При условии соблюдения всех мер по защите производства окружающая среда помещений должна представлять минимальный риск контаминации материалов или продукции.
2. В производственных зонах и зонах хранения запрещаются прием пищи, питье, жевание или курение, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных препаратов.
3. Уборка и дезинфекция помещений должны проводиться в соответствии с подробными инструкциями, утвержденными производителем.
4. При проектировании и эксплуатации помещений должна быть обеспечена защита от проникновения в них насекомых или животных.



# Дополнительные требования

## Помещения

1. Освещение, температура, влажность и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на лекарственные средства во время их производства и хранения, а также на надлежащее функционирование оборудования.
2. В помещения не допускаются лица, не имеющие права доступа в них. Производственные зоны, складские зоны и зоны контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.
3. В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, определенных гормонов, цитотоксинов, высоко активных лекарственных средств и продукции, не являющейся лекарственными средствами.





# Дополнительные требования

## Помещения

1. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства лекарственных средств.
2. Планировочные решения помещений должны обеспечивать выполнение требований к уровню чистоты и, при наличии возможности, должны соответствовать логической последовательности производственных операций.
3. Взвешивание исходного сырья, как правило, осуществляется в отдельном, предназначенном для этого помещении.
4. Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации.



# Дополнительные требования

## Помещения



Класс	Рекомендуемые пределы микробной контаминации в воздухе, КОЕ/м <sup>3</sup>			
	В воздухе, КОЕ/м <sup>3</sup>	Седиментация на чашку D=90 мм, КОЕ за 4 ч	Контактные пластины D=55 мм, КОЕ/пласт.	Отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перч.
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

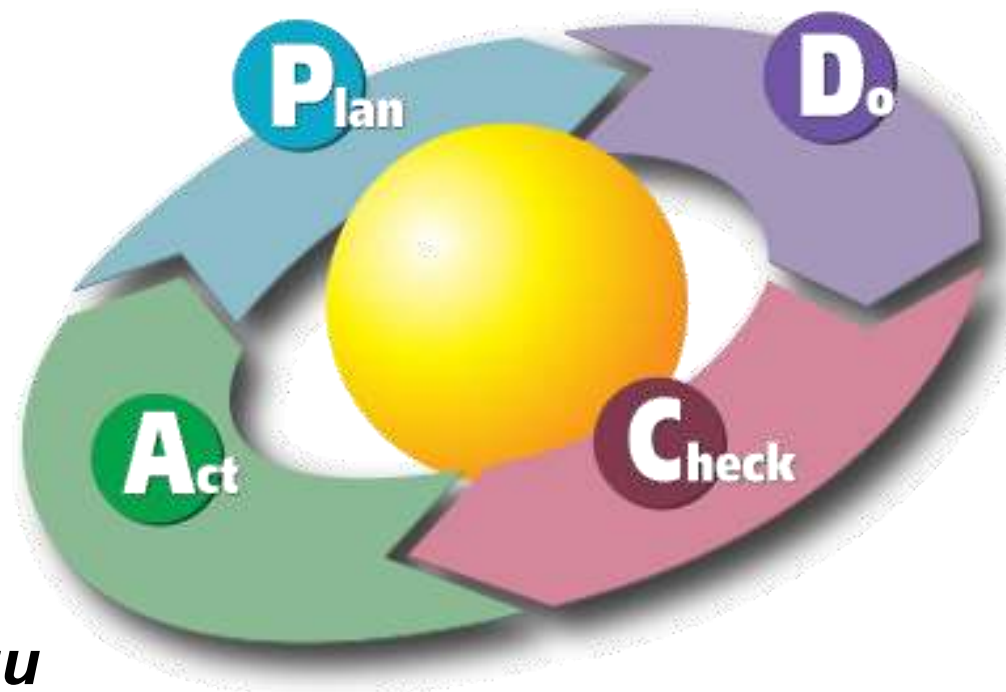
# Постоянное улучшение. ISO 9001-2015

Для улучшения процессов может применяться цикл Деминга (PDCA)

Планируй (Plan) – Делай (Do) – Проверь (Check) – Действуй (Act).

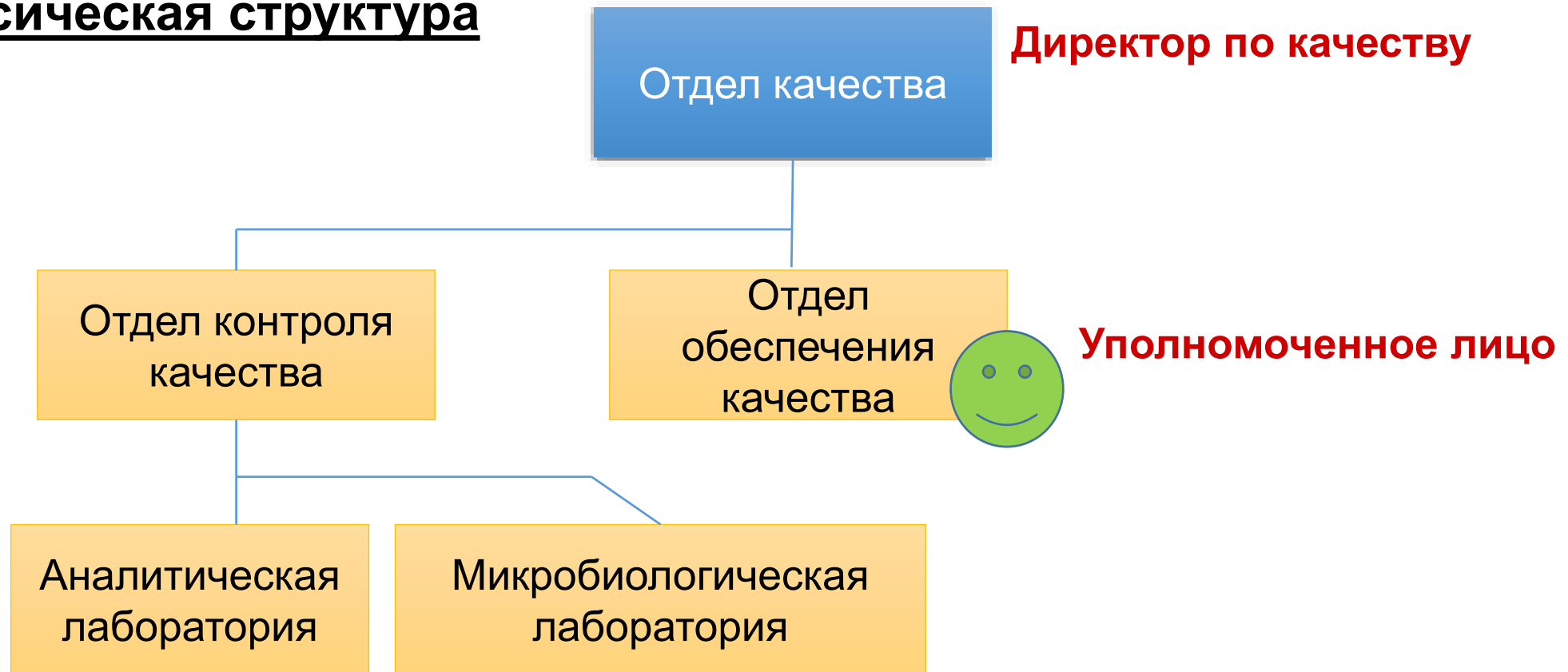
*После того, как цикл PDCA пройден несколько раз, вариабельность процессов снижается и их результаты обязательно улучшаются.*

*Управление рисками по качеству и управление знаниями являются ключевыми факторами реализации постоянных улучшений.*



# Оргструктура и функции отдела качества

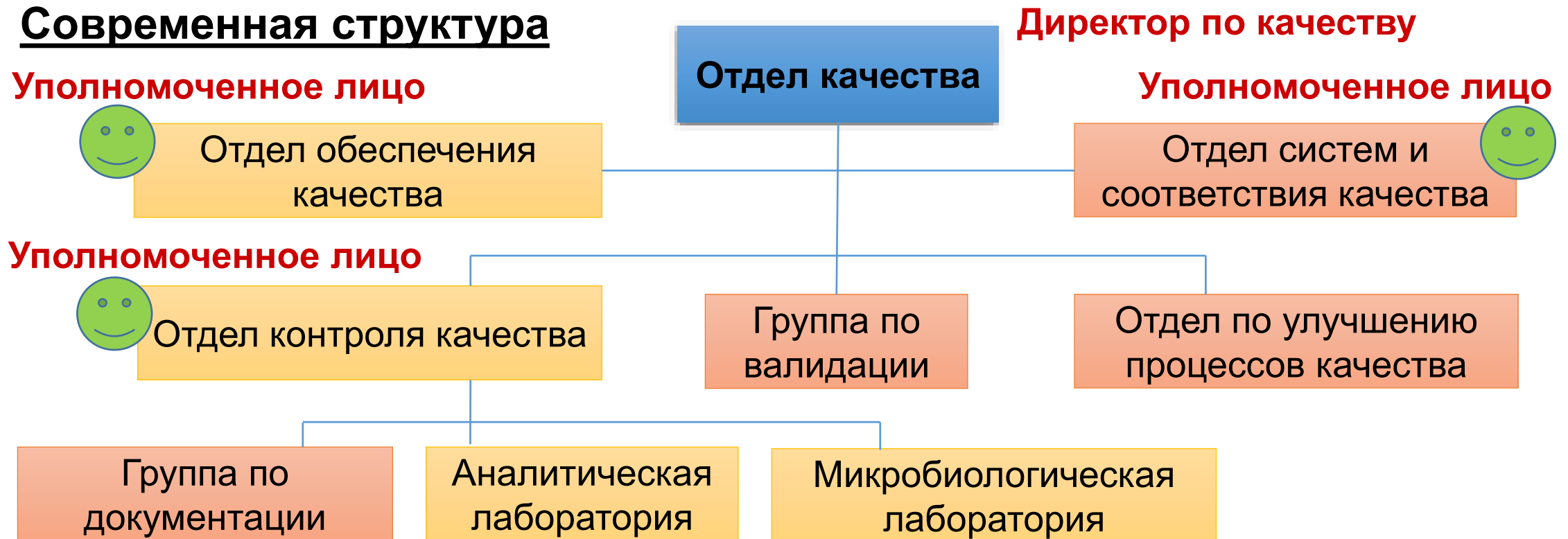
## Классическая структура



**Уполномоченное лицо** производителя осуществляет подтверждение соответствия лекарственных средств требованиям, установленным при их государственной регистрации, и гарантирует, что они произведены в соответствии с правилами GMP.

# Оргструктура и функции отдела качества

## Современная структура



- 1) Новые подразделения имеют более высокую специализацию по функциям.
- 2) Больше функций подчиняется напрямую директору по качеству, что упрощает систему принятия решений и позволяет более надежно поддерживать состояние контроля.
- 3) В отделе качества несколько уполномоченных лиц для распределения рабочей нагрузки.
- 4) Новый отдел по улучшению процессов качества для реализации постоянных улучшений.

# Требования для биотехнологических препаратов

- 1) Ввиду высокой активности биотехнологических препаратов и риска перекрестной контаминации требуется выделенное производство: отдельные помещения, система вентиляции и производственные линии.
- 2) Производство стерильных лекарственных форм осуществляется асептическим способом, так как невозможна финишная стерилизация. Используют чистые помещения или изоляторные технологии.

Стерилизация оборудования и расходных материалов, специальная одежда



Перчаточные изоляторы и полукостюмы (half-suit)



Отраслевые биотехнологии и биоинженерия

# Требования для биотехнологических препаратов

- 3) Из-за высокой термолабильности многих препаратов требуется контроль холодной цепи:

использование термолоттеров и термоиндикторов для мониторинга температуры  
использование термоконтейнеров и рефрижераторного транспорта для поддержания температуры при транспортировке



- 4) При использовании животных продуцентов требуется полная прослеживаемость информации о состоянии здоровья животного-донора. Использование дико живущих животных категорически запрещено.

# Требования для биотехнологических препаратов

- 5) Требуется проводить периодический контроль стабильности трансгенов, особенно для трансгенных растений.
- 6) Для растений необходимо проводить контроль контаминации ядохимикатами, вирусными, бактериальными и грибковыми возбудителями заболеваний, а также фиксировать ежедневно погодные условия.
- 7) Требуется дополнительная защита персонала от воздействия некоторых высокоактивных препаратов или вакцин вирусного происхождения.

В фармацевтической биотехнологии могут использоваться:

- 1) Микроорганизмы III-IV группы патогенности: продуценты первичных и вторичных метаболитов, продуценты белков
- 2) Микроорганизмы и вирусы I-II группы патогенности: компоненты вакцин

Главный нормативный акт – это Федеральный закон №52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»



# Требования для биотехнологических препаратов

Работы с патологическими биологическими объектами (ПБА) регулируются санитарными правилами СП 1.3.2322-08, а виды деятельности по работе с ними подлежат обязательному лицензированию Роспотребнадзором.

## **Контроль биобезопасности предусматривает следующие меры:**

- 1) обеспечение герметичности ферментеров и трубопроводов;
- 2) формирование мутации в ДНК биопродуцента, нарушающей синтез какой-либо аминокислоты (ауксотрофный штамм) – при этом биообъект может размножаться только на обогащенной питательной среде, но при попадании в окружающую среду он погибнет
- 3) создание зон с пониженным давлением в помещениях для работы с ПБА
- 4) разделение потоков материалов, выделение «заразных» зон для работы с ПБА и «чистых» зон для подготовки питательных сред и материалов
- 5) методы, обеззараживания отходов: паровая, химическая стерилизация и стерилизация радиацией