

GMP w przemyśle farmaceutycznym (cz. II)

Jadwiga Marczevska, Krystyna Mysłowska*

Treścią poprzedniego artykułu były podstawowe wymagania dla produktów leczniczych dotyczące: zarządzania jakością, wymagań stawianych personelowi oraz pomieszczeniom i urządzeniom. Omówiono zakres i rodzaj dokumentacji wymaganej do potwierdzenia zgodności wytwarzania produktów leczniczych z GMP i odpowiednimi częściami dokumentacji złożonej przy ubieganiu się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zezwolenie na wytwarzanie. Niniejszy artykuł dotyczy wymagań z zakresu: wytwarzania, kontroli jakości, wytwarzania i analiz na zlecenie, reklamacji i wycofywania z rynku oraz inspekcji wewnętrznych. Zakresy tych wymagań zostały opisane w kolejnych rozdziałach w części I, w załączniku 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie Dobrej Praktyki Wytwarzania [1].

Podczas wytwarzania produktu leczniczego wszystkie operacje składające się na proces wytwarzania produktu leczniczego muszą być zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP). Spełnienie wymagań zapewnia, że produkty lecznicze są wytwarzane i kontrolowane odpowiednio do ich zamierzonego zastosowania oraz zgodnie z wymaganiami zawartymi w ich specyfikacjach i dokumentach stanowiących podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

Rozdział 5. Produkcja

Operacje produkcyjne należy wykonywać zgodnie z jasno ustalonymi procedurami, zgodnymi z zasadami GMP. Wytwarzanie produktów leczniczych i nadzór nad produkcją należy powierzyć osobom kompetentnym.

Materiały wyjściowe i opakowaniowe wykorzystywane przy wytwarzaniu produktów leczniczych powinny pochodzić wyłącznie od kwalifikowanych dostawców, a jakość tych materiałów powinna odpowiadać zatwierdzonym specyfikacjom. Materiały wyjściowe i opakowaniowe znajdujące się w wytwórni powinny być odpowiednio oznakowane. Na etykietach należy umieścić: numer serii, kod materiału, status – np. kwarantanna, w badaniu, zwolniony, odrzucony.

Szczególne uwagę należy zwrócić na materiały opakowaniowe zadrukowane. Powinny one być przechowywane w taki sposób, aby uniemożliwić dostęp osobom nieupoważnionych. Pocięte etykiety i inne materiały drukowane luzem należy chronić przed ich pomieszaniem. Wydawanie materiałów opakowaniowych zadrukowanych należy

powierzyć pracownikom upoważnionym.

Wszystkie operacje, dotyczące produktów, materiałów wyjściowych i opakowaniowych, takie jak: pobieranie prób do badań, przechowywanie, etykietowanie, pobieranie składników w odpowiednich ilościach dla danej serii produkcyjnej, a także przetwarzanie, pakowanie, dystrybucja powinny odbywać się wg obowiązujących procedur, umożliwiających rozróżnienie poszczególnych serii i zapewniających rotację zapasów.

Należy zapobiegać zanieczyszczeniom produktu podczas wytwarzania. Na każdym etapie wytwarzania powinny być stosowane odpowiednie środki techniczne i organizacyjne aby chronić materiały i produkty przed ryzykiem zanieczyszczenia krzyżowego. Ryzyko przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego powstaje w sytuacji nie-

kontrolowanego wydostania się pyłów, gazów, aerozoli, mikroorganizmów, czy też pozostałości zalegających na urządzeniach i odzieży personelu. Zanieczyszczenia krzyżowe mogą być powodowane recyrkulacją niewystarczająco oczyszczonego powietrza w pomieszczeniach gdzie przetwarzane są produkty szczególnie zagrożone zanieczyszczeniem krzyżowym. Zmniejszenie ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego można osiągnąć poprzez prowadzenie produkcji w oddzielnych pomieszczeniach i/lub stosowanie zamkniętych systemów produkcyjnych, śluz i wyciągów powietrznych jak również stosowanie procedur czyszczenia i odkażania o sprawdzonej skuteczności. Dostęp do pomieszczeń produkcyjnych powinien być zastrzeżony jedynie dla pracowników i osób upoważnionych.



Zakłada się, że proces wytwarzania prowadzi w powtarzalny sposób do otrzymania produktu wymaganej jakości, o ile stosowane są określone materiały i urządzenia. Powtarzalność procesu powinna być potwierdzona badaniami walidacyjnymi. W przypadku wprowadzania do procesu wytwarzania istotnej zmiany, a także zmiany dotyczącej stosowanych urządzeń lub materiałów należy przeprowadzić nowe badania walidacyjne w celu potwierdzenia braku wpływu tych zmian na jakość procesu i produktu.

Rozdział 6. Kontrola jakości

Dział Kontroli Jakości (KJ) i Dział Produkcji muszą być od siebie niezależne i zarządzane przez osoby o odpowiednich kwalifikacjach. Jest to warunek, który musi być bezwzględnie przestrzegany aby zadania KJ były prawidłowo wykonywane. Kontrola jakości jest tą częścią GMP, która jest związana z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, jak również dokumentacją i procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że wszystkie konieczne badania są przeprowadzone, a materiały nie są zwalniane do produkcji ani produkty do sprzedaży zanim ich jakość nie zostanie oceniona jako zgodna z zatwierdzoną dokumentacją [2]. KJ zajmuje się opracowywaniem i wdrażaniem procedur dotyczących: przeprowadzania badań, przechowywania próbek archiwalnych zarówno materiałów wyjściowych jak i produktów leczniczych. KJ bierze udział w badaniach

walidacyjnych i w badaniach stabilności produktów. Prowadzi monitorowanie środowiska produkcyjnego oraz uczestniczy w działaniach wyjaśniających przyczyny reklamacji. Tak więc działalność kontroli jakości nie ogranicza się jedynie do prac laboratoryjnych ale również obejmuje wszystkie decyzje dotyczące jakości produktu.

Ocena jakości produktu końcowego przeprowadzona w laboratorium powinna potwierdzić zgodność otrzymanych wyników ze specyfikacją wymaganą dla danego produktu. Przy ocenie jakości produktu leczniczego należy brać pod uwagę nie tylko wyniki badań laboratoryjnych ale również inne czynniki mające wpływ na jakość, takie jak: warunki wytwarzania, wyniki kontroli procesu, przegląd dokumentacji wytwarzania.

Dobra praktyka laboratoryjna kontroli jakości

Pomieszczenia oraz wyposażenie laboratoriów kontrolnych powinno być odpowiednie do zadań wynikających z zakresu przeprowadzanych badań i spełniać ogólne oraz specjalne wymagania opisane w Rozdziale 3 w załączniku 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania [1].

Dokumentacja

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1] przy opracowywaniu dokumentacji opisującej działania prowadzone w laboratorium KJ należy stosować zasady opisane

w rozdziale 4 w załączniku 1 tego rozporządzenia. Wymagania rozdziału 4 zostały omówione w artykule zamieszczonym w poprzednim numerze LAB [3]. Dokumentacja wymagana w dziale kontroli jakości to: specyfikacje, procedury pobierania prób, procedury dotyczące metod wykonywania badań oraz zapisy, w tym również zapisy w dziennikach laboratoryjnych, raporty, protokoły z badań mikrobiologicznych środowiska, raporty walidacyjne, a także procedury i protokoły kalibracji i sprawdzeń urządzeń pomiarowych i konserwacji sprzętu.

Wszystkie dokumenty KJ związane z zapisami badanej serii powinny być przechowywane przez rok po upływie daty ważności serii i co najmniej przez 5 lat po zwolnieniu przez osobę kwalifikowaną, zgodnie z art. 48 Ustawy Prawo Farmaceutyczne [4] i art. 51 Dyrektywy 2001/83/WE [6].

Dla niektórych danych jak np.: wyników oceny wydajności, wyników badań środowiska wytwarzania, badań wody oczyszczonej i wody do iniekcji, zalecane jest przeprowadzanie analizy trendów.

Pobieranie prób

Pobieranie prób jest ważnym procesem, który wpływa na wiarygodność wyników otrzymywanych w badaniach. Czynność ta powinna być przeprowadzana zgodnie z opracowaną procedurą, przez osoby odpowiednio przeszkolone. Procedura pobrania prób powinna zawierać opis metody pobierania

próby i sposób jej pobrania, wielkość próby, rodzaj pojemnika i opis danych jakie należy zamieścić na pojemniku, sprzęt potrzebny do pobrania próby oraz środki ostrożności przy pobieraniu prób materiałów lub produktów sterylnych, szkodliwych i niebezpiecznych. W procedurze należy opisać warunki i okres przechowywania prób.

Badania

Laboratorium KJ wykonuje badania prób w celu sprawdzenia, czy materiał lub produkt, z którego zostały pobrane, spełnia wymagania odpowiedniej specyfikacji.

Metody badań stosowane w laboratorium powinny być zwalidowane. Wyniki uzyskane z badań rutynowych powinny być zapisane. Dla każdego badania zapisy powinny dostarczyć informacji o: nazwie badanej próby, postaci, numerze serii oraz wymaganych parametrach ilościowych i jakościowych badanej próby. Należy zapisać datę przeprowadzenia badania jak również dane o uzyskanych wynikach z badań. Wyniki badań powinny być podpisane przez osobę, która te badania wykonała oraz przez osoby, które sprawdziły przebieg badania i uzyskane wyniki. Dla każdej badanej próby powinien być sporządzony jednoznaczny zapis świadczący o zwolnieniu lub odrzuceniu badanej próby.

Wykonując analizy należy zwrócić szczególną uwagę na jakość odczynników stosowanych w laboratorium. Powin-



ny być opracowane i przestrzegane procedury nadzoru nad wzorcami, roztworami, szkłem.

Mikrobiologiczne laboratoria KJ są zobowiązane do prowadzenia nadzoru nad pożywkami stosowanymi do hodowli i identyfikacji drobnoustrojów, a także warunkami przechowywania szczepów wzorcowych pochodzących z uznanych kolekcji oraz szczepów własnych tzw. szczepów „in house”, wyizolowanych ze środowiska produkcyjnego i/lub personelu zatrudnionego w wytwórni.

Do zadań kontroli jakości należy również udział w programie ciągłego badania stabilności. Celem tego programu jest monitorowanie jakości produktu, ocena zgodności ze specyfikacją podczas przechowywania, w warunkach deklarowanych przez wytwórcę, przez cały okres ważności leku. Liczba serii i częstotliwość badań przeprowadzana w programie badań stabilności powinna być wystarczająca do przeprowadzenia analizy trendów.

Nietypowe trendy i wyniki niezgodne ze specyfikacją, OOS (ang. Out Of Specification), powinny być oceniane i zgłaszane do odpowiednich, kompetentnych organów.

Rozdział 7. Wytwarzanie i analizy na zlecenie

Wytwarzanie i analizy na zlecenie muszą być prawidłowo zdefiniowane, uzgodnione i kontrolowane w celu uniknięcia sytuacji, w wyniku której mógłby powstać produkt o nieodpowiedniej jakości. Powinna być zawarta odpo-

wiednia, pisemna umowa między Zleceniodawcą a Zleceniobiorcą jednoznacznie określająca zakres obowiązków każdej ze stron. Wytwarzanie na zlecenie może prowadzić tylko ten wytwórca, który posiada zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych. Umowa powinna zezwalać Zleceniodawcy na wizytowanie pomieszczeń, które posiada Zleceniobiorca. W przypadku wykonywania badań na zlecenie Zleceniobiorca podlega inspekcjom upoważnionych władz.

Zleceniodawca jest zobowiązany do przechowywania zapisów dotyczących: wytwarzania, przeprowadzanych analiz, dystrybucji oraz archiwizacji prób. Zleceniodawca jest odpowiedzialny za ocenę kompetencji Zleceniobiorcy w zakresie prawidłowego wykonania powierzonej pracy i przestrzegania zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Zleceniodawca ma obowiązek dostarczyć Zleceniobiorcy wszystkie niezbędne informacje potrzebne do prawidłowego wykonania zleconych prac, aby mieć pewność, że będą one wykonywane zgodnie z wymaganiami zatwierdzonymi przy wydawaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz z innymi wymaganiami zawartymi w przepisach obowiązującego prawa.

Zleceniobiorca musi dysponować odpowiednimi warunkami technicznymi, organizacyjnymi oraz zatrudniać kadrę o odpowiednich kwalifikacjach do przeprowadzania zadań objętych umową.

W europejskich wytycznych GMP tytuł Rozdziału 7 został zmieniony. Od 31 stycznia 2013 roku rozdział ten nosi tytuł „Outsourced activities”[5]. Nowy tytuł odzwierciedla zakres prac zleczanych przez wytwórców, które obecnie nie ograniczają się jedynie do wytwarzania i wykonywania analiz. Outsourcing wywodzi się od dwóch słów angielskich: outside – zewnętrzny i recourse – zasoby, zapasy, środki. Outsourcing oznacza przekazanie funkcji wykonywanej dotychczas przez pracowników danego przedsiębiorstwa firmie zewnętrznej, specjalizującej się w konkretnie określonej dziedzinie, zgodnie z zasadą ogłoszoną w 1923 roku przez Henry Forda, że: „jeśli jest coś, czego nie potrafimy zrobić wydajniej, taniej i lepiej niż konkurenci, nie ma sensu, żebyśmy to robili i powinniśmy zatrudnić do wykonania tej pracy kogoś, kto zrobi to lepiej niż my” [7,8].

Rozdział 8. Reklamacje i wycofywanie produktu

W każdej firmie powinna być wyznaczona osoba odpowiedzialna za przyjęcie reklamacji i podjęcie właściwego postępowania zgodnie z obowiązującą procedurą.

Każda reklamacja powinna być zarejestrowana, dokładnie opisana i wyjaśniona. Wszystkie decyzje podjęte w wyniku powstałej reklamacji powinny być dokumentowane i powinny odwoływać się do raportów serii danego produktu. Rejestry reklamacji powinny być regularnie przeglądane a wychwycone spe-

cyficzne lub powtarzające się problemy powinny być przedmiotem uwagi przy przeglądzie produktu.

Szczególną uwagę należy zwrócić na reklamacje mogące wynikać z sfałszowania produktu leczniczego.

Wytwórca w przypadku podejrzenia wadliwej produkcji lub jakichkolwiek poważnych wad dotyczących jakości produktu jest zobowiązany powiadomić o tym Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

Wytwórca produktu leczniczego obok procedury dotyczącej postępowania w przypadku zaistnienia reklamacji, powinien opracować procedurę wycofania produktu z rynku. Proces wycofywania produktu z rynku powinien przebiegać bezwzględnie, gdy zajdzie taka potrzeba i być możliwy do podjęcia w każdym czasie. Rejestry dystrybucji produktu powinny być dostępne dla osoby odpowiedzialnej za wycofanie. Przebieg procesu wycofania powinien być dokumentowany, a przypadki wycofania z rynku powinny być szczegółowo analizowane.

Rozdział 9. Inspekcje wewnętrzne

Inspekcje wewnętrzne mają na celu stwierdzenie czy obowiązujące zasady GMP są przestrzegane w wytwórni. Firma powinna mieć ustalony program regularnej weryfikacji pracy personelu, funkcjonowania urządzeń, pomieszczeń, dokumentacji, produkcji, kontroli jakości, procedur reklamacji i wycofa-



nia oraz systemu inspekcji wewnętrznych w zakresie przestrzegania zasad Zapewnienia jakości.

Inspekcje wewnętrzne powinny być prowadzone przez niezależną i kompetentną osobę z wytwórni. Oceny zgodności systemu jakości obowiązującego w wytwórni z wymaganiami obowiązującego prawa może dokonać także zespół ekspertów zewnętrznych podczas audytów na wniosek samego wytwórcy lub firm pragnących podjąć współpracę z danym wytwórcą.

Wytwórcy produktów leczniczych zgodnie z art. 46 Ustawy Prawo farmaceutyczne [4], nie rzadziej niż raz na 3 lata są sprawdzani przez Inspek-

tora farmaceutycznego do spraw wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego. Z przeprowadzanej inspekcji sporządzany jest raport, na podstawie którego wydawana jest opinia o spełnieniu przez wytwórcę wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Wymagania przedstawione w części 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań dobrej praktyki wytwarzania, omówione w obecnym jak i przednim artykule [3], muszą być bezwzględnie przestrzegane przez wszystkich wytwórców produktów leczniczych. Ich spełnienie jest warunkiem uzyskania zezwolenia na wytwarzanie lub uzyskania ze-

zwolenia na import produktów leczniczych.

Piśmiennictwo

[1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie Wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. 2008, Nr 184, poz.1143 z późn. zm.).

[2] Poradnik GMP, Dobra praktyka wytwarzania środków farmaceutycznych i materiałów medycznych. Polfarmed. Praca zbiorowa. 1999.

[3] Jadwiga Marczevska, Krystyna Mysłowska: GMP w przemyśle farmaceutycznym; LAB Laboratoria, Aparatura, Badania, nr 3/2013.

[4] Ustawa Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2001, Nr 126, poz. 1381).

[5] Eudralex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Chapter 7 Outsourced Activities. 28/06/2012.

[6] Dz. Urz. UE L 311 z dn. 28.11.2001, str. 67-128.

[7] <http://www.sciaga.pl/tekst/25191-26-outsourcing> (z dnia 09.07.2013).

[8] <http://www.instytut-outsourcingu.pl/?q=node/108> (z dnia 09.07.2013).

* *Jadwiga Marczevska*
jmarczevska@interia.pl;
Krystyna Mysłowska
krystynamyslowska@gmail.com



LabStand

LABORATORIUM WZORCUJĄCE AKREDYTOWANE

Spełniamy wymagania normy PN –EN ISO/IEC 17025:2005



AP 021



Wytwarzamy:

- ▶ wzorce lepkości (wiskozymetryczne)
- ▶ wzorce konduktometryczne
- ▶ wzorce pH



Wzorcujemy:

- ▶ konduktometry i czujniki
- ▶ pehametry i elektrody
- ▶ analizatory wydechu (alkotesty)
- ▶ wiskozymetry
- ▶ piknometry
- ▶ termometry: szklane, elektryczne



LabStand Przedsiębiorstwo Produkcyjno-Usługowe

ul. Grunwaldzka 114, 60-308 Poznań, tel. +48 61 867 28 47, fax +48 61 662 02 61, labstand@labstand.com.pl