

ЗАО «ПЕПТЕК»

НАШ ПУТЬ К НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ



■ **Е.И. Нестерова,**
руководитель
производства

В 1996 году отечественное предприятие ЗАО «Пептек», получив лицензию на производство лекарственных средств, начало выпуск инновационного медицинского препарата «ЛИКОПИД® таблетки 1 мг и 10 мг» и его субстанции – глюкозаминил-мурамилдипептида (ГМДП). В настоящее время ЛИКОПИД® занимает устойчивую позицию в TOP 10 среди таблетированных форм иммуномодуляторов и широко применяется в медицинской практике в России, Украине, Республиках Беларусь и Казахстан, в Армении и Молдове. Высокий рейтинг препарата «ЛИКОПИД® таблетки 1 мг и 10 мг» в конкурентной среде функциональных аналогов на фармацевтических рынках перечисленных стран, отражающий доверие потребителей к данной продукции, является следствием нашей постоянной работы по обеспечению качества на всех этапах производства, включая строгое соблюдение Надлежащей Производственной Практики (GMP) и технологической дисциплины.

Предприятие ЗАО «Пептек» располагает собственным производством полного цикла выпуска лекарственного средства «ЛИКОПИД® таблетки 1 мг и 10 мг» и включает в себя участок производства Активных Фармацевтических субстанций (АФС), участок Готовых Лекарственных Средств (ГЛС), Контрольно-Аналитическую лабораторию, склады сырья и фармацевтической (готовой) продукции. На контрактной основе привлечена для работы производства имеющая все необходимые аккредитации микробиологическая служба ООО «КоАЛ «Фарманализ»», наше партнерство с которой имеет многолетнюю историю.

Хотя процесс освоения GMP является перманентным и никогда не кончается, совершенствуясь вместе с совершенствованием самих правил GMP, основные «революционные» преобразования производства ЗАО «Пептек» в этом направлении были произведены в 2005-2006 годах. Была проведена реконструкция участка ГЛС и частично, для финишных стадий, участка АФС. Реконструкция осуществлялась по типу встроенного модуля (подрядчики – Российско-Корейская компания «Фармстрой РК» в составе проектно-строительной компании «Чистый воздух» и ООО «ПромКонВент»). Эти участки по конструкционным материалам, воздухоподготовке, зонированию и поточности (сырья и персонала) соответствуют проекту на производство таблеток ЛИКОПИД® в условиях GMP. Производство было оснащено новым оборудованием (высокоскоростной смеситель-гранулятор HLM-50, производитель «HANLI», Южная Корея; таблетпресс Pressima, производитель «KREMER», Швейцария; автоматическая блистерная машина BM-140, производитель «DGM Pharma Apparate», Швейцария/Китай (фото 2); система фильтров для очистки сжатого воздуха, производитель «Ultrafilter», Германия); маркиратор картонных пачек HYS 820, производитель «DGM Pharma Apparate», Швейцария/Китай). Для прове-

дения заключительных стадий выделения субстанции ГМДП в помещениях категории чистоты «D» установлена лиофильная сушилка Vir TisLitra ES, США (фото 3). Была оборудована ламинарная зона для отбора проб сырья на сырьевом складе. Перед пуском реконструированного производства были проведены работы по квалификации нового оборудования и валидации систем вентиляции и помещений «чистой зоны» (подрядчики ООО «Блок Вест холдинг» и ООО «Центр валидации-АЦВИ»). Внедрена система самоинспекции всех подразделений. Проведено обучение всего производственного персонала правилам GMP с привлечением специалистов ЗАО «Скиф» и организацией мастер-классов ведущих специалистов российского предприятия, аттестованного на соответствие GMP.

Была обновлена и дополнена трехуровневая система документации (на сегодня она включает 329 позиций), создан отдел обеспечения качества и разработана политика в области качества, разработаны спецификации на производственные помещения, инженерные системы, сырье и материалы, полупродукты, конечный продукт, персонал и оборудование. Разработаны Мастер-файл предприятия и валидационный мастер-план. Создан Совет по качеству. Проведен аудит поставщиков ключевого сырья и материалов и, по его итогам, их ротация. Разработаны программы обучения GMP руководителей, специалистов и рядового персонала. Усовершенствованы маршрутные карты и производственные отчеты по ведению технологических процессов с целью осуществления большего контроля за стандартностью производства. Стартовавшие в эти годы процессы самоинспекции, обучения, валидации, статусного контроля и другие, предусмотренные нашей системой обеспечения качества, стали обязательными атрибутом работы предприятия.

В 2007-2008 гг. были ужесточены требования к сырью и материалам: осуществлен переход на работу со вспомогательными ингредиентами только фармакопейного (EuPharm) качества. Через процедуру аудита и одобрения поставщика заменен поставщик вторичной упаковки. При этом

приоритет отдан поставщику, имеющему сертификат, подтверждающий соответствие Системе Менеджмента Качества требованиям международного стандарта ISO 9001. Приобретена новая машина для фальцевания инструкций по применению лекарственных средств FA 24/AS, производитель «GUK», Германия. Советом по качеству были составлены карты критических точек у технологических процессов. Введено мониторингирование качества воды очищенной и микробиологической чистоты производственных сред.

Для усовершенствования стратегии контроля и управления технологическими процессами и достижения спланированного качества с учетом рекомендаций ICH Q8 («Фармацевтическая разработка») проведены дополнительные исследования по всем операциям технологических процессов, как для готовых лекарственных форм, так и для субстанции.

В 2009-2010 гг. на основе полученных результатов проведена корректировка промышленных технологических регламентов. При этом, с учетом полученных данных при дополнительных исследованиях, проведена оценка рисков в случаях появления отклонений при проведении технологических процессов. Таким путем наше предприятие подошло к освоению рекомендаций ICH Q9 («Управление рисками по качеству»). Параллельно с работой по усовершенствованию технологических процессов и методов их контроля, были разработаны и внедрены стандарты предприятия «Система корректирующих и предупреждающих действий («CAPA»)» и «Управление изменениями систем и процессов». С 2009 г. введено в практику оформление отчетов по качеству. Закуплено дополнительное новое оборудование на участок АФС.

В 2011 г. создан и внедрен стандарт предприятия «Система управления рисками». Данный стандарт устанавливает методику оценки рисков для выпускаемой предприятием ЗАО «ПЕПТЕК» продукции на всех этапах жизненного цикла. С этой целью на каждый выпускаемый продукт ведётся файл менеджмента риска. Переоценка рисков проводится не реже 1 раза в год. При этом учитываются все случаи



Фото 1. Работа на таблетировочном прессе



Фото 2. Работа на блистерном автомате

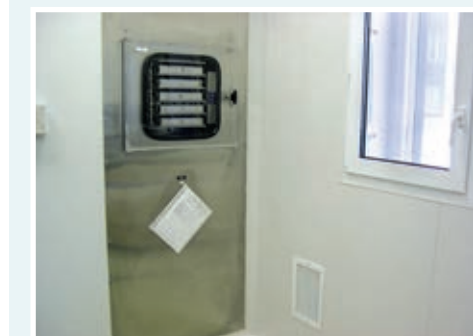


Фото 3. Лيوфильная сушилка для субстанции ГМДП



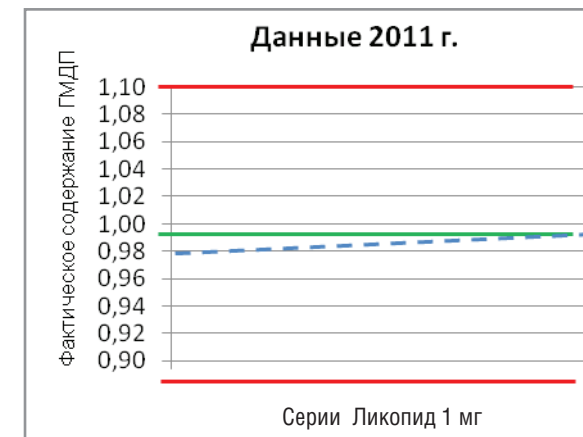
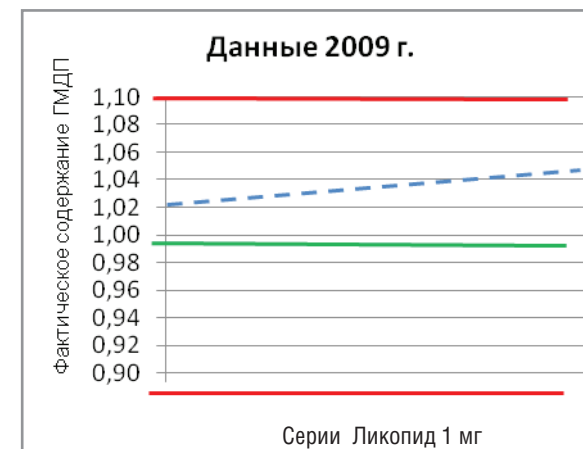
Фото 4. Фильтромодуль на участка АФС

отклонений от технологического режима, которые произошли за год, а также поступление новой, неучтенной ранее информации, способной повлиять на качество препарата.

Проведена реновация «чистой зоны», созданной в 2005 г., в том числе передаточных окон и материальных шлюзов. Система контроля и регистрации климатических параметров и перепадов давления в помещениях «чистой зоны» с показывающей на табло и записывающей на логгеры переведена на компьютеризованную систему непрерывного мониторинга этих параметров.

С учетом новых требований введенного в действие ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP ЕС)», в части II которого сформулированы требования GMP к производству субстанций, на участке производства Активных Фармацевтических субстанций (АФС) места проведения работ с полупродуктами, сопряженные с опасностью внесения микробиологических загрязнений, отнесены к критическим и оборудованы мобильными локальными «чистыми рабочими местами»: фильтромодулями (блок-установками), обеспечивающими однонаправленные вертикальные потоки очищенного воздуха в требуемые области (фото 4). Для локальных «чистых рабочих мест» проведена процедура валидации в форматах IQ, OQ и PQ. С 2011 г. для «чистых рабочих мест» ведется мониторинг по показателю микробиологической чистоты.

Перечисленные основные вехи календаря мероприятий предприятия по организации Надлежащей Производственной Практики отражают лишь часть аспектов приближения к ней. Их можно образно назвать «надводной частью айсберга», которая, как известно, является его меньшей частью. Глубинная, большая часть работы, зависит от правильного понимания на предприятии сути Надлежащей Производственной Практики, поскольку никакие рекомендательные документы не в силах охватить все производственные факторы. При создании GMP на нашем предприятии мы во главу угла положили принцип «от качества посредством тестирования готовой продукции к качеству на этапе разработки и выпуска продукции». Именно этот принцип послужил нашим стимулом к проведению дополнительных технологических исследований и усовершенствованию проведения технологических процессов и контроля производства готовой лекарственной формы и субстанции в 2008-2009 годах. Реализованные факторы ICH Q10 («Фармацевтическая система качества») – Управление знаниями и Управление рисками – принесли свои плоды. Проведенная на базе Отчетов по качеству проверка эффективности принятого подхода к ведению производства показала, что производству удалось приблизиться к стабильности в проведении процессов и достигнуть большей стабильно-



— Верхняя и нижняя контрольные границы
— Среднее содержание ГМДП в таблетке по ФСП
- - - Линия тренда фактического содержания ГМДП в готовой продукции

Рис.1 Линии трендов фактического содержания ГМДП в таблетках Ликопад 1 мг

сти качества продукции. Последнее наглядно иллюстрируется на рисунке 1 сравнением положения линий трендов фактического содержания ГМДП в таблетках готовой продукции Ликопад 1 мг в 2009 и 2011 г.

В наших планах на будущее – еще строже следить за качеством продукции, совершенствуя методы контроля качества. Планируется введение дополнительных факультативных показателей качества, с учетом тенденций мирового сообщества фармацевтических производителей, поскольку только так, все время совершенствуясь, можно выполнить свою миссию обеспечения потребителей высококачественными лекарственными препаратами.



Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая,
16/10 (ИБХ РАН)
тел./факс: +7 (495) 330-74-56, 429-80-10,
429-77-40
E-mail: peptek@peptek.ru