

Практика использования изолирующих и барьерных технологий для производства лекарственных средств, содержащих опасные вещества

Головушкина Вера Васильевна,
Директор по качеству ООО «Р-Опра»

GMP

X Всероссийская
GMP-конференция

Производство ЛС, содержащих опасные вещества, в ГК Р-Фарм



ООО «Р-Опра» г. Зеленоград, Россия

Нестерильные ЛС:

- таблетки
- таблетки п.п.о.
- капсулы

Стерильные ЛС:

- растворы
- концентраты
- лиофилизаты

Цитостатики, цитотоксики, гормоны,
прочие



АО «ОРТАТ», Костромская обл., Россия

Нестерильные ЛС:

- таблетки
- таблетки п.п.о.

Цитостатики, цитотоксики, прочие



«R-Pharm» GmbH, г. Иллертиссен, Германия

Нестерильные ЛС:

- Таблетки
- Таблетки п.п.о.

Иные высокотоксичные вещества



Рекомендация Коллегии ЕЭК от 21.05.2020 № 9 «О Руководстве по производству лекарственных средств, содержащих опасные вещества»

- **барьерная система с ограниченным доступом (RABS)** - разновидность барьерной системы, которая сокращает или исключает пребывание персонала в критической производственной зоне, и которая обеспечивает степень контроля контаминации ниже, чем степень контроля контаминации обеспечиваемая барьерным изолятором;
- **барьерный изолятор** - отсек производственной зоны, в который подается воздух профильтрованный через HEPA фильтр и который обеспечивает целостную постоянную изоляцию своей внутренней среды от окружающей производственной среды, в том числе от окружающего воздуха и персонала;
- **барьерная технология** - система, сконструированная для разделения персонала и продукции, удерживания контаминантов или разделения двух зон, представляющая собой барьерный изолятор (БИ) или барьерную систему с ограниченным доступом (RABS);
- **изолирующие средства защиты дыхания** (дыхательные аппараты) должны обеспечивать подачу воздуха, безопасного для дыхания, во избежание вдыхания воздуха из помещения.



- Проектирование, организация производства и эксплуатация производственных объектов, на которых производятся лекарственные средства, содержащие опасные вещества, должны соответствовать основным принципам **Правил надлежащей производственной практики, Постановлению Правительства РФ № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств», Рекомендаций Коллегии Евразийской экономической комиссии № 9 «О Руководстве по производству лекарственных средств, содержащих опасные вещества»** в целях:
 - а) обеспечения качества **продукции**;
 - б) защиты **персонала** на каждой технологической операции от возможного вредного действия продукции;
 - в) защиты **окружающей среды** от контаминации и защиты населения от возможного вредного действия продукции.
- Производство продукции следует осуществлять в отдельных, специально предназначенных и обеспеченных всем необходимым помещениях. Такие помещения могут располагаться в одном здании вместе с помещениями, предназначенными для производства другой продукции, но должны быть отделены физическим барьером и иметь отдельные входы, комнаты для персонала и системы подготовки воздуха. При оценке рисков следует определить степень разделения прилежащих помещений и возможность пользования общими вспомогательными системами.
- Предпочтительно проектировать закрытые производственные объекты.



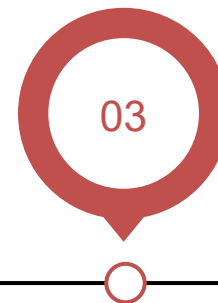
Предпроектная проработка

- Продуктовый портфель
- Оценка возможности совмещения производства ЛС
- Анализ рисков по выбору концепции пр-ва (барьерные системы с ограниченным доступом или барьерные изоляторы, изолирующее оборудование или изолирующие средства защиты дыхания)
- ТЗ на проектирование



Проектирование

- Проектирование технологических⁵ решений производства с учетом выбранной концепции
- Проектирование систем HVAC включая выстраивание концепции перепадов давления...
- Система деkontаминaции персонала
- Система обеззараживания отходов (твердых и жидких), система очистки выбрасываемого в атмосферу воздуха



Экспертиза проекта

- Квалификация проекта (DQ)
- Экспертиза проектной документации на соблюдение требований законодательства РФ



Реализация проекта

- Строительство, оснащение и ввод в эксплуатацию
- Построение и внедрение ФСК
- Квалификация, валидация
 - Анализ надлежащей организации, постоянное улучшение

На стадии проектирования предприятия Р-Опра были учтены требования к организации производства в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики, с учетом требований защиты **продукта, персонала и окружающей среды**

Предотвращение перекрестной контаминации



- ✓ Выделение производства или выделение оборудования, форматных частей
- ✓ Исключение рециркуляции воздуха
- ✓ Использование одноразовых систем
- ✓ Использование барьерных/изоляторных технологий
- ✓ Валидация очистки с использованием специфичных методик по каждому ЛС

Защита персонала



- ✓ Барьерные/изоляторные технологии
- ✓ Автоматическая мойка оборудования
- ✓ Использование СИЗ в процессе работы
- ✓ Переключение на аварийный режим работы системы вентиляции, использование аварийных комплектов СИЗ с защитой органов дыхания при аварийных ситуациях...
- ✓ Замена HEPA фильтров на вытяжке с использованием системы BIBO

Предотвращение загрязнения окружающей среды



- ✓ Барьерные/изоляторные технологии
- ✓ Каскад перепадов давления
- ✓ Дополнительные HEPA фильтры на вытяжке в помещениях/оборудовании /зонах с риском запыления опасными веществами
- ✓ Аварийный режим работы системы вентиляции
- ✓ Выделенная система канализация с обеззараживанием стоков

Организация производства ЛС, содержащих опасные вещества

Проведение операций, несущих риски запыления опасными веществами, в изоляторах:

- отбор проб опасных веществ
- подготовка АФС (просев, взвешивание и др.)
- подготовка проб АФС и ЛС для проведения контроля качества



Организация производства твердых нестерильных ЛС, содержащих опасные вещества

Использование технологического оборудования в изоляторном исполнении, использование закрытых систем для подготовки сырья, передачи продукта на разных стадиях производства, что обеспечивает защиту персонала и окружающей среды при производстве ЛС, содержащих опасные вещества



Организация производства стерильных ЛС, содержащих опасные вещества

Использование технологического оборудования в изоляторном исполнении для подготовки сырья, одноразовых систем, оборудования в изоляторном исполнении или в исполнении RABS для стадий приготовления и розлива продукта, что обеспечивает защиту персонала и окружающей среды при производстве ЛС, содержащих опасные вещества



9



Организация производства твердых нестерильных ЛС, содержащих опасные вещества

На участке по производству ЛС, содержащих опасные вещества, установлено оборудование НЕ в изоляторном исполнении.

Предотвращение выхода опасных веществ обеспечивается посредством:

- каскада перепадов давления
- поддержания отрицательного давления в зонах присутствия открытого продукта
- системы запирающих тамбур-шлюзов,
- установки дополнительных НЕРА фильтры на вытяжке в помещениях,
- системы безопасной замены фильтров BIBO (bag-in, bag-out)



Организация производства твердых нестерильных ЛС, содержащих опасные вещества

В помещениях с максимальной вероятностью воздействия АФС на организм персонала (производственные помещения, помещение отбора проб, помещение безопасной замены фильтров), используются защитные изолирующие костюмы с принудительной внешней подачей сжатого воздуха для дыхания персонала через пневмосистему.





Спасибо за внимание!