

Добра производствена практика на
лекарствените продукти (GMP)

5. Производство –

“Горещи теми – проблеми, примери”

инж. Стефан Кафеджийски

Експерт-консултант R&D, RA, GMP, GDP, QA

Kaf Innova Pharma Ltd., София

kafedjiiski@yahoo.com



Въведение

- През февруари 2007 г., за първи път, Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) публикува **анализ на констатациите от регулаторните инспекции** по централизирана процедура.
- Докладът за констатациите от инспекциите обхваща периода 1995-2005 г.
- Докладът се основава на 435 бр. инспекции и съдържа общо 9465 несъответствия, от които 193 - критични (2 %), 989 - големи (10 %) и други – 8283 (88 %).
- Несъответствията в доклада са класифицирани в 40 категории.
- Целта на документа е да се даде указание за най – често разпространените грешки и несъответствия на EU GMP.

Класиране на първите 10 категории общо GMP несъответствията за 1995/2005 г.

No	Категория на GMP несъответствие	Брой	Честота [%]
1	Документация – елементи/ процедури на системата по качество	1341	14.1
2	Проект и поддържане на помещения	634	6.7
3	Проект и поддържане на оборудване	594	6.2
4	Документация – производство	526	5.5
5	Контаминация, микробиологична	463	4.9
6	Документация – спецификация и изпитване	432	4.5
7	Етикетиране на статус – в процес, помещение, оборудване	371	3.9
8	Мониторинг на околната среда	323	3.4
9	Валидиране на процес	317	3.3
10	Вземане на проба – процедури, средства, помещения	297	3.1



Въведение

- Таблицата показва, че на върха на класацията е категорията “документация на системата по качество” – 14,1 %. Ако се прибавят т. 1, 4 и 6, общо несъответствията за документация възлизат на 24 % от всичките констатации. Тази висока стойност подчертава важността на нивото и съответствието на GMP документацията във фармацевтичната индустрия.
- Други често срещани несъответствия са били “проектът и поддържането на помещения/ оборудване – 6,7 %, съответно 6,2 %.



Глава 5. Производство - Валидиране

*Приложение 15 Квалификация и валидиране
(юли 2001 г.).*

Validation master plan (VMP);

- **Qualification of systems and equipment:**

1. Design qualification
2. Installation qualification
3. Operational qualification

4. **Performance qualification;**

- **Qualification of established (in-use) systems and equipment;**

- **Process Validation**

- **Cleaning validation**

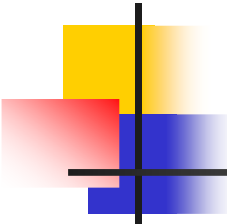


Process validation scheme at packaging lines - *matrixing principle*

- If **new blister formats** will be introduced at the blister forming lines a **revalidation** is necessary.
- The tools are prescribed in the product related packaging specifications (packaging ticket).
- With the criteria “pharmaceutical dosage form” and “product dimension” **new product formats can be integrated in an existing product matrix.**
- One format must be validated per group. The matrixing principle is applicable for products with similar production processes and the same API (but different dosages).

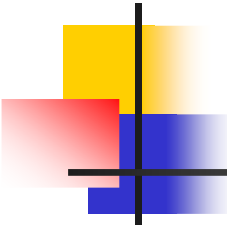
Product Matrix

Main group:	Sub group	Products:		Bottom film:	Status per main group:
	Tool #	Finished:	To be checked:		
<u>1</u> Sugar coated tablets Filmtablets Tablets	6		Three consecutive batches xyz	PP PP PP	Group 1: One product from 6 or 10 has to be validated.
	10		Three consecutive batches xyz	PP	
	13	Three consecutive batches xyz		PVC PVC	
<u>2</u> Tablets	18	Three consecutive batches xyz		PP PP	Group 2 Finished
	19	Three consecutive batches xyz		PP PP	



Производствени операции. Отклонения (deviations) от инструкции и процедури (EU GMP)

Неуспехът да се идентифицира и да се коригира коренната причина за отклонения продължава да бъде основно безпокойство за регулаторните агенции. Регулаторните агенции очакват от компаниите бързо да идентифицират, напълно да изследват и правилно да анализират, и документират отклонения и непланирани инциденти относно качеството.



Производствени операции. Отклонения (deviations) от инструкции и процедури (EU GMP)

5.15 Всяко отклонение от инструкции или процедури трябва **максимално да се избягва**. Ако все пак се случи отклонение, то трябва да бъде **одобрено** от компетентно лице, а когато е необходимо, със заангажиране на отдела за контрол на качеството.

4.17 i) Партидни записи

*Бележки за специални проблеми, включващи подробности за всяко **отклонение** от производствената рецепта и технологичните инструкции с писмено **одобрение**.*



СОП – Докладване на производствени инциденти/ отклонения

- **Цел**

Да се регламентира реда за докладване на производствени инциденти и отклонения от инструкции, установени контроли по време на производство (параметри), спецификации за междинни и насипни продукти, спецификации за крайни продукти.

- **Обхват**

Тази СОП се прилага в производствената единица

- **Отговорности**

Целият производствен персонал, технолози и ръководител са отговорни за следването на тази процедура. Технологиът на всяка производствена операция е отговорен за всяко отклонение, за взетите решения след производствен инцидент и за своевременно уведомяване на отдела за осигуряване на качеството.

СОП – Докладване на производствени инциденти/ отклонения

Определения

- **Инцидент:** Кратко отклонение (excursion) от параметри на процеса, неповлияващо директно качеството на продукта.
Например: неизправност на оборудване, която не въздейства на продукта.
- **Отклонение:** Параметър на процеса, който е извън установените граници; качеството и чистотата на продукта са под въпрос.
Например: добив, външен вид, температура, време на смесване, неизправност на критично оборудване
- **Критично отклонение:** Процесът е проведен неправилно. Качеството и чистотата на продукта са повлияни.
*Например: използвано е неправилно помощно вещество или в неточно количество; **погрешно етикетиран продукт.***



СОП – Докладване на производствени инциденти/ отклонения

- **Процедура**

- Документират се всички инциденти и отклонения във формата за докладване.
- Всички инциденти и отклонения трябва да бъдат записани и подписани по време на събитието в партидните записи. Забележката трябва да описва случката и предприетото корективно действие. Тя трябва да бъде подписана и датирана от съответния технолог.
- Корективното действие трябва да се препоръча от ръководителя на производство, който одобрява и подписва партидните записи.

ДОКЛАД ЗА ИНЦИДЕНТ/ ОТКЛОНЕНИЕ

Доклад №: _____

Участък: _____

Дата: _____

Докладвал: _____

Инцидент [] Отклонение [] Критично отклонение []

Дата на случката: _____

Засегнат материал/ междинен продукт/ продукт/ партиден номер

1) Описание на инцидента/ отклонението (етап на процеса, партиден номер, резултат):

2) Брой на случките за същия продукт от предходни периоди:

3) Предприето действие (кой е уведомен, кой е одобрил действието, какво е направено, предходни действия от минали случки):

4) Обосновка на действието (минали случки, литература, съвет на експерти):

5) Значение на случката относно процеса или продукта (ефект върху добива, стабилността):

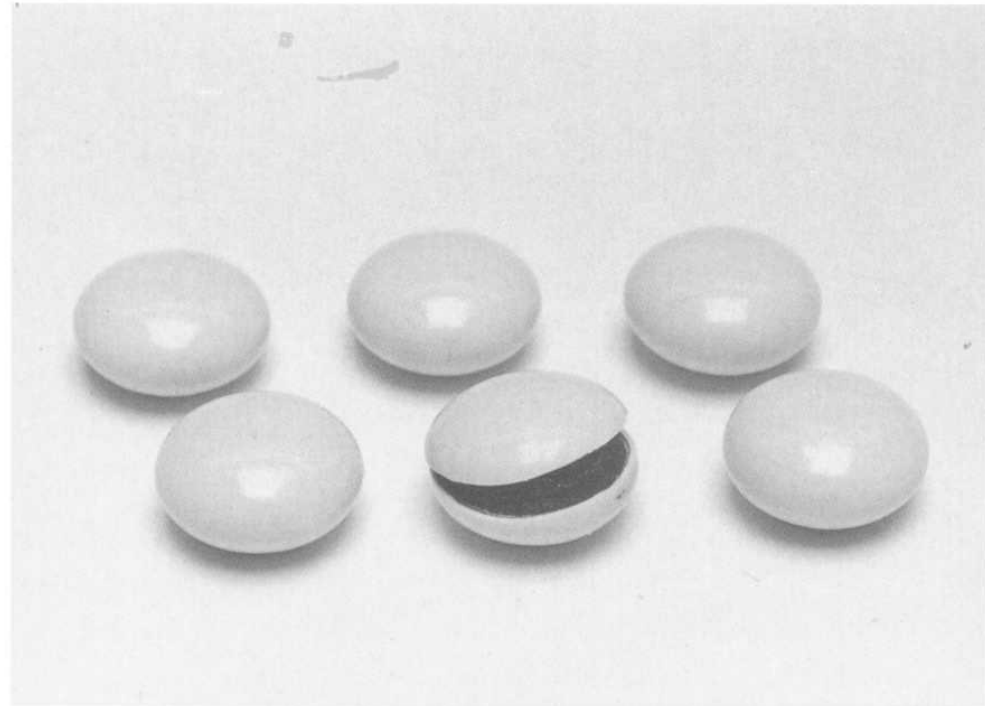
6) Превантивна мярка (ревизиране на процедура, инструкция, форма за партидни записи, поправка или ревалидиране на оборудване, повторно обучение на персонал):

Product – Related Deviations (Defects)

Sugar-coated tablets and Film-coated tablets

Cracks

**Пример: Пукнатини
Клас - критичен**



Product – Related Deviations (Defects)

Sugar-coated tablets and Film-coated tablets

**Пример: частично
разтворени, залепнали
Клас - критичен**

Coated tablets partially dissolved,
with water stains, and sticking together as a result
of moisture influence





Packaging – Related Deviations

1. Batch Number
2. Expiration dates
3. *Packaging Materials Used*
- 4) Packaging Materials Contamination
- 5) Imprints on Packages
- 6) Labeling
- 7) *Sealing, Blister Packaging*
- 8) *Testing for Leaks*
- 9) Filled Amounts

Packaging – Related Deviations

Sealing, Blister Packaging

Примери:

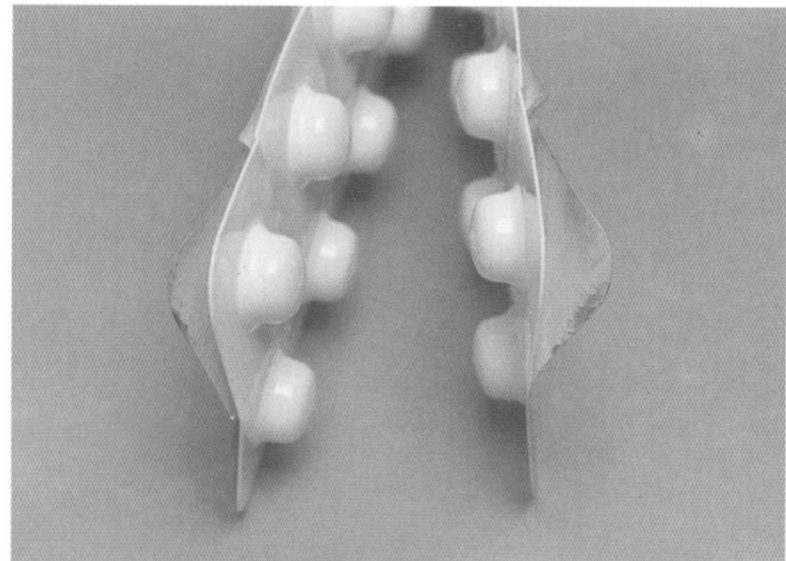
- механични повреди
 - слабо залепване
- Клас - критичен**

Packs mechanically damaged, including damage to aluminum foil during processing (rips)

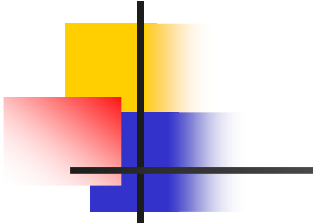
– Evaluation of individual blanks



Packs poorly sealed (foil can be pulled off)



Statistical evaluation of defects



Sampling Table for Inspection by Attributes (L ≈ 95%)

Defect Class	1		2	3	4	5
	Critical Defects		Major Defect Product Useless	Major Defect Usability greatly reduced	Minor Defect	Minor Defect Cosmetic defect
Lot Size N		AQL	0,1	0,4	2,5	6,5
		n Number of Samples				
up to 500	Inspections must be carried out before, during, and after manufacturing with highest technical certainty and using samples with the highest probability to ensure zero defects.	80	0	1	3	9
501– 1200		80	0	1	3	9
1201– 3200		125	0	2	5	12
3201– 10000		200	1	2	7	18
10001– 35000		315	1	3	10	27
35001–150000		500	1	5	15	44
150001–500000		800	2	7	22	63
more than 500000	1250	3	10	33	96	
<u>SPECIAL INSPECTION</u>						
For some defect types inspections for AQL 0.015 are specified.						
N 10001–100000 n-c 2250–1.						
N 100001– 10 ⁶ n-c 4800–2.						

Statistical evaluation of defects

Sampling Table for Expensive and Destructive Inspections

Defect Class	1		2	3	4	5
	Critical Defects		Major Defect Product Useless	Major Defect Usability greatly reduced	Minor Defect	Minor Defect Cosmetic Defect
Lot Size N		AQL n Number of Samples	0,1	0,4	2,5	6,5
up to 500	Inspections must be carried out before, during, and after manufacturing with highest technical certainty and using samples with the highest probability to ensure zero defects.	13	0	0	1	2
501 – 1200		20	0	0	1	3
1201 – 10000		32	0	0	2	4
10001 – 35000		50	0	1	3	6
35001 – 500000		80	0	1	4	8
more than 500000		125	0	2	6	12

Case Study

ФОРМА

за инспекция на вторична опаковка

Наименование на лекарствения продукт..... <i>Амисодарон 200 mg x 30</i>	Партиден №..... <i>015203</i>
Размер на инспектираната партида /брой кутии/..... <i>9174</i>	Дата: <i>30, 31 01.03.</i>
Размер на пробата..... <i>200бр</i>	

БРОЙ ДЕФЕКТИ

Критични дефекти
AQL = 0 %

1. Погрешен партиден №
/липса на партиден №/, /не се четат/
.....
2. Погрешен /липса на / срок на
годност
3. Погрешна листовка
.....

Общо дефекти
.....
.....

Приемам: *До*

Забележка:

Главни дефекти
AQL = 0,65%

1 дефект = 1 дефектна кутия

1. Размазан печат
/не се четат обозначенията/
.....

Общо дефекти
Дефектни единици.....
Лимит *3*

Отхвърлям *Не*

Второстепенни дефекти
AQL = 2,5 %

2 дефекта = 1 дефектна кутия

1. Криво залепена кутия
2. Лошо изрязване на капака
/не се затваря добре/
3. Разлика в цветовете
4. Дефекти върху картона
5. Липса на листовка

Общо дефекти
Дефектни единици.....
Лимит *10*

Инспектирал: *Е. Родослов*



Метод за определяне на херметичност на блистерите

Изпитват се толкова блистера, колкото се получават при един удар на ударното устройство на блистер автомата.

Апаратура:

Вакуум ексикатор свързан с вакуум помпа

Реактиви:

Цветен разтвор – 0,100 г бромтимолово синьо и 0,150 г сух натриев карбонат се разтварят в 500 ml вода.

Начин на изпитване:

Блистерите се поставят в ексикатор, съдържащ синьо оцветен разтвор. Ексикаторът се свързва към вакуум 400 mm живачен стълб ($5,3 \cdot 10^4$ Pa) за 1 минута. Вакуумът се отстранява, след което блистерите се измиват с вода и се оценяват визуално.

Оценка на резултатите:

Ако една или повече таблетки са оцветени и мокри, блистер автомата се спира и се пренастройва.

Vacuum Leak Testing (Blue Dye Test)



The packaging form will be entered into a vacuum container (150, 200 or 250 mm diameter), which is filled with a methylene blue bath. The pump integrated into the control unit of the VDT creates a vacuum in the container (adjustable from -100 to -800 mbar). At the moment when the vacuum pump is switched off, air is sucked into the container and methylene blue water sucked into any imperfectly sealed packaging units.

Current Trends In Blister Integrity Testing

Non-contact Method: Laser Based Sensor

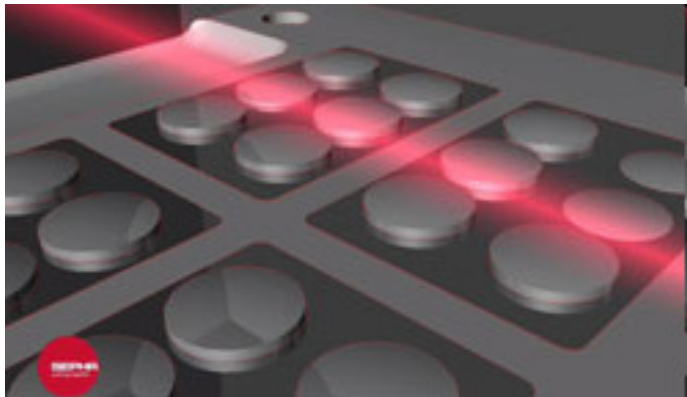
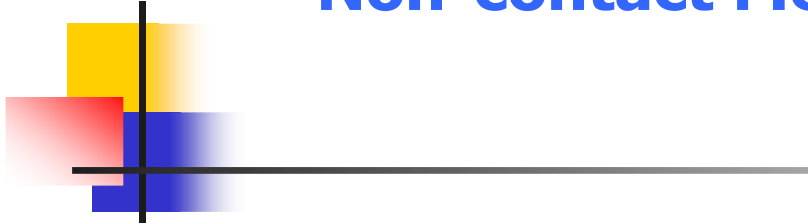


Fig.1: Non-destructive leak testing machine for blister packs utilizing the state-of-art non contact scanning technology at an affordable price. The perfect alternative for Blue Dye test





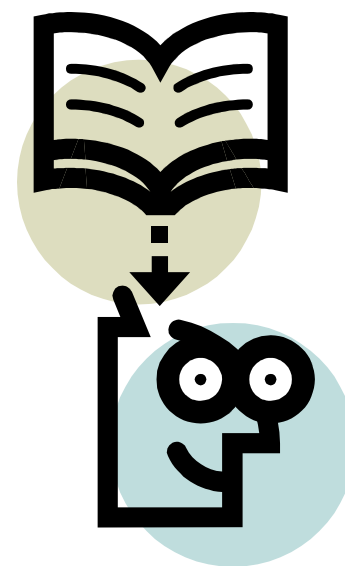
Преработване (reprocessing) и възстановяване (recovery) на материали и продукти

Това е една област от производството, която за повечето фирми е неприятна, даже се изпитва страх, но за съжаление, тя съществува в реалната практика и затова трябва да бъде стриктно регламентирана и документирана. Обект на процеса на преработване са междинни, насипни и крайни продукти, които не отговарят на спецификациите за качество.

В обхвата на преработване се включват различни способности: физико-химично или механично преработване, повторно етикетиране, **повторно опаковане**.

Преработване (reprocessing) и възстановяване (recovery) на материали и продукти (EU GMP)

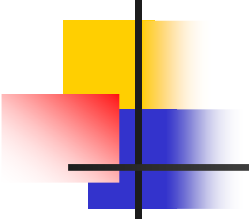
5.61 Отхвърлените материали и продукти трябва да бъдат ясно обозначени като такива и да бъдат съхранявани отделно в ограничени зони. Те трябва или да бъдат върнати на доставчиците, или **когато е възможно, да се преработят или унищожат**. Всяко от тези действия трябва да бъде одобрено и записано от упълномощен персонал.





Преработване (reprocessing) и възстановяване (recovery) на материали и продукти (EU GMP)

- 5.62 Преработването на отхвърлени продукти трябва да бъде **по изключение**. То е допустимо само когато качеството на крайния продукт не се повлиява, когато се спазват спецификациите и когато то се извършва в съответствие с определена и утвърдена **процедура** след оценка на възможните рискове. За преработването трябва да се състави **запис**.
- 5.64 Необходимостта от **допълнително изпитване** на всеки краен продукт, който е бил преработен, трябва да бъде преценена от отдела за контрол на качеството.



Преработване (reprocessing)

Определения

EU GMP

Reprocessing – обработване повторно на цяла или част от дадена партида продукт с неприемливо качество от определен етап на производствения процес, за да може чрез една или повече допълнителни операции да се постигнат изискванията за качество.

Допълнителен термин от индустрията

Reworking - преработване на цяла или част от една партида продукт, която не отговаря на стандарти или спецификации, чрез един или повече технологични етапи, които са различни от тези на установения технологичен процес, за да се получи продукт с приемливо качество.



Преработване (reprocessing)

Регулаторни аспекти

Re-processing – преработването е дейност на повтаряне на технологични етап (и), **които са част от установения технологичен процес.**

Volume 2B

Notice to Applicants, **Module 3**

3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls

“Proposals for the **reprocessing** of materials should be justified. Any data to support this justification should be either referenced or filed in this section (3.2.P.3.3).”



Преработване (reprocessing)

Регулаторни аспекти

FDA, Guideline for submitting supporting documentation in drug applications

II.E.2.Reprocessing Operations

Before reprocessing a drug product, the applicant should consider the **effects of reprocessing on stability and bioavailability**. To permit approval of the reprocessing of batches of bulk, in-process, and finished drug products that do not conform to established specifications, the original submission of an NDA may include proposals for reprocessing procedures that cover possible foreseeable deviations from specifications (e.g., weight variation, content uniformity, unacceptable tablet coating, etc.). *Such reprocessing may require additional amounts of one or more of the components; however, the amounts added should not result in a component being present beyond the reasonable variations provided for in the formulation.*



Преработване (reprocessing)

Регулаторни аспекти

Reprocessing due to deviations not anticipated in the original NDA should be covered by a **supplemental application**. Approval of reprocessing procedures must be obtained before release of the reprocessed drug or drug product. These supplements may be directed to the reprocessing of a specific lot/batch or may be submitted as a new procedure. Supplemental applications for reprocessing should include the following:

II.E.2.a.A specific and complete **description of the rejected material** including a statement of the deviation(s) from the specification(s).

II.E.2.b.A detailed description of the proposed reprocessing **procedure**, including **controls beyond those established for routine production**.

II.E.2.c.A statement of the **maximum time elapsed between the initial manufacture and the time of reprocessing**, and the storage conditions during this interval.



Преработване (reprocessing)

Пример за **злополучна** практика

САЩ, 1996 г.

Генеричната фирма Mutual Pharmaceutical Co., Inc., Philadelphia беше осъдена да плати глоба \$3,250,000 поради фалшиви изявления, фалшиви партидни записи и неодобрен производствени процедури. Също за виновни бяха признати вице-президента по операции на фирмата и директора по контрол на качество.

Фактите

Фирмата е притежавала регистрации на продукти **без обявяване в заявките операции на преработване на продуктите.**

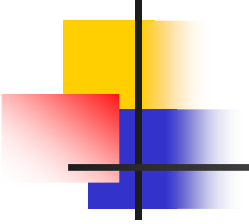
По време на FDA инспекция, вицепрезидентът обяснява, че фирмата никога не е преработвала партиди. По-късно, FDA предприема интервюта със служители на фирмата и установява, че фирмата има **често проблеми с ниска механична якост** на acetazolamide 250mg tablets и sulfasalazine 500-mg tablets. Тези партиди таблетки били смилани, смесвани с добавяне на магнезиев стеарат и прибавяни към други партиди или пък самостоятелно повторно таблетирани.



Преработване (reprocessing)

Изводи и принципи

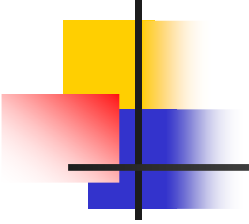
- Най-добрата политика за преработване на краен продукт е да не се прави преработване.
- Икономически обосновано може да бъде само по отношение на много скъпи продукти.
- Подходът към преработването следва да бъде както при разработване на една нова технология.
- Пълно описание на отклонението от спецификацията на продукта и анализ на проблема.
- Фармацевтично разработване на процеса и аналитично разработване.



Преработване (reprocessing)

Изводи и принципи

- Изследване ефекта на преработване върху профила на степен на разтваряне.
- Провеждане на изпитвания за стабилност на продукта.
- Провеждане на пилотни експерименти.
Валидиране на процеса.
- Изготвяне на пълна документация за преработването и представяне в ИАЛ за одобрение.
- Изготвяне на производствена документация.



Преработване (reprocessing)

Изводи и принципи

- Продуктът се преработва под нов партиден номер.
- Срокът на годност се определя въз основа на датата на производство на оригиналната партида.
- Партидата се изпитва цялостно за съответствие със спецификацията от КК.
- Партидното досие се оценява от ОК.
- Партидата се освобождава от Квалифицираното лице.