

ВАЖНОСТЬ И ОСОБЕННОСТЬ САМОИНСПЕКЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ В СООТВЕТСТВИИ С ПРАВИЛАМИ GMP

Садвакас Эльдана Муратқызы

студент 4 курса, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени
С.Д.Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы

Кусниева Алия Еркеновна

доц. кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик, канд. хим. наук, Ph.D., НАО
«Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», Казахстан,
Алматы

IMPORTANCE AND SPECIFICITY OF SELF-INSPECTION IN PHARMACEUTICAL MANUFACTURING IN ACCORDANCE WITH GMP REGULATIONS

Eldana Sadvakas

4th year student, S.D.Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan. Almaty

Aliya Kusniyeva

*Associate Professor of the Department of Engineering Disciplines and Good Practices, Candidate of
Chemical Sciences, Ph.D., NJSC «Kazakh National Medical University» named after
S.Zh.Asfendiyarov, Kazakhstan. Almaty*

Аннотация. Важность самоинспекции в фармацевтической промышленности заключается в выявлении несоответствия в отношении производственных практик, систем контроля качества, процедур обеспечения качества, инженерных практик, условий окружающей среды и т.д.

Качество работы любого предприятия зависит от проведения самоинспекции, которая готовится к инспекции более высокого уровня -Регуляторного органа.

Особенность самоинспекции в фармацевтическом производстве заключается в том, что она позволяет компании принимать меры заблаговременно для исправления возможных проблем и повышения качества продукции. В ходе самоинспекции проводится систематический анализ всех аспектов производственного процесса, от поставки сырья и лабораторных испытаний до процедур контроля качества и управления персоналом.

Проведение самоинспекции предназначено для обнаружения и анализа отклонений и предложения необходимых для предупреждающих и корректирующих действий. Такие инспекции должны планироваться отделом контроля и обеспечения качества, обладающими знаниями в отношении нормативных требований в данной конкретной области. Самоинспекция на фармацевтическом предприятии должна проводиться для всех отделов и цехов на производственном предприятии в соответствии с требованиями GMP, не реже одного раза в год, с утвержденным графиком отдела обеспечения качества.

Во время самоинспекции проверяется технологическая документация производственной линии в соответствии с требованиями GLP и GMP.

Abstract. The importance of self-inspection in the pharmaceutical industry is to identify non-conformance with respect to manufacturing practices, quality control systems, quality assurance procedures, engineering practices, environmental conditions, etc.

The quality of any company depends on self-inspection, which is in preparation for the inspection of a higher level - Regulatory Authority.

The peculiarity of self-inspection in pharmaceutical production is that it allows the company to take measures in advance to correct possible problems and improve product quality. The self-inspection systematically analyses all aspects of the production process, from raw material supply and laboratory testing to quality control procedures and personnel management.

Self-inspections are designed to detect and analyse deviations and suggest the necessary preventive and corrective actions. Such inspections should be planned by the quality control and quality assurance department with knowledge of the regulatory requirements in that particular area. Self-inspections in the pharmaceutical plant should be carried out for all departments and workshops in the production plant in accordance with GMP requirements, at least once a year, with an approved schedule by the quality assurance department.

During the self-inspection the technological documentation of the production line is checked in accordance with GLP and GMP requirements.

Ключевые слова: самоинспекция, лекарственные средства, корректирующие и предупреждающие действия, отклонения, CAPA, GMP.

Keywords: self-inspection, medicines, corrective and preventive actions, deviations, CAPA, GMP.

Введение.

Самоинспекция в фармацевтическом производстве – это процесс, в ходе которого сама компания проводит проверку своей собственной деятельности с целью обеспечения соответствия требованиям и стандартам, установленным в фармацевтической индустрии. Это внутренние самостоятельные проверки соответствия правилам GMP/GDP, а также принятие необходимых предупреждающих и корректирующих действий. Самоинспекция служит для всеобъемлющей оценки эффективности системы качества, являясь, в свою очередь, ее элементом [7].

Самоинспекция является важной частью фармацевтической системы качества (ФСК).

Фармацевтическая система качества – это система взаимосвязанных и взаимодействующих процессов. В учреждении разработан перечень основных процессов, который отражает специфику его деятельности, необходимую для выполнения требований заказчика (входные данные) и удовлетворенности потребителя (выход, исходящие данные).

Как правило, входными данными процессов являются:

- исходное сырье, первичная упаковка и вспомогательные материалы;
- оборудование и комплектующие изделия;
- персонал;
- нормативные и распорядительные документы, в том числе документы на продукцию и услуги [2].

В целом, важным инструментом в фармацевтической системе качества является

самоинспекция, способствующим поддержанию и повышению уровня качества производства лекарственных препаратов. Для фармацевтической системы качества самоинспекция показывает уровень понимания персонала на производстве своей роли и значения для получения качественного продукта.

В рамках требований стандарта GMP на предприятиях используются 2 вида самоинспекций:

Плановые и внеплановые.

Плановые самоинспекции проводятся согласно графику проведения самоинспекций на год.

Внеплановые самоинспекции проводятся в случае:

- обнаружения критических несоответствий/ отклонений;
- появления (увеличения количества) претензий по качеству выпускаемой продукции;
- отзыва продукции с рынка;
- изменения технологических процессов, замены или модернизации оборудования и других факторов, влияющих на качество продукции;
- введения в действие новых или изменения законодательных и иных нормативных правовых актов Республики Казахстан;
- значительных изменений в организационной структуре или деятельности предприятия;
- внесения существенных изменений в основные документы системы качества;
- текущей оценки рисков по качеству;
- подготовки к внешним инспекциям [9].

Проведение самоинспекции осуществляется двумя методами: вертикальным и горизонтальным.

При использовании «вертикального» метода каждое подразделение проверяется отдельно по всем аспектам системы качества.

При использовании «горизонтального» метода проверяется один из аспектов системы качества в каждом подразделении.

Основными критериями для проведения самоинспекции являются:

- требования правил GMP/GDP;
- требования законодательства и внешних/внутренних нормативных документов;
- требования контрактов, договоров.

Самоинспекция на производстве, цеха и склада исходного сырья имеет свои особенности и важность в контексте проверки соответствия требованиям регулирующего органа.

Самоинспекция на производстве помогает обнаружить и устранить любые отклонения и неполадки в процессе производства, обеспечивая соответствие производимой продукции стандартам и нормативам.

Регулярные самоинспекции позволяют внедрить превентивные меры и улучшения в производственные процессы, минимизируя риски некачественной продукции, брака и возможных нарушений.

Самоинспекция цеха фармацевтического производства является важной практикой для обеспечения качества и безопасности производимых фармацевтических продуктов. Она представляет собой систематическую проверку и контроль деятельности цеха, с целью выявления и исправления потенциальных проблем, а также обеспечения соблюдения требований регулирующих органов [4].

Самоинспекция должна покрывать все аспекты деятельности цеха, начиная от соблюдения хороших производственных практик (GMP) во время производства, до поддержания

соответствующего состояния оборудования и инфраструктуры.

Инспекция на складе может быть первым этапом внешней проверки регулирующего органа, где они могут осмотреть упаковку, правильность маркировки, условия хранения и прочие требования, установленные в отраслевых стандартах. Данная проверка позволяет предварительно выявить любые недостатки в хранении и упаковке продукции перед официальной проверкой. Это позволяет предпринять меры для устранения выявленных проблем и гарантировать соблюдение всех требований регулирующих органов, что в конечном итоге способствует безопасности и качеству продукции на рынке фармацевтики.

Самоинспекция тоже может быть как часть системы качества, которая помогает рассматривать риски на фармацевтическом производстве согласно ICH Q9 «Управление рисками для качества». Она включает в себя процессы, во время которых проводится самооценка и самоконтроль в рамках компании с целью выявления и управления рисками, связанными с производством и поставкой лекарственных препаратов. Риски в фармацевтической индустрии могут возникать на различных стадиях производства, включая разработку и испытания лекарственных средств, производство, упаковку, хранение и транспортировку [6].

В ICH Q9 существуют различные методы и инструменты, используемые для управления рисками в фармацевтической индустрии. Некоторые из них связаны с системой CAPA (корректирующие и предупреждающие действия) [3].

1. FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) — это методика, которая используется для идентификации и анализа потенциальных отказов в процессах, системах или изделиях. FMEA помогает оценить вероятность возникновения различных отказов и их влияние на качество продукта.
2. FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) — это метод технической оценки, который применяется для определения потенциальных отказов, анализа их последствий и разработки мер по предотвращению отказов.
3. Карта Шухарта (или график Шухарта) является графическим инструментом, который используется для идентификации и классификации причин и последствий риска. Он помогает визуализировать факторы, приводящие к рискам, и оценить их важность и взаимосвязь.
4. Диаграмма Исикавы (или «рыбья кость») — это графический инструмент, используемый для идентификации и анализа причинно-следственных связей между различными факторами и рисками. Эта диаграмма помогает отследить корни проблемы и выявить возможные источники риска.

Представленные инструменты могут быть эффективно применены в рамках системы CAPA для управления рисками в фармацевтической индустрии. Они помогают идентифицировать, оценивать и контролировать риски, а также разрабатывать и реализовывать меры по устранению и профилактике возможных проблем.

Система CAPA включает в себя проактивное принятие мер для предупреждения проблем и реактивное исправление имеющихся несоответствий. Она основана на процессе идентификации, оценке и контроле процессов, связанных с качеством продуктов и производством. Основная идея заключается в том, чтобы выявить и устранить корень возможных проблем, а также предотвратить повторное возникновение проблем в будущем [5].

Самоинспекция предоставляет информацию о текущем состоянии и эффективности процессов, а система CAPA позволяет реагировать на обнаруженные проблемы и риски, предпринимать соответствующие корректирующие и предупреждающие меры.

Для эффективного проведения самоинспекций, должна быть разработана и согласована СОП (стандартная операционная процедура) по проведению самоинспекций. Данный документ разрабатывается начальником Отдела Обеспечения Качества и ежегодно в начале года утверждается руководством и все специалисты, входящие в состав производства обязаны

ознакомиться с графиком проведения самоинспекции в данных подразделениях, и с предварительным перечнем контрольных вопросов и проверяемых документов. СОП по проведению самоинспекций должен включать:

- область применения,
- порядок применения,
- требования к квалификации инспекторов,
- методику проведения самоинспекции
- стандартный лист вопросов, по которым будет проводиться инспекция.

В ходе проведения самоинспекции на производственном участке особое внимание уделяется вопросам инженерных систем, а именно их квалификации, и подтверждающие документы по вопросам мониторинга окружающей среды. При оценке технологического процесса в ходе самоинспекции важно уделить и подготовить контрольные вопросы по оценке технологического процесса опираясь на технологические схемы производства. Просмотреть основные методики по контролю качества технологии производства и полупродуктов согласно их спецификации качества.

Каждая компания определяет свой подход к планированию и проведению самоинспекции. Ни одно руководство по GMP (ЕС, США, ВОЗ, PIC/S) не требует определенной частоты проведения самоинспекций. Интервалы между проведениями самоинспекций также устанавливаются самостоятельно, принимая во внимание, частоту возникновения несоответствий на участках.

Критически важные участки (например, этапы технологического процесса на которых имеется повышенная нагрузка способная привести к микробной контаминации продукта должны инспектироваться чаще, чем легко контролируемые участки и операции. Выявленные несоответствия по итогам самоинспекции должны быть проработаны и детально изучены на самых ранних стадиях.

Самоинспекция может проводиться по запланированному графику или при возникновении отклонений от спецификаций, вызванном сбоем в процессе производства – внепланово. Итоги самоинспекций должны оформляться в соответствии с требованиями. Все наблюдения, зафиксированные в процессе самоинспекции должны быть занесены в чек-лист в соответствующем порядке и храниться не менее 3-х лет. Отчеты по самоинспекциям должны подкрепляться предложениями и мерами по исправлению недостатков.

Проведение самоинспекции является эффективным только тогда, когда корректирующие меры разработанные по итогам инспекции выполняются в полном объеме. После получения итогов самоинспекции и истечении установленных сроков корректирующих действий, следует проводить проверку выполнения корректирующих мероприятий. Для этого может быть проведена полноценная инспекция или выборочно проверены некоторые участки [1].

СОП по проведению инспекций, может быть представлена в виде регламента, индивидуально подготовленного для компании с учетом риск-ориентированного подхода. В таблице 1 представлена общая схема процедуры самоинспекций.

Таблица 1.

Общая схема процедуры самоинспекций

1 шаг	Планирование и проведения самоинспекции	В течение декабря (до начала года)
2 шаг	Подготовка к проведению и организация самоинспекции	За день/ в день до проведения
3 шаг	Проведение самоинспекции	Еженедельно не более
4 шаг	Подведение итогов самоинспекции	В течение 2 -х дней с само
5 шаг	Устранение причин несоответствий по итогам самоинспекции	В течение 1 - ого месяца с дня

Отдел Обеспечения Качества с участием Представителя Руководства по качеству ИСО 9001 проводит выводы по результатам самоинспекции и формирует диаграмму рейтинга выполнения требований GMP.

Результаты самоинспекции и сформулированные корректирующие действия подлежат рассылке всем участникам группы инспектирующих, для согласования результатов, сроков и ответственными за выполнение корректирующих действий. В ходе заключительного собрания рабочей группы участники должны проанализировать итоговый показатель самоинспекций на соответствие установленной цели (в %). Проанализировать статус выполнения согласованных корректирующих действий, уровень выявленных отклонений и предоставить сроки выполнения для подтверждения. Выявить повторяющиеся несоответствия и провести определение появления причин данных повторяющихся несоответствий и замечаний [8].

Заключение:

После окончания проведенной самоинспекции делается заключение и анализ со стороны руководства.

В заключении самоинспекции на фармацевтическом предприятии можно отразить такие моменты как: оценка текущего состояния управления в фармацевтическом производстве, включая анализ стратегий и тактик управления, оценку эффективности действующих процедур и политик; выявление слабых сторон в управлении, которые могут препятствовать эффективной работе фармацевтического производства, определение возможностей для улучшения управления и повышения эффективности производственных процессов, разработка плана действий по устранению выявленных недостатков и реализации улучшений в управлении фармацевтическим производством, подчеркивание важности систематического проведения самоинспекций для поддержания высокого уровня качества и безопасности производства.

При самоинспекции важно проверить все аспекты производственного процесса, включая инженерные системы на производстве (система водоподготовки, система вентиляции и т.д.), производственную линию, персонал и нормативную документацию и квалификацию оборудования.

1. Производственная линия: Необходимо проверить, что производственное оборудование прошло все этапы квалификации, находится в исправном состоянии, без видимых повреждений или износа, и правильно настроено; а также, что производственные процессы соответствуют установленным стандартам и происходят без сбоев или проблем.

2. Персонал: Проверяется, что все работники имеют соответствующую квалификацию, своевременно проходят аттестацию и осведомлены о правилах безопасности и нормах качества.

3. Нормативная документация: Проверяется, что все нормы и требования, связанные с процессом производства, документируются и своевременно согласно графику проходят актуализацию со стороны Отдела Обеспечения Качества и соответствуют действующим нормам и стандартам, и ведутся в соответствии с установленными процедурами.

В целом, самоинспекция является важным инструментом для обеспечения качества и безопасности производства, а также соблюдения норм и стандартов. Она помогает выявить и устранить возможные проблемы, повысить эффективность производства и обеспечить удовлетворение требований клиентов.

Список литературы:

1. ГОСТ Р ИСО 22000-2019 Системы менеджмента безопасности пищевой продукции. Требования к организациям, участвующим в цепи создания пищевой продукции. 01.01.2020 – Москва: Стандартинформ, 2019. – 25 с.

2. Дудников А.И., Соколов Л.Н., Гриценко А.И. Создание системы менеджмента качества // Труды Федерального центра охраны здоровья животных. – 2007. – Т. 5. – С. 33–41.
3. Каширина А.Б., Аладышева Ж.И., Пятигорская Н.В., Беляев В.В., Береговых В.В. Анализ отраслей практики по управлению рисками для качества лекарственных средств на российских фармацевтических предприятиях // Фармация и фармакология. – 2020. – №5. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-otraslevoy-praktiki-po-upravleniyu-riskami-dlya-kachestva-lekarstvennyh-sredstv-na-rossiyskih-farmatsevticheskikh> (дата обращения: 29.02.2024).
4. Орлова Е.В., Шаронова Е.И. Опыт проведения самоинспекции на фармпредприятии // Ремедиум. – 2009. – №6-7. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-provedeniya-samoinspektsii-na-farmpredpriyatii> (дата обращения: 29.02.2024).
5. Пятигорская Н.В., Николенко Н.С., Береговых В.В., Ишмухаметов А.А. Разработка модели комплексных аудитов фармацевтической системы качества. – М.: Российская академия наук, 2020. – 398 с.
6. Пятигорская Н.В., Ивашечкова Н.С., Береговых В.В., Мешковский А.П., Аладышева Ж.И., Пятигорский А.М., Ишмухаметов А.А. Структурированный подход к проведению самоинспекции фармацевтической системы качества на производстве лекарственных средств // Ремедиум. – 2017. – № 10.
7. Пятигорская Н.В., Ивашечкова Н.С., Береговых В.В., Мешковский А.П., Аладышева Ж.И., Пятигорский А.М., Ишмухаметов А.А. Структурированный подход к проведению самоинспекции фармацевтической системы качества на производстве лекарственных средств. Ремедиум // Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2017. – № 10. – С. 48–54.
8. Самоинспекции // Внутренний аудит «Фармацевтическая отрасль», 2011 – № 1 (24) – С. 84.
9. Әділет. Қазақстан Республикасы нормативтік құқықтық актілерінің ақпараттық-құқықтық жүйесі [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://adilet.zan.kz/rus> (дата обращения: 29.02.2024).