

Marek Woźniak

GMP – Dobra Praktyka Wytwarzania

27.1. Wprowadzenie

Dobra Praktyka Wytwarzania (ang. *Good Manufacturing Practice* – GMP) znalazła zastosowanie w różnych gałęziach przemysłu, ale szczególne znaczenie ma w przemyśle farmaceutycznym, spożywczym i kosmetycznym, gdzie wysoka jakość produktów jest chroniona przepisami prawnymi. Istota Dobrej Praktyki Wytwarzania polega na wyeliminowaniu z procesu produkcji wszystkich działań przypadkowych i źródeł zmienności mogących obniżyć jakość produktów, a tym samym stwarzać ryzyko dla zdrowia pacjentów. W praktyce oznacza to opracowanie i stosowanie pisemnych procedur zapewniających wykonywanie wszystkich operacji wytwórczych zawsze w taki sam, sprawdzony i zatwierdzony sposób.

Historia nowego podejścia do jakości w przemyśle farmaceutycznym sięga lat 30. ubiegłego wieku. Za moment przełomowy można uważać datę 25 czerwca 1938 roku, kiedy prezydent Franklin Delano Roosevelt podpisał *Federal Food, Drug and Cosmetics Act*, po tym jak w 1937 roku ponad 100 osób zmarło w USA po zażyciu leku Elixir Sulfanilamide, w którym jako rozpuszczalnik zastosowano glikol dietylenowy, nie zdając sobie sprawy, że to trucizna.

Pierwsza dyrektywa farmaceutyczna w Europie została wprowadzona w latach 60. ubiegłego wieku po tragedii spowodowanej przez lek Thalidomide, wprowadzony do lecznictwa w 1957 roku, który był sprzedawany bez recepty jako lek ułatwiający zasypianie. Ocenia się, że zanim wykryto jego mutagenne działanie, doszło do uszkodzenia około 15 000 płodów, a wszystkie urodzone dzieci miały poważne wady genetyczne.

Obecnie produkty lecznicze na całym świecie muszą być badane i wytwarzane zgodnie z wymaganiami określonymi w przepisach prawa farmaceutycznego, którego istotną część stanowią przepisy Dobrej Praktyki Wytwarzania. Podstawą prawną wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w Unii Europejskiej są dwie dyrektywy Komisji Europejskiej (2001/83/EC i 2003/94/EC), a w USA kodeks Przepisów Federalnych (Tom 21,

Część 210 i 211). W Polsce wymagania dotyczące warunków wytwarzania produktów leczniczych określone są w Ustawie Prawo farmaceutyczne oraz w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.

27.2. Światowe standardy Dobrej Praktyki Wytwarzania w przemyśle farmaceutycznym

Opublikowano wiele przewodników GMP, zarówno o zasięgu krajowym, jak i międzynarodowym. Największe znaczenie mają przewodniki Unii Europejskiej, WHO (*World Health Organization*), PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Convention – Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*) i FDA (*Food and Drug Administration, USA*), które są stosowane w wielu krajach na całym świecie. Wszystkie wymienione przewodniki wprowadzają podobne zasady dotyczące zapewnienia jakości produktów leczniczych i kontroli procesów ich wytwarzania. Różnią się jedynie w ujęciu niektórych szczegółów.

W celu harmonizacji wymagań dotyczących warunków badania i wytwarzania produktów leczniczych Unia Europejska, USA i Japonia utworzyły trójstronną komisję do spraw harmonizacji **ICH** (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*). W ramach ICH opracowano i opublikowano wiele przewodników wiążących dla stron reprezentowanych w tej komisji, lecz przyjętych także przez inne kraje na całym świecie. Pięć z tych przewodników nawiązuje bezpośrednio do Dobrej Praktyki Wytwarzania i systemów zapewnienia jakości stosowanych przy wytwarzaniu substancji czynnych i produktów leczniczych. Są to przewodniki poświęcone wytwarzaniu substancji czynnych (ICH Q7), pracom badawczo-rozwojowym nad opracowaniem produktów leczniczych (ICH Q8), zarządzaniu ryzykiem jakości (ICH Q9), farmaceutycznemu systemowi jakości (ICH Q10) oraz rozwojowi i wytwarzaniu substancji czynnych (ICH Q11).

W dalszych częściach niniejszego rozdziału omówione zostaną następujące kluczowe zagadnienia Dobrej Praktyki Wytwarzania w wytwórni farmaceutycznej:

- farmaceutyczny system jakości,
- zarządzanie personelem,
- zarządzanie dokumentacją,
- kontrola materiałów,
- kontrola pomieszczeń i urządzeń,
- kontrola procesów produkcji,
- kontrola procesów pakowania i etykietowania,
- kontrola laboratoryjna,
- zwalnianie produktu do obrotu,
- inspekcje wewnętrzne i audyty jakości,
- wytwarzanie na zlecenie,
- dystrybucja własnych produktów.

27.3. Farmaceutyczny system jakości

Każda wytwórnia substancji czynnych i produktów leczniczych musi mieć system zarządzania jakością, który uwzględnia wzajemnie powiązane procedury:

- zapewnienia jakości,
- dobrej praktyki wytwarzania,
- kontroli jakości i zarządzania ryzykiem jakości.

Farmaceutyczny system jakości jest opisany w przewodniku ICH Q10. System ten powinien obejmować wszystkie fazy cyklu życia produktu: prace badawczo-rozwojowe, przekazanie technologii do działu produkcji, produkcję komercyjną oraz zaprzestanie produkcji i dystrybucji oraz całkowite wycofanie produktu z rynku. Farmaceutyczny system jakości powinien być opisany w **Księdze jakości**, a jego skuteczność powinna być zapewniona dzięki sprawnemu zarządzaniu informacją i ryzykiem jakości. Dobrze zaprojektowany system zarządzania jakością musi mieć zdolność do nieustannej poprawy procesu wytwarzania i jakości produktu, a także zdolność do ciągłego doskonalenia samego systemu. Służy do tego system kontroli zmian oraz system działań naprawczych i zapobiegawczych zapewniający skuteczne korygowanie błędów i zapobieganie powtarzaniu się ich w przyszłości.

Zgodnie z przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania system zarządzania jakością musi obejmować cały proces wytwarzania produktów, na który składają się:

- zaopatrzenie w materiały wyjściowe i opakowaniowe,
- przygotowanie oraz kontrola pomieszczeń i urządzeń,
- wytwarzanie produktów luzem,
- pakowanie i etykietowanie produktów,
- kontrola laboratoryjna,
- zwalnianie do obrotu,
- przechowywanie i dystrybucja produktów końcowych.

27.4. Zarządzanie personelem

Zarządzanie personelem jest istotnym elementem GMP. To kwalifikacje i motywacja personelu decydują o efektywności systemu zapewnienia jakości. Personel wytwórni farmaceutycznej powinien być wystarczająco liczny, aby pracownicy nie byli przeciążeni pracą i mogli należycie wykonywać swoje obowiązki. Osoby na kierowniczych stanowiskach muszą mieć określone na piśmie zakresy obowiązków i uprawnień. Wytwórnia musi mieć schemat organizacyjny ilustrujący wzajemne zależności pracowników na kluczowych stanowiskach – kierownika produkcji, kierownika zapewnienia jakości, kierownika kontroli jakości i Osoby Wykwalifikowanej. Osoba Wykwalifikowana jest to osoba odpowiedzialna za zwalnianie produktów do obrotu (patrz str. 865). Ma ona także obowiązek nieustannego śledzenia zmian w prawie farmaceutycznym, szczególnie

w przepisach GMP, i dostosowywania procedury systemu zapewnienia jakości do zmienionych przepisów prawa.

Wszyscy pracownicy muszą mieć kwalifikacje i doświadczenie zawodowe odpowiednie do wykonywanych obowiązków. Każdy pracownik, którego praca może mieć wpływ na jakość produktów, musi zostać odpowiednio przeszkolony. Program szkolenia powinien obejmować przepisy GMP i szkolenie zawodowe na stanowisku pracy. Szkolenie z zakresu GMP powinno być systematycznie powtarzane, nie rzadziej niż raz w roku. Skuteczność szkolenia powinna być sprawdzana za pomocą egzaminów teoretycznych i praktycznych.

Zarządzanie personelem musi również obejmować zachowanie higieny. Pracownicy mający styczność z materiałami i produktami muszą przechodzić badania lekarskie. Wszyscy pracownicy wchodzący do pomieszczeń produkcyjnych, laboratoryjnych lub magazynowych powinni przestrzegać obowiązujących zasad higieny osobistej i higieny farmaceutycznej, określonych w planie higieny obowiązującym w wytwórni. Wytwórca musi dostarczyć pracownikom odzież ochronną i środki ochrony osobistej odpowiednie do charakteru wykonywanej pracy.

27.5. Zarządzanie dokumentacją

Dokumentacja jest jednym z najważniejszych elementów systemu zapewnienia jakości. Każda czynność dotycząca wytwarzania produktu powinna być wykonana według pisemnych, formalnie zatwierdzonych procedur lub instrukcji, a jej wynik powinien zostać zarejestrowany na odpowiednim formularzu, w dzienniku, rejestrze, protokole lub raporcie. Dokumenty muszą być zrozumiałe dla pracowników, dla których są przeznaczone. System dokumentacji nie powinien zawierać luk ani zbędnych powtórzeń tych samych informacji. System dokumentacji powinien być hierarchiczny. Podstawowe typy dokumentów podane są w tabeli 27.1.

Tabela 27.1. Podstawowe dokumenty wytwórni farmaceutycznej

Typ	Przykłady
Dokumenty deklaratywne	Polityka jakości, Główna dokumentacja miejsca prowadzenia działalności, Główny plan walidacji, etykiety
Dokumenty normatywne	specyfikacje, standardowe procedury operacyjne, instrukcje pracy
Dokumenty ewidencyjne	rejestry, dzienniki, protokoły, raporty, formularze do zapisywania danych
Dokumenty opiniujące	przeglądy, analizy tendencji, raporty z audytów, sprawozdania z postępowań wyjaśniających, analizy ryzyka jakości

Specyfikacje to dokumenty przedstawiające wymagania stawiane substancjom – składnikom produktu lub produktowi końcowemu. Zawierają spis badań, które muszą być przeprowadzone, aby potwierdzić jakość każdej serii substancji lub produktu, wraz z ustalonymi dopuszczalnymi wynikami i odniesieniem do związanych dokumentów opisujących sposób prowadzenia każdej analizy. Wyniki przeprowadzonych badań umieszcza się w dokumencie: **Certyfikat analityczny**. Na podstawie zgodności wyników z certyfikatu analitycznego i limitów ustalonych w specyfikacjach Osoba Wykwalifikowana ocenia, czy dana substancja mogła być użyta w produkcji oraz czy seria produktu leczniczego może być zwolniona do obrotu. Poniżej podano przykłady specyfikacji substancji pomocniczej i produktu leczniczego (ryc. 27.1 i 27.2).

TRANSPHARMACIA WARSZAWA		SPECYFIKACJA SUBSTANCJI POMOCNICZEJ		Symbol: SSP/KJ	
Nazwa: WODOROFOSFORAN WAPNIA DWUWODNY				Nr dok.:	001
				Nr wyd.:	001
Gatunek: USP		Kod: 2001001	CAS: 7789-77-7	Nr egz.:	001
				Nr strony:	1/1
Data wydania:		Opracował:	Akceptował:	Zatwierdził:	
		Specjalista kontroli jakości	Kierownik Działu kontroli jakości	Kierownik Działu zapewnienia jakości	
01.08.2017					

Wygląd: Białe, sypkie, mikrokrystaliczny proszek, bez smaku

Wzór chemiczny: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Masa cząsteczkowa: 172,09

Metody analityczne:		Patrz Instrukcja Laboratoryjna ILSOP/KJ – 002, wydanie 001.	
Rodzaj badania:		Jedn. miary:	Wymaganie:
Zawartość (jako $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)		%	98,0 ÷ 105,0
Strata masy po prażeniu		%	24,5 ÷ 26,5
Substancje nierozpuszczalne w kwasie		%	maks. 0,2
Arsen		ppm	maks. 3
Fluorki		%	maks. 0,005
Ołów		mg/kg	maks. 2
Metale ciężkie (jako Pb)		%	maks. 0,003
Chlorki		%	maks. 0,25
Siarczany		%	maks. 0,5
Bar		–	Brak zmełnienia
Węglany		–	Brak musowania
Lotne zanieczyszczenia organiczne		–	Zgodne z USP
Uziarnienie (USSS metoda mokra): – pozostałość na sicie 200 mesh – całkowita pozostałość na sicie 325 mesh		%	maks. 0,5 maks. 2,0
Opakowanie:		Worek wielowarstwowy i bęben tekturowy, 25 kg	
Warunki przechowywania:		Przechowywać w suchym miejscu, w temperaturze pokojowej	
Ponowne badanie:		Po 3 latach maksimum	

Rycina 27.1. Przykład specyfikacji substancji pomocniczej.

TRANSPHARMACIA WARSZAWA		SPECYFIKACJA PRODUKTU LECZNICZEGO		Symbol dok.: SPL/KJ
Nazwa: ONDANSETRONU CHLOROWODOREK TABLETKI POWLEKANE 8 mg				Nr dok.: 001
				Nr wyd.: 001
Nr kodowy produktu: 1001001				Nr egz.: 001
				Nr strony: 1/1
Data wydania:	Opracował:	Akceptował:	Zatwierdził:	
	Specjalista kontroli jakości	Kierownik Działu kontroli jakości	Kierownik Działu zapewnienia jakości	
01.08.2017				

Metody analityczne:	Patrz Instrukcja Laboratoryjna ILSOP/KJ – 001, wydanie 001
---------------------	--

Wymagania i badania:		
Rodzaj badania:	Jedn. miary:	Wymaganie:
Ocena wyglądu	–	Tabletki powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe, gładkie, koloru żółtego
Średnica tabletek	mm	Rdzeń: $7,0 \pm 0,2$ Tabletki powlekane $7,0 \pm 0,5$
Średnia masa	mg	Rdzeń: $190 \div 220$ Tabletki powlekane: $195 \div 225$
Czas rozpadu	min	Rdzeń: maks.15,0 Tabletki powlekane: maks. 30,0
Identyfikacja substancji leczniczej	–	Chromatogram TLC zgodny ze wzorcem Chromatogram HPLC zgodny ze wzorcem (główny pik)
Czystość (HPLC)	%	Zanieczyszczenie A < 0,1 Zanieczyszczenie B < 0,2 Suma zanieczyszczeń < 0,5
Zawartość ondansetronu zasady w 1 tablecie	mg	$7,2 \div 8,8$
Jednolitość dawkowania	–	Zgodna z FP
Uwalnianie substancji leczniczej	%	Nie mniej niż 85,0 po 30 minutach
Czystość mikrobiologiczna	–	Zgodna z FP dla grupy IIIa

Opakowanie bezpośrednie:	Bliстер Al/PCW, 10 tabletek w 1 blisterze
Wymiary blistra:	Długość: $100 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ Szerokość: $40 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$
Warunki przechowywania:	Przechowywać w suchym miejscu, w temperaturze pokojowej
Okres ważności:	2 lata

Rycina 27.2. Przykład specyfikacji produktu leczniczego.