



UNIVERSITATEA POLITEHNICA BUCUREȘTI
FACULTATEA DE CHIMIE APLICATĂ ȘI ȘTIINȚA MATERIALELOR



GMP - Reguli de Buna Practica de Fabricatie

Localuri si zone de productie

Profesor: Cristina Ott

Masterand: Elena Alexandra Gabriela Trofin

2017

Cuprins:

1. Introducere
2. Istoric
3. Reguli de Buna Practica Farmaceutica
4. Localuri si zone de productie
5. Concluzii

1. Introducere

Medicamentul este o substanta sau o asociere de substante active transformate intr-o forma farmaceutica destinata administrarii pacientilor, in vederea vindecarii, ameliorarii si prevenirii bolilor, intarirea organismului fata de afectiuni, restabilirea unor stari fiziologice dereglate, inclusiv in scop diagnostic.

Medicamentul se realizeaza prin intermediul tehnologiilor farmaceutice adecvate.

Tehnologia farmaceutica este o stiinta farmaceutica complexa care studiaza notiunile teoretice si practice privind formularea, prepararea sau fabricarea, depozitarea, distributia si evaluarea biofarmaceutica a medicamentelor. Aceasta se ocupa de realizarea formelor farmaceutice, de controlul de calitate a lor, asigurand faptul ca substantele active sa fie transformate in medicament.

Tehnologia farmaceutica prin metodele preparare, fabricare sau productie intelege transformarea substantelor medicamentoase in medicament. Cea mai mare parte a medicamentelor sunt realizate la industriala, prin tehnologii complexe.

Materiile prime utilizate la realizarea medicamentelor (substante medicamentoase, substante auxiliare, materiale de conditionare) trebuie sa corespunda prevederile farmacopei si a standardelor in vigoare. Normele de calitate sunt obligatorii pentru toate componentele inclusiv si pentru materialele de conditionare.

Industria farmaceutica a debutat in Germania, apoi in Elvetia, la sfarsitul secolului al XIX-lea, nascandu-se din industria chimica. Astfel, Bayer inaugureaza in 1897 prepararea de medicamente industriale furnizate sub forma de „specialitati”, adica medicamente cu nume si prezentare specifice, ca acidul acetilsalicilic, comercializat in anul 1899 sub numele marcat de „Aspirine”. In timp ce, in Elvetia au fost infiintate trei mari fabrici de medicamente, Ciba (1850), E. Sandoz (1886) si Hoffman-La Roche (1896).

Inainte de 1989, piata farmaceutica romaneasca era dominata de productia interna –Antibiotice Iasi, Terapia Cluj, Armedica Targu Mures, Biofarm Bucuresti, Sintofarm Bucuresti, toate subordonate Ministerului Chimiei. Dupa 1990 apar producatorii privati: Europharm Brasov, Helcor Baia Mare, Labormed Bucuresti, Pharmatech Targu Mures, Sindan Bucuresti. In prezent, companiile nationale au fost preluate de companii internationale, precum Alvogen, Actavis sau Sanofi.

In Romania, conditiile producerii si punerii pe piata a produselor medicamentoase, precum si conditiile si masurile pentru asigurarea calitatii sunt reglementate de Guvern (OUG 152/1999). Prin OUG 125/1998, Guvernul a hotarat infiintarea Agentiei Nationale a Medicamentului si Dispozitivelor Medicale (ANMD) care asigura realizarea politicii statului in domeniul controlului complex al calitatii medicamentelor si altor produse de uz uman. Fabricarea produselor medicamentoase se face numai in unitati de productie care au obtinut autorizatia de functionare de la Ministerul Sanatatii, iar fabricarea este conditionata de obtinerea autorizatiei de punere pe piata a produsului medicamentos.

Fabricarea industrială a medicamentelor se realizează pe baza recomandărilor facute de ghidul european BPF Eur. (Guide de Bonnes Pratiques de Fabrication des Medicaments) redactat de Comisia Comunitatii Europene. Se utilizeaza si ghidul american GMP (Good Manufacturing Practices). In Romania, de la 1 decembrie 1995, a intrat in vigoare o ordonanta a Ministerului Sanatatii privind productia si circulatia medicamentelor - „Reguli de Buna Practica de Fabricare”.

2. Istoric

Primii pasi pentru a sistematiza industria farmaceutica au fost facuti in Anglia si Elvetia la sfarsitul secolului XIX, in timp ce in SUA, Actul de Control pentru produsele Biologice din anul 1902 a introdus cerinte pentru producatori, iar Actul pentru Alimente si Medicamente Pure din anul 1906 a pus bazele primei agentii guvernamentale de control, FDA. Cerintele si normele de control au fost introduse de agentiile guvernamentale ca urmare a dezastrelor precum, “Elixirul sulfanilamidelor” din 1937, cazul talidomidei din 1956, dezastrul Davenport – Marea Britanie din 1972 sau cel din Haiti din 1977. Aceste situatii nefericite au dus la crearea si imbunatatirea continua a reglementarilor ce tin de siguranta medicamentului in SUA, dar si in tarile europene.

Prima incercare de a globaliza reglementarile din industria farmaceutica a fost facuta de Organizatia Mondiala a Sanatatii prin "Programul de actiune privind medicamentele esentiale" si "Schema de certificare a calitatii produselor farmaceutice pentru comertul international" din anul 1975. In acelasi timp, Asociatia Europeana pentru Comert a introdus Conventia pentru Inspectie Farmaceutica (PIC) in anul 1970. Membrii acestei Conventii erau de acord cu inspectiile localurilor de productie pentru a asigura credibilitatea, ceea ce includea si alinierea la cerintele OMS. In anul 1999, pentru a facilita

dezvoltarea pietei medicamentelor europene, a avut loc Conferinta Internationala pentru Armonizare, ICH, fapt care a dus la alinierea diferitelor ghiduri si reglementari internationale.

Ghidul de Buna Practica Farmaceutica este “parte a asigurarii calitatii care garanteaza faptul ca produsele sunt realizate conform unor standarde de calitate specifice scopului pentru care sunt fabricate, asa cum sunt cerute de autorizatia de fabricare si punere pe piata a medicamentului” – OMS.

Cerintele din Ghidul de Buna Practica Farmaceutica reprezinta standardele minime necesare pentru obtinerea autorizatiei de fabricare si vanzare a produselor farmaceutice. Acesta cuprind recomandari legate de managementul calitatii, personal, fabricare, localuri de productie, control in proces, ambalare, depozitare si vanzare, dar si de abordare a retragerii de pe piata.

Prima versiune a GMP pentru fabricare, procesare, ambalare si depozitare a fost introdusa de FDA in anul 1963. Patru ani mai tarziu, Organizatia Mondiala a Sanatatii a realizat o versiune a acestui ghid prin intermediul unui grup de consultanti, ca urmare a solicitarii acestora de catre *A XX-a Adunare Mondiala a Sanatatii*. Apoi, au urmat diferite versiuni ale ghidului specifice fiecarei tari, acestea avand ca baza ghidul realizat de OMS:

- ICH-GMP;
- EU-GMP;
- FDA-GMP;
- Australia, Canada, Japonia, Singapore, Rusia-GMP;
- ISO;

In tarile aflate in curs de dezvoltare si de reglementare a industriei farmaceutice, este utilizata versiunea OMS, deoarece cerintele acestea sunt mai usor de aplicat si mai putin stricte decat cele din versiunea Uniunii Europene.

Aplicarea cerintelor GMP in fiecare tara, este realizata de agentiile guvernamentale organizate in acest scop, precum FDA (Foods and Drugs Administration, EMA (European Medicines Agency), ANMDM (Agentia Nationala a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale) sau TGA (Therapeutic Goods Administration).

In cadrul Uniunii Europene, EMA (Agentia Europeana a Medicamentului) are rolul de a coordona inspectiile fabricilor de medicamente care au autorizatie in Uniunea Europeana. De asemenea, aceasta joaca un rol cheie in coordonarea si

armonizarea cerintelor GMP la nivelul european, fiind implicata in activitati precum:

- Coordonarea realizarii noilor versiuni ale GMP;
- Asigurarea interpretarii cerintelor GMP in mod asemanator la nivel european;
- Dezvoltarea de noi proceduri legate de inspectiile GMP sau de activitati comune;
- Facilitarea cooperarii dintre statele membre pentru inspectiile realizate in tarile terte;

In plus, EMA pune la dispozitie prin EudraGMP, diferite ghiduri, proceduri, autorizatii, indrumari sau anexe care au rolul de a facilita aplicarea ghidului GMP si de a oferi indrumare specifica pentru anumite tipuri de produse, fabricatie, etc.

Prin intermediul Agentiei Europene a Medicamentului si al agentiilor guvernamentale locale, industria farmaceutica din comunitatea europeana mentine standarde ridicate de asigurare a calitatii pentru dezvoltarea, fabricarea si controlul produselor farmaceutice. Prin intermediul sistemului de autorizare de fabricare este posibila evaluarea tuturor medicamentelor pentru a se demonstra faptul ca fabricarea, controlul si depozitarea acestora sunt aliniate cerintelor internationale privind siguranta si eficienta acestora. Autorizatia de fabricare este necesara pentru toti fabricantii de produse farmaceutice din interiorul comunitatii europene.

3. Ghidul de Buna Practica Farmaceutica - GMP

Ghidul de Buna Practica Farmaceutica actual este constituit din trei parti:

- Partea I: cuprinde cerintele de baza pentru fabricarea medicamentelor, fiecare capitol reprezentand unul dintre principiile care sunt la baza obiectivelor Asigurarii Calitatii (Managementul Calitatii, Personalul, Fabricatia, Documentatia etc.);
- Partea II: este elaborata pe baza documentului Conferintei Internationale pentru Armonizare (ICH), Q7A, despre „ingredientele farmaceutice active”;
- Partea III: cuprinde *Ghidul privind stabilirea limitelor de expunere bazate pe starea de sanatate, pentru utilizare la identificarea riscului pentru fabricatia medicamentelor în aceleasi cladiri*, aceasta reprezentand cea mai noua revizie a GMP din iunie 2017;
- Anexe: acestea furnizeaza detalii pentru unele procese de fabricatie si se aplica simultan (de ex. anexa pentru medicamente sterile si cea pentru medicamente biologice);

Astfel, regulile de buna practica se vor referi la:

- proiectarea cladirilor pentru a tine procesele sub control;

- documentatie/inregistrari adecvate;
- control si asigurare ale calitatii;
- sistem al calificarilor;
- sistemul laboratoarelor si dispozitivelor de masurare si control;
- imbunatatirea si calificarea personalului;
- monitorizarea mediului;

Pentru a se asigura calitatea produselor farmaceutice fabricate, unitatea de fabricatie trebuie sa posede un sistem de asigurare a calitatii conceput in mod corect si aplicat la nivelul intregii unitati si al tuturor departamentelor. Acest sistem trebuie sa aiba la baza o documentare completa si un sistem de monitorizare continua a calitatii, in plus toate componentele sistemului de asigurarea calitatii trebuie sa aiba personal competent, localuri, echipamente si facilitati corespunzatoare si suficiente.

Cerintele fundamentale ale BPF sunt urmatoarele:

- definirea clara a proceselor de fabricatie si revizuirea lor sistematica;
- validarea etapelor critice ale procesului de fabricatie si a schimbarilor semnificative ale acestuia;
- asigurarea tuturor mijloacelor necesare pentru aplicarea BPF si anume: personal calificat, localuri si spatii adecvate, echipamente corespunzatoare, proceduri si instructiuni aprobate de AC, materiale, recipiente si etichete corespunzatoare, instruire continua, documentatie adecvata, inregistrari ale fiecarui rezultat din procesul de fabricatie;

4. Localurile, echipamentele si zonele de fabricatie

Localurile, echipamentele si zonele de fabricatie trebuie sa fie situate, proiectate, construite, adaptate si intretinute pentru a corespunde operatiunilor care trebuie realizate. Amplasarea si proiectarea lor trebuie sa reduca la minim riscurile de erori si sa permita o curatare si o intretinere eficiente in scopul evitarii contaminarii incrucisate, a depunerii de praf sau murdarie si, in general, orice efect nedorit asupra calitatii produselor.

Localurile trebuie sa fie situate intr-un mediu care, impreuna cu masurile de protectie a fabricatiei, sa prezinte un risc minim de contaminare a materialelor sau produselor. In plus acestea trebuie sa fie riguros intretinute, asigurandu-se ca operatiile de intretinere si reparare

sa nu prezinte nici un risc pentru calitatea produselor. Localurile trebuie sa fie curatate si, unde este cazul, dezinfectate conform unor proceduri scrise, detaliate.

Illuminatul, temperatura, umiditatea si ventilatia trebuie sa fie corespunzatoare, astfel incat sa nu aiba efecte nedorite, directe sau indirecte, nici in timpul fabricatiei si depozitarii medicamentelor, nici asupra bunei functionari a echipamentului.

Localurile trebuie sa fie proiectate si dotate astfel incat sa asigure protectie maxima impotriva patrunderii insectelor sau a altor animale, si la fel de important trebuie luate masuri pentru a impiedica intrarea persoanelor neautorizate. Zonele de fabricatie, de depozitare si de control al calitatii nu trebuie sa fie folosite ca locuri de trecere, de aceea unitatea trebuie sa fie proiectata in asa fel incat zonele de trecere sa fie separate.

Pentru a se reduce riscul accidentelor medicale grave cauzate de contaminarea incrucisata, fabricatia anumitor medicamente continand materiale puternic sensibilizante (de exemplu penicilinele) sau preparate biologice (de exemplu medicamentele obtinute din microorganisme vii) trebuie sa se efectueze in localuri autonome dedicate. Fabricarea altor medicamente cum ar fi: anumite antibiotice, anumiti hormoni, anumite citotoxice, anumite medicamente puternic active sau produse nemedicamentoase nu trebuie sa se efectueze in aceleasi facilitati. Pentru aceste produse, in cazuri exceptionale, principiul activitatii in campanie in aceleasi facilitati poate sa fie acceptat cu conditia sa fie luate precautii deosebite si sa fie realizate validarile necesare. Fabricarea substantelor chimice periculoase, cum ar fi pesticidele si erbicidele, nu trebuie sa fie permisa in localurile unde se fabrica medicamente. Pentru aceste situatii, ghidul de Buna Practica Farmaceutica ofera solutii in anexele atasate pentru organizarea specifica a acestor zone si pentru controlul contaminarii.

Este important ca localurile sa fie amplasate astfel incat sa permita efectuarea fabricatiei in ordinea logica a etapelor de fabricatie si a nivelurilor de curatenie impuse, fara trecerea printr-o zona corespunzatoare unei etape anterioare.

Spatiile destinate fabricatiei si depozitarii in timpul fabricatiei trebuie sa permita amplasarea in ordine si in mod logic a echipamentelor si a materialelor, astfel incat sa se reduca la minim riscurile de confuzie intre diferite medicamente sau intre constituentii acestora, sa se evite contaminarea incrucisata si sa se reduca la minim riscul omiterii sau aplicarii incorecte a unei etape de fabricatie sau de control, de asemenea este necesara etichetarea fiecarui echipament si fiecarei zone cu datele produsului fabricat.

Trebuie avut in vedere faptul ca, suprafetele interioare (pereti, plafon si pardoseli) trebuie sa fie netede, lipsite de fisuri sau crapaturi si nu trebuie sa elibereze particule; ele trebuie sa permita o curatare usoara si eficienta si, unde este necesara, dezinfectia.

De asemenea, conductele, instalatiile de iluminat, de ventilatie si alte instalatii trebuie sa fie proiectate si situate astfel incat sa se evite formarea de locuri greu accesibile, dificil de curatat. Ele trebuie sa permita, pe cat posibil, intretinerea lor din afara zonei de fabricatie, fiind necesar un spatiu tehnic cu acces la fiecare echipament.

Zonele de fabricatie trebuie sa fie eficient ventilate, cu facilitati de control al aerului (incluzand: temperatura si, unde este necesar, umiditatea si filtrarea) adecvate atat produselor manipulate, operatiilor efectuate in interior cat si mediului exterior, foarte utile fiind filtrele HEPA, dar si diferitele etape de filtrare a aerului din interior catre exterior, si invers. Fiecare operatiune trebuie sa se efectueze in zone diferite si specifice acestia, iar in cazurile cand se elibereaza praf (de ex. prelevare de probe, cantarire, amestecare si operatii de prelucrare, ambalare a produselor uscate) trebuie luate masuri speciale pentru evitarea contaminarii incrucisate si usurarea curateniei.

Localurile pentru ambalarea medicamentelor trebuie sa fie special proiectate si realizate astfel incat sa se evite amestecarile si contaminarea incrucisata, dar si contaminarea produsului vrac cu materialele de ambalase secundare.

De asemenea, echipamentele de fabricatie trebuie sa fie proiectate, instalate si intretinut astfel incat sa corespunda scopului propus, de asemenea trebuie sa fie usor de asamblat si de curatat, dupa fiecare etapa fiind necesara curatarea zonei si echipamentului, astfel incat aceste operatiune trebuie sa se efectueze cat mai eficient si in cel mai scurt timp. Iar, utilitatile care pot avea impact asupra calitatii produsului (ex. abur, gaze, aer comprimat si incalzire, ventilatie si aer conditionat) trebuie sa fie calificate si monitorizate corespunzator; cand limitele sunt depasite trebuie sa se ia masuri. Trebuie sa fie disponibile planurile acestor sisteme de utilitati.

La fel de importante ca zonele de fabricatie, sunt si zonele de depozitare si de control al calitatii. Acestea trebuie sa respecte anumite reglementari specificate in ghidul de Buna Practica Farmaceutica, astfel:

- zonele de depozitare trebuie sa aiba o capacitate adecvata pentru a permite pastrarea in ordine a diferitelor categorii de materiale si produse: materii prime si materiale de ambalare, produse intermediare, vrac si finite, produse in carantina, eliberate, respinse, returnate sau retrase, in plus trebuie sa fie proiectate pentru a asigura conditiile de buna pastrare;

- zonele de control al calitatii trebuie sa fie separate de zonele de fabricatie si sa fie proiectate corespunzator operatiilor ce se vor desfasura in ele, de asemenea si acestea trebuie sa fie suficient de spatios pentru a se evita amestecurile si contaminarea incrucisata.

In plus, nu trebuie uitat faptul ca este important sa se asigure spatii de spalare si toalete curate, corespunzatoare, pentru personal. Aceste spatii de spalare trebuie sa fie dotate cu apa calda si rece dupa caz, sapun sau detergent, uscatoare cu aer sau prosoape de unica folosinta. Spatiile de spalare si toaletele trebuie sa fie separate de zonele de fabricatie, dar sa fie usor accesibile. Trebuie sa se asigure, unde este cazul, spatii adecvate pentru dus si/sau schimbarea hainelor.

O buna organizare a localurilor si zonelor de productie are ca scop mentinerea standardelor de calitate ale produselor, deci prevenirea si evitarea contaminarii incrucisate in fabricatie. Contaminarea unei materii prime sau a unui produs cu un alt material sau produs trebuie sa fie evitata. Riscul contaminarii incrucisate survenite accidental are la origine eliberarea necontrolata a prafului, gazelor, vaporilor, aerosolilor sau organismelor din materialele si produsele in curs de fabricatie, din reziduurile provenite de la echipamente si din imbracamintea operatorilor. Semnificatia acestui risc variaza in functie de tipul contaminantului si de produsul care este contaminat. Printre contaminantii cei mai periculosi se afla materialele puternic sensibilizante, preparatele biologice continand organisme vii, anumiti hormoni, citotoxice si alte materiale puternic active. Produsele pentru care evitarea contaminarii este deosebit de importanta sunt cele injectabile si cele administrate in doze mari sau timp indelungat.

Contaminarea incrucisata trebuie sa fie evitata prin masuri tehnice sau organizatorice adecvate, cum sunt:

- fabricarea in zone separate (ceruta pentru produse ca: peniciline, vaccinuri vii, preparate bacteriene vii si alte produse biologice) sau in campanie (separare in timp), urmata de o curatare corespunzatoare;
- existenta unor sas-uri si sisteme de extractie a aerului, corespunzatoare;
- reducerea la minim a riscului de contaminare provocata de recircularea sau reintrarea aerului netratat sau insuficient tratat;
- purtarea echipamentului de protectie in zonele in care sunt fabricate produsele cu risc major de contaminare incrucisata;

- folosirea unor proceduri de curatare si de decontaminare cu eficienta cunoscuta, o curatare insuficienta a echipamentului fiind o sursa obisnuita de contaminare incrucisata;
- folosirea de sisteme inchise de fabricatie;
- verificarea absentei reziduurilor si folosirea de etichete privind starea de curatenie a echipamentelor.

5. Concluzii

In concluzie, cladirile si facilitatile folosite in fabricatia produselor farmaceutice trebuie sa fie amplasate, proiectate si construite astfel incat sa usureze curatarea, intretinerea si operarea corespunzatoare tipului si etapei din fabricatie si pentru a minimiza posibila contaminarii incrucisate sau cu diferite microorganisme pentru mentinerea standardelor inalte de calitate a medicamentelor de uz uman, dar si animal. Iar, posesorul unei autorizatii de fabricatie trebuie sa fabrice medicamente care sa corespunda scopului pentru care au fost concepute, sa fie in conformitate cu autorizatia de punere pe piata si sa nu expuna pacientii nici unui risc datorat deficientelor privind siguranta, calitatea si eficacitatea acestora.

Realizarea acestui obiectiv al calitatii este responsabilitatea intregului personal de la toate nivelurile unitatii de fabricatie, precum si a furnizorilor si distribuitorilor.

Bibliografie:

1. Gillian Chaloner-Larsson, Ph.D, GCL Bioconsult, Ottawa - *A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements, Part I*;
2. <http://www.globepharm.org/what-is-gmp/international-GMPs/advent-of-gmps.html>;
3. <http://www.who.int/en/>;
4. Patel K, Chotai N. Documentation and Records: Harmonized GMP Requirements. *Journal of Young Pharmacists: JYP*. 2011;3(2):138-150. doi:10.4103/0975-1483.80303;
5. <https://www.anm.ro/>;
6. <https://www.fda.gov/default.htm>;
7. Barbara K. Immel - A Brief History of the GMPs for Pharmaceuticals;
8. <http://www.ema.europa.eu/ema/>;
9. Petra Brhlikova, Ian Harper, and Allyson Pollock - GOOD MANUFACTURING PRACTICE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY;
10. Prof. BOROS - Modul V: Propedeutica farmaceutica si operatii generale in practica farmaceutica.