

УДК 615.012/.014:615.322

ББК В35.66

П68

Авторы:

Пятигорская Наталья Валерьевна — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры промышленной фармации, замдиректора по научной работе НИИ фармации (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России);

Самылина Ирина Александровна — доктор фармацевтических наук, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России);

Береговых Валерий Васильевич — доктор технических наук, член-корреспондент РАМН, академик Российской инженерной академии и Российской академии медико-технических наук, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, профессор, помощник президента Российской академии медицинских наук, заведующий кафедрой промышленной фармации (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России);

Ногаева Алана Тамерлановна — кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры промышленной фармации (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России);

Ковалева Екатерина Константиновна — аспирант кафедры промышленной фармации (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России);

Смирное Владимир Юрьевич — генеральный директор «Медбиофарм»

Рецензенты:

Абрамович Римма Александровна — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии факультета повышения квалификации медицинских работников (ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»);

Яковлев Геннадий Павлович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой ботаники и фармакогнозии (ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»)

Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств из растительного сырья : уч.-метод. пособие / Н. В. Пятигорская, И. А. Самылина, В. В. Береговых и др. ; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, фармацевтический фак., каф. промышленной фармации. - СПб. : СпецЛит, 2013. - 367.: ил. - ISBN 978-5-299-00477-9

Предлагаемое учебно-методическое пособие — первое издание для специалистов фармацевтической отрасли и фармацевтических факультетов высших учебных заведений по организации производства лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

УДК 615.012/.014:615.322
ББК В35.66

ISBN 978-5-299-00477-9

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения.....	8
Термины и определения.....	10
Введение.....	19
Глава 1. Обеспечение качества.....	20
1.1. Общие принципы.....	20
1.2. Влияние антропогенных факторов на качество лекарственного растительного сырья.....	21
1.3. Концепция качества.....	22
1.4. Взаимосвязь системы обеспечения качества и государственных надзорных органов.....	24
1.5. Факторы, способствующие обеспечению качества.....	24
1.6. Стадии жизненного цикла и их цели.....	25
1.7. Элементы системы обеспечения качества (стандарты предприятия).....	26
1.8. Мониторинг параметров процессов и качества продуктов.....	33
1.9. Корректирующие и предупреждающие действия.....	34
1.10. Управление изменениями.....	34
1.11. Процедура анализа системы обеспечения качества.....	36
1.12. Непрерывное улучшение системы обеспечения качества.....	36
1.13. Руководство по качеству.....	37
Глава 2. Персонал.....	39
2.1. Общие требования.....	39
2.2. Профессиональные требования к специалистам фармацевтического предприятия.....	41
2.2.1. Объекты профессиональной деятельности.....	41
2.2.2. Производственно-технологическая деятельность.....	42
2.2.3. Профессиональные компетенции.....	46
2.3. Руководящий персонал.....	48
2.3.1. Уполномоченное лицо по качеству.....	49
2.4. Обучение персонала.....	51
2.5. Гигиена персонала.....	52
Глава 3. Помещения.....	54
3.1. Производственные помещения.....	54
3.2. Зоны хранения лекарственного растительного сырья и готовой продукции. .	57
3.3. Санитарно-бытовой блок.....	60
3.4. Требования к помещениям для упаковки лекарственных средств на основе растительного сырья.....	60
Глава 4. Оборудование.....	61
4.1. Требования к конструкции оборудования и ее отдельным частям.....	62
4.2. Эксплуатация и обслуживание оборудования.....	67
4.3. Общие требования к содержанию эксплуатационной документации в части обеспечения безопасности производственного оборудования.....	69
Глава 5. Документация.....	71
5.1. Общие положения.....	71
5.2. Информация о предприятии.....	73
5.3. Стандарты предприятия.....	74
5.4. Технологический регламент.....	75
5.5. Технические условия.....	78
5.6. Фармакопейная статья предприятия.....	78
5.6.1. Особенности изложения требований к лекарственному растительному сырью в фармакопейной статье предприятия.....	79
5.7. Принципы формирования названий лекарственного растительного сырья и лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.....	80
5.8. Положения о структурных подразделениях.....	81

5.9. Должностная инструкция.....	82
5.10. Досье на продукт.....	83
5.11. Досье на производство и/или упаковку серии.....	84
5.12. Рабочая инструкция (стандартная операционная процедура).....	85
5.13. Спецификации.....	86
5.14. Заполняемые формы.....	88
5.14.1. Протоколы.....	89
5.14.2. Маршрутная карта.....	90
5.15. Этикеты.....	90
5.16. Альбом унифицированных форм.....	91
5.17. Табель документов.....	92
Глава 6. Производство.....	93
6.1. Исходное сырье. Сбор лекарственного растительного сырья.....	93
6.2. Сушка лекарственного растительного сырья.....	95
6.3. Приведение лекарственного сырья в стандартное состояние.....	98
6.4. Упаковка, маркировка, транспортирование, хранение.....	99
6.4.1. Упаковка.....	99
6.4.2. Маркировка.....	100
6.4.3. Транспортирование.....	101
6.4.4. Хранение.....	101
6.5. Производственные операции.....	102
6.6. Технологические процессы, оборудование, материалы, характеризующиеся выделением пыли.....	103
6.7. Предотвращение перекрестной контаминации.....	104
6.8. Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция. .	105
6.9. Упаковочные материалы.....	105
6.10. Операции по упаковке.....	109
6.11. Готовая продукция.....	110
6.12. Забракованные, утилизированные и возвращенные материалы.....	110
6.13. Подготовка персонала.....	111
6.14. Подготовка технологической одежды.....	113
6.15. Подготовка перчаток и обуви.....	115
Глава 7. Контроль качества.....	116
7.1. Общие положения.....	116
7.2. Основные требования к отделу контроля качества.....	118
7.3. Фармакогностический анализ лекарственного растительного сырья.....	119
7.4. Отбор проб.....	120
7.4.1. Общий принцип.....	120
7.4.2. Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб.....	121
7.4.2.1. Отбор проб лекарственного растительного сырья «ангро» (партия).....	122
7.4.2.2. Отбор проб фасованной продукции.....	127
7.5. Методы анализа лекарственного растительного сырья.....	130
7.5.1. Листья (<i>Folia</i>).....	130
7.5.2. Травы (<i>Herbae</i>).....	133
7.5.3. Цветки (<i>Flores</i>).....	134
7.5.4. Плоды (<i>Fructus</i>).....	134
7.5.5. Семена (<i>Semina</i>).....	136
7.5.6. Кора (<i>Cortices</i>).....	137
7.5.7. Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы (<i>Radices</i> , <i>Rhizomata</i> , <i>Bulbi</i> , <i>Tubera</i> , <i>Bulbotubera</i>).....	138
7.5.8. Сборы (<i>Species</i>).....	141
7.6. Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье.....	142

7.6.1. Определение подлинности.....	142
1 ≤ 1.....	142
7.6.3. Определение содержания примесей.....	
7.7. Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья амбарными вредителями.....	143
7.8. Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья.....	145
7.8.1. Листья, травы, цветки.....	145
7.8.2. Плоды, семена.....	146
7.8.3. Кора.....	147
7.8.4. Корни, корневища, клубни, луковицы, клубнелуковицы.....	148
7.9. Люминесцентная микроскопия.....	148
7.10. Определение влажности лекарственного растительного сырья.....	151
7.11. Определение содержания золы.....	152
7.11.1. Определение золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте . .	152
7.12. Определение содержания экстрактивных веществ.....	152
7.13. Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье.....	153
7.14. Масла эфирные (<i>Olea Aetherea</i>).....	154
7.15. Методы микробиологического контроля лекарственных растительных средств	160
7.15.1. ЛРС «ангро», в том числе сборы.....	160
7.15.2. Лекарственные растительные препараты.....	161
7.15.2.1. Лекарственные препараты, в том числе сборы, расфасованные в пачки и пакеты.....	161
7.15.2.2. Лекарственные препараты, в том числе сборы, расфасованные в брикеты.....	162
7.15.2.3. Лекарственные препараты, в том числе сборы, расфасованные в фильтр-пакеты.....	162
7.15.3. Проведение испытания на микробиологическую чистоту.....	163
7.15.3.1. Количественное определение аэробных бактерий и грибов .	163
7.15.3.2. Испытание на наличие <i>Escherichia coli</i>	163
7.15.3.3. Количественное определение <i>Escherichia coli</i>	164
7.15.3.4. Испытание на наличие видов <i>Salmonella</i>	165
7.15.3.5. Количественное определение энтеробактерий и некоторых других родственных им грамотрицательных микроорганизмов	166
7.15.4. Питательные среды и реактивы.....	166
7.15.4.1. Биохимические тесты для идентификации микроорганизмов	166
7.16. Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье.....	168
7.16.1. Порядок отбора проб лекарственного растительного сырья.....	169
7.16.2. Определение цезия-137 при экспонировании счетного образца 1800 с (30 мин).....	175
7.16.3. Приготовление счетных образцов и измерение активности стронция-90 и цезия-137 в пробах лекарственного растительного сырья.....	175
7.16.4. Термическое концентрирование.....	176
7.16.5. Методики радиохимического концентрирования проб для бета-спектрометрического определения стронция-90 в лекарственном растительном сырье.....	177
7.16.6. Измерение активности радионуклидов.....	178
7.16.7. Измерение проб нулевой активности.....	181
7.16.7.1. Проверка проб на нулевую активность при использовании аттестованной геометрии	181
7.16.8. Измерение активных проб.....	182
7.16.9. Некоторые сведения о стронции-90.....	182
7.16.10. Некоторые сведения о цезии-137.....	184

7.16.11. Определение соответствия лекарственного растительного сырья требованиям радиационной безопасности.....	185
7.17. Основные методы фитохимического анализа лекарственного растительного сырья.....	186
7.18. Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды (ГФ XII, ч. I).....	189
7.18.1. Принцип метода биологической оценки.....	189
7.18.2. Стандартные образцы и понятие единицы действия.....	189
7.18.3. Метод биологической оценки сердечных гликозидов на лягушках . .	190
7.18.3.1. Отбор лягушек и их содержание.....	190
7.18.3.2. Техника испытания и принцип расчета.....	191
7.18.4. Метод биологической оценки сердечных гликозидов на кошках . . .	194
7.18.4.1. Отбор кошек и их содержание.....	194
7.18.4.2. Техника испытания и принцип расчета.....	194
7.19. Порядок установления сроков годности лекарственного растительного сырья, продукции его переработки, сборов.....	196
7.19.1. Порядок определения первоначальных сроков годности лекарственного растительного сырья, продукции его переработки, сборов.....	198
7.19.2. Порядок проведения испытаний для подтверждения сроков годности лекарственного растительного сырья, продукции его переработки, сборов в производственных условиях.....	199
7.19.3. Контроль условий хранения образцов лекарственного растительного сырья, продукции его переработки, сборов при испытании стабильности	201
7.19.4. Порядок оформления и представления отчетных материалов о проводимой работе по определению сроков годности лекарственного растительного сырья, продукции его переработки, сборов.....	202
7.20. Требования к оборудованию при отборе проб.....	204
7.21. Требования к персоналу, проводящему отбор проб.....	204
7.22. Маркировка образцов.....	205
7.23. Документальное оформление отбора проб.....	205
7.24. Контроль упаковочных материалов.....	206
Глава 8. Валидация.....	208
8.1. Общие положения.....	208
8.2. Термины «валидация» и «квалификация» и основная концепция.....	209
8.3. Квалификация (<i>Qualification</i>).....	210
8.4. Валидация процессов (<i>Process Validation, PV</i>).....	210
8.4.1. Этапы и алгоритм валидации.....	211
8.5. Этапы и типы квалификации и валидации.....	213
8.5.1. Этапы валидации.....	213
8.5.2. Типы валидации.....	214
8.6. Требования к персоналу, проводящему валидацию.....	218
8.7. Технические мощности и процедуры.....	219
Глава 9. Рассмотрение жалоб, рекламаций и отзыв продукции.....	220
9.1. Общие положения.....	220
9.2. Жалобы.....	220
9.3. Рекламации.....	221
9.4. Отзыв продукции.....	222
9.5. Работа с дефектной продукцией на предприятии.....	223
9.6. Работа по выявлению причин рекламаций.....	228
Глава 10. Производство и анализ по контракту.....	230
10.1. Общие положения.....	230
10.2. Заказчик.....	230
10.3. Исполнитель.....	231

Глава 11. Самоинспекция или внутренний аудит.....	232
11.1. Общие положения.....	232
11.2. Определение целей, области и критериев самоинспекции.....	232
11.3. Объем программы самоинспекции.....	234
11.4. Объекты самоинспекции.....	235
11.5. Ответственность за программу самоинспекции.....	236
11.6. Формирование группы самоинспекции.....	236
11.7. Назначение руководителя аудита.....	237
11.8. Ресурсы для программы самоинспекции.....	237
11.9. Процедуры программы самоинспекции.....	238
11.10. Установление первоначального контакта с проверяемым подразделением.....	238
11.10.1. Анализ документов.....	238
11.11. Подготовка к проведению самоинспекции на месте.....	239
11.11.1. Подготовка плана самоинспекции.....	239
11.11.2. Распределение работ между членами группы самоинспекции.....	239
11.11.3. Подготовка и основные аспекты проведения самоинспекции.....	239
11.11.4. Протокол самоинспекции.....	240
11.12. Проведение самоинспекции на месте.....	241
11.12.1. Предварительное совещание.....	241
11.12.2. Формирование выводов самоинспекции.....	241
11.12.3. Внедрение программы самоинспекции.....	241
11.12.4. Записи по программе самоинспекции.....	242
11.13. Мониторинг и анализ программы самоинспекции.....	242
11.14. Группа самоинспекции.....	242
11.14.1. Обязанности руководителя группы при проведении самоинспекции.....	243
11.14.2. Обязанности членов комиссии по самоинспекции при проведении самоинспекции.....	243
11.14.3. Обязанности сотрудников структурного подразделения, проверяемого в порядке самоинспекции.....	244
11.14.4. Обязанности руководителя структурного подразделения при проведении самоинспекции.....	244
11.15. Отчет о самоинспекции.....	244
11.16. Подготовка заключения по результатам самоинспекции.....	245
11.17. Проведение заключительного совещания.....	245
11.18. Подготовка, утверждение и рассылка отчета (акта) по аудиту.....	245
11.19. Утверждение и рассылка отчета (акта) по самоинспекции.....	247
11.20. Завершение самоинспекции.....	247
11.21. Действия по результатам самоинспекции.....	247
11.21.1. Устранение недостатков, выявленных самоинспекцией.....	248
11.21.2. Последующая деятельность.....	249
11.22. Аудит качества.....	249
11.23. Аудиты поставщиков (внешний аудит).....	249
11.24. Формулировки заключительных выводов.....	249
11.24.1. Квалификация грубых нарушений лицензионных требований и условий.....	249
11.24.2. Часто встречающиеся нарушения критических и существенных требований в соответствии с разделами GMP.....	251
11.25. Информационная справка.....	254
Тестовые вопросы.....	255
Ответы на тестовые вопросы.....	265
Литература.....	266
Приложения.....	271
<i>Приложение 1. Руководство по надлежащей практике производства (выращивания) сельскохозяйственной культуры лекарственных растений (ВОЗ)</i>	271
<i>Приложение 2. Валидация аналитических методик для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья</i>	292
<i>Приложение 3. Инструкция по сбору и сушке лекарственного растительного сырья</i>	346