

Проблемные вопросы GMP: взгляд с позиции инспектора и производителя



Александр В. Александров,
генеральный директор
международной аутсорсинговой
компании «VIALEK», аудитор
систем управления Европейской
Организации Качества (EOQ)

*Продолжение,
начало в №№3 (14) и 4 (15), 2009*

Предложенная статья продолжает тематику неоднозначных вопросов и ситуаций, которые возникают в ходе инспекций на соответствие GMP.

Проблемный вопрос 4: **Существуют ли конкретные требования по использованию, обращению и хранению пресс-инструмента для изготовления таблеток?**

Несмотря на всю однозначность ответа по данному вопросу, в ходе различных инспекций постоянно возникают ситуации, которые связаны с неоднозначностью нормативных требований в отношении обращения с пресс-инструментом. Один инспектор требует обязательное наличие мастер-файла на пресс-инструмент и отдельные комплекты пресс-инструмента для каждого лекарственного препарата, – другие даже не обращают на пресс-инструмент никакого внимания.

Правильный заказ, осмотр, обращение и техническое обслуживание пресс-инструмента является наиболее важным при изготовлении таблеток надлежащего качества и количества. Использование пресс-инструмента, который не соответствует требованиям по размерам, может влиять на качество таблеток, эффективность пресса и скорость производства таблеток. Несоответствие пресс-инструмента требованиям спецификации также может (1) уменьшать срок эксплуатации пуансонов, (2) уменьшать производительность таблеточных прессов и (3) вызывать серьезную порчу пресс-инструмента и прессов.

Качество пресс-инструмента намного важнее, чем его цена. Неисправный пресс-инструмент может вести к колоссальным потерям продукта, снижению производительности, затратам на переработку и/или повторную обработку таблеток плохого качества.

Ниже приведены рекомендации изготовителей пресс-инструмента и поставщиков таблеточных прессов, а также ожидания европейских GMP-инспекторов в отношении пресс-инструмента.

Ответственность за пресс-инструмент

Очень важно назначить в компании лицо или подразделение, ответственное за обращение, содержание и техническое обслуживание пресс-инструмента, поддержание документации (мастер-файлов) и изготовление копий чертежей таблеток и пресс-инструмента. Такое лицо, или лица, должны быть добросовестными, легко адаптирующимися, и что наиболее важно, быть хорошо натренированными в технике обращения с пресс-инструментом. Идеальным для такой работы считается персонал с базовыми знаниями механики; однако, при этом наличие инженерных знаний не является обязательным.

Ответственность такого лица (лиц) или подразделения заключается в следующем:

- установить предполагаемую процедуру утверждения чертежей, которая, как минимум, включает оценку и одобрение всех чертежей
 - службой производства,
 - службой качества,
 - инженерной службой,
 - отделом регистрации лекарственных препаратов;
- обеспечивать утверждение документации на пресс-инструмент;
- поддерживать в актуальном состоянии все копии утвержденных чертежей. Если чертежи изменяются или аннулируются, копии более ранних версий чертежей должны быть собраны и уничтожены.

Спецификация на пресс-инструмент

Детальная спецификация с требованиями к конструкции пресс-инструмента представлена в международном стандарте ISO 18084:2005 «Пресс-инструмент для прессования таблеток. Пуансоны и матрицы».

Необходимость изготовления пресс-инструмента в пределах точной спецификации нужно рассматривать так же, как и обязательность соблюдения требований GMP к производству, упаковке и реализации лекарственных препаратов. Также важно понимать, что на период нормальной эксплуатации значительно влияет выбранный тип инструментальной стали и ее прочность. Пресс-инструмент, который превышает рекомендуемый диапазон прочности, может давать трещины в ходе эксплуатации, в то время как слишком мягкий пресс-инструмент быстро истирается.

Обращение пресс-инструмента на производственном участке

Предполагается, что фармацевтическая компания должна иметь надежную систему учета, использования и технического обслуживания пресс-инструмента. Правильное обращение, хранение и техническое обслуживание комплектов пресс-инструмента увеличит максимально возможное

время эксплуатации и минимизирует проблемы качества лекарственной формы – отклонения в массе отдельных таблеток, распадаемость, залипание и т.п. К основным рекомендациям по обращению можно отнести:

- каждый комплект пресс-инструмента необходимо идентифицировать внутренним кодом (номером), принятым на предприятии. Такой код рекомендуется наносить непосредственно на каждый пуансон и матрицу;
- для каждого конкретного лекарственного препарата желательно иметь отдельные комплекты пресс-инструмента;
- любые операции операторов и слесарей с пресс-инструментом должны выполняться в хлопчатобумажных перчатках. Необходимо предотвращать попадание отпечатков пальцев на рабочую поверхность пуансона (что может вызвать появление ржавчины);
- необходимо периодически проводить осмотр пуансонов и матриц на отсутствие коррозии, даже если они могут долгое время храниться без применения в производстве. При этом считается, что применение легкого покрытия из нетоксичного смазочного материала защитит пресс-инструмент от окисления;
- никогда нельзя допускать контакта (касания) головки пуансона с:
 - любой частью другого пуансона, или в прессе, или в станке, или в хранилище;
 - любой частью таблеточного пресса;
 - любым металлическим оборудованием, таким как тиски, полировальное оборудование и т.п.;
 - любой частью металлического контейнера для хранения;
- пуансоны и матрицы, извлеченные из таблетпресса, должны быть очищены и осмотрены перед любым техническим обслуживанием. Идеальным устройством для очистки является ультразвуковая баня с водой очищенной;
- при транспортировке пресс-инструмента от места хранения к таблеточному прессу и обратно рекомендуется использовать тележку, стойку или поддон для предотвращения любого смещения пресс-инструмента;
- все адгезивные пасты, очищающие жидкости и другие материалы

должны быть нетоксичны, не вызывать ржавчины и одобряться службой качества;

- необходимо вести учет использования пресс-инструмента при изготовлении конкретных серий лекарственных препаратов;
- на протяжении всего жизненного цикла необходимо отслеживать данные по количеству проведенных полировок и результаты периодического замера размеров, которые помогут при прогнозировании срока замены комплекта пресс-инструмента.

Действия при выдаче комплекта пресс-инструмента в работу:

- провести визуальный осмотр комплекта;
- проверить единицы комплекта, чтобы убедиться в правильной подгонке между верхним и нижним пуансонами и соответствующей матрицей;
- в журнале учета работы зафиксировать название лекарственного препарата, заявляемую прочность таблеток и внутренний код лекарственного препарата;
- задокументировать номера серий лекарственного препарата, которые были оттаблетированы с помощью данного комплекта пресс-инструмента;
- провести очистку комплекта пресс-инструмента. Для очистки нельзя использовать края своей одежды;
- рассчитать и задокументировать текущий статус пресс-инструмента;
- при достижении условий планового обслуживания (например, число серий, количество произведенных таблеток и т.д.) провести технический осмотр и необходимое техническое обслуживание;
- по окончании использования комплекта пресс-инструмента вернуть его на постоянное место хранения.

Пресс-инструмент необходимо хранить надлежащим образом для предотвращения окисления и последующей коррозии. Система хранения должна быть безопасной и практичной, обеспечивать компактную и удобную для пользователя схему размещения при хранении пуансонов и матриц. Каждый комплект должен **храниться отдельно в контролируемых условиях** в специально приспособленных переносных контейне-

рах и/или стационарных металлических шкафах.

Документация по пресс-инструменту

Документация по пресс-инструменту, как правило, включает:

- СОП по заказу, обращению, выдаче, инспекции и техническому обслуживанию, хранению и т.п.;
- спецификацию на пресс-инструмент;
- чертежи пуансонов и матриц;
- чертежи оригинальной таблетки;
- заявку на изготовление пресс-инструмента;
- протокол приемки комплекта пресс-инструмента;
- журнал(ы) учета и выдачи пресс-инструмента;
- протоколы инспекции;
- журналы регистрации ремонтных работ и т.п.

Все вышеуказанные документы могут объединяться в один общий документ, как правило, под названием «Досье по пресс-инструменту», или «Досье на комплект пресс-инструмента для лекарственного препарата ХХ», или «Мастер-файл по пресс-инструменту» и т.п.

СОП по пресс-инструменту или соответствующая спецификация может включать:

- название продукта, изготавливаемого с помощью конкретного пресс-инструмента;
- штампованный код продукта (если он указывается на таблетке);
- геометрический размер таблеток и форма;
- положение пуансона (верхнее или нижнее);
- тиснение на пуансоне;
- номер чертежа таблетки;
- список одобренных поставщиков (изготовителей) пресс-инструмента;
- номер чертежа поставщика пресс-инструмента;
- дата пересмотра СОП (спецификации) и др.

При этом, наличие информации для верхнего и нижнего пуансонов необходимо помещать на отдельных строках, т.к. на верхние и нижние поверхности таблетки часто наносят различные тиснения.

Заказ пресс-инструмента

Все заказы пресс-инструмента необходимо осуществлять по техническим характеристикам, соответствующим документации, утвержденной на

предприятию. В заявку на пресс-инструмент необходимо включать, как минимум, следующее:

- соответствующий номер(а) чертежа таблетки/пресс-инструмента или пуансона;
- идентификационный номер(а), который нанесен/выгравирован на каждом комплекте (для обеспечения прослеживаемости);
- описание логотипа и ориентации пуансона, если это применимо;
- размер пуансона и матрицы;
- тип инструментальной стали для пуансонов и матриц;
- марка и модель таблеточного пресса;
- число позиций пресс-инструмента в таблеточном прессе;
- конструкционные особенности пресс-инструмента (например, наконечники пуансонов из хрома, конусообразные матрицы и т.д.).

Также, на практике рекомендуется, чтобы каждый заказ по количеству включал дополнительно 10% пуансонов и 5–10% матриц.

В отношении цены, при выборе поставщика в международной практике рекомендуется исходить из конечной стоимости пресс-инструмента на одну таблетку, т.е. с учетом общего количества таблеток, произведенных с помощью конкретного комплекта пресс-инструмента.

Рассмотрим простой пример:

	Поставщик 1	Поставщик 2	Поставщик 3
Стоимость одного комплекта пресс-инструмента (USD)	1 500	1 200	2 700
Среднее количество таблеток, фактически произведенное на одном комплекте (USD)	5 000 000	17 000 000	15 000 000
Конечная стоимость пресс-инструмента на млн. таблеток (USD)	300	71	180

Т.е., согласно примера, очевидная экономия при покупке пресс-инструмента у поставщика №1, потенциально может привести к значительным потерям, связанным с переработкой про-

дукта, простоями и повторным заказом комплекта пресс-инструмента. Согласны, данный пример достаточно виртуальный, но в ситуации, когда инженерная служба ведет учет использования пресс-инструмента, показатели производительности по пресс-инструменту могут стать ключевым критерием оценки поставщика.

Приемка комплекта пресс-инструмента

При получении комплекта пресс-инструмента, исходя из степени доверия к его поставщику (изготовителю), осмотр комплекта может быть полным (по каждой единице из комплекта), либо выборочным.

Как правило, в программу приемки включают:

- визуальный осмотр (заявленная комплектность, отсутствие повреждений, коррозии, заусениц или вмятин и т.п.);
- контроль надписей на поверхности пуансонов и матриц (по согласованному чертежам);
- проверку заявленных размеров пуансонов и матриц;
- тест на прочность инструментальной стали.

Все операции по приемке комплекта пресс-инструмента необходимо надлежащим образом документировать в журналах или протоколах приемки (инспекции) установленной формы.

- провести очистку в соответствии с утвержденной процедурой (СОП);
- осмотреть пуансоны и матрицы на предмет износа и наличие дефектов;
- обработать изношенные или поврежденные пуансоны и матрицы по установленным процедурам (СОП);
- удалить изношенные и поврежденные пуансоны и матрицы, не подлежащие исправлению. При этом необходимо уничтожить опознавательную маркировку на любом отбракованном пресс-инструменте;
- обмерить выбранный пресс-инструмент для замены удаленного, после чего обеспечить правильную подгонку с оставшимися пуансонами и матрицами из данного комплекта. Некоторые специалисты и GMP-инспектора настаивают на замене всего комплекта пресс-инструмента при первом выявлении изношенного и/или поврежденного пуансона (матрицы);
- периодически осматривать комплекты, включая те, которые не используются, по программе приемки комплекта пресс-инструмента (см. выше);
- после того, как все ремонтные работы завершены, необходимо снова провести очистку комплекта пресс-инструмента.

Любые действия с пресс-инструментом может выполнять только хорошо обученный персонал, а все действия необходимо тщательно документировать в установленных формах записей (журналы, протоколы).

В объем технического обслуживания пресс-инструмента, как правило, входит:

- для пуансонов
 - очистка пуансонов от таблеточной массы и масел после удаления из таблет-пресса;
 - осмотр (инспекция) каждого пуансона с помощью увеличительного стекла (10x) или микроскопа;
 - полировка пресс-инструмента для удаления заусениц и повреждений (сколотых или вмятых углов наконечников, головок пуансона);
 - проверка (измерение) размеров пуансонов с помощью компаратора;
 - контроль и поддержание величины рабочей длины пуансонов в определенном диапазоне;
 - концентричность (соосность) от наконечника пуансона до его

Техническое обслуживание пресс-инструмента

Общая схема технического обслуживания комплекта пресс-инструмента заключается в следующем:

цилиндра, размеров наконечника и закружений головок;

- для матриц
 - осмотр на предмет наличия (1) уплотнительных колец в отверстиях, (2) износа или сцепления в отверстиях, (3) коррозии, и (4) заусениц или вмятин на наружном диаметре;
 - определение размеров матрицы (высота, диаметр круглых отверстий);
 - соосность круглых отверстий матриц.

Крайне важно свести к минимуму ремонтные работы для матриц, так как любая полировка отверстий матрицы приведет к зазору между наконечником пуансона и отверстием матрицы, и даже может привести к искажению отверстия матрицы. При нормальных рабочих условиях протирка отверстия матрицы и наружной поверхности чистой тканью является вполне достаточной.

При техническом обслуживании важно понимать, что избыточное обслуживание или действия без необходимости будут уменьшать срок эксплуатации пресс-инструмента.

Также, при рутинном техническом обслуживании пресс-инструмента, с установленной периодичностью необходимо выполнять все измерения и инспекции, которые предусмотрены на этапе приемки комплекта пресс-инструмента.

На практике инженерной службе рекомендуется организовать лабораторию (участок) по инспекции и ремонту пресс-инструмента. Такая лаборатория оснащается необходимыми инструментами (компаратор, моторизованные полирующие станки, наждачные бруски, микроскопы и т.п.). Там же может осуществляться хранение комплектов пресс-инструмента. Экономический эффект, полученный от продления срока эксплуатации пресс-инструмента и уменьшения отклонений и проблем в ходе изготовления таблеток, полностью покрывает стоимость поддерживающего оборудования и время, затраченное на

техническое обслуживание пресс-инструмента.

Критическим фактором в техническом обслуживании пресс-инструмента является оценка хрупкости наконечников пуансонов. Хотя наконечник пуансона предназначен выдерживать несколько тонн нагрузки в таблеточном прессе, он очень легко повреждается при незначительном контакте с твердой поверхностью. Многие пуансоны и матрицы повреждаются путем механического разрушения (например, дроблением и раскалыванием) и не подлежат ремонту именно в процессе их обслуживания или хранения. Высокую стоимость таких повреждений можно уменьшить, или вообще исключить, если персонал будет относиться к пресс-инструменту (особенно к наконечникам пуансонов), как к изделиям из стекла, и соответствующим образом с ним обращаться. Для изолирования пуансонов друг от друга, а также от других поверхностей и случайного скатывания, рекомендуется использовать гофрированные полимерные ячейки, или соответствующие подставки (штативы).

Во многом описанные выше принципы обращения с пресс-инструментом полностью применимы для любых съемных частей технологического оборудования (щетки, барабаны, штампы маркировки на упаковочных линиях, фильтры сушек псевдоожиженного слоя и т.п.).

Решение следовать нашим рекомендациям, либо нет – это право, а не обязанность. В конечном итоге, каждый должен выбрать то, что считает правильным для собственной компании.

Более детальные рекомендации и требования по управлению пресс-инструментом в соответствии с европейскими и американскими требованиями Вы можете найти в авторском руководстве международной группы компаний «ВИАЛЕК» [www.vialek.kiev.ua]. ■

Продолжение следует

Уважаемые читатели! Предлагаем Вам сформулировать спорные вопросы и ситуации, с которыми Вы сталкиваетесь в ходе работы и инспекционных проверок на соответствие GMP, и выслать их на электронный адрес info@vialek.kiev.ua, а специалисты международной группы компаний «ВИАЛЕК» в свою очередь постараются их разъяснить и приложить усилия для их всестороннего обсуждения.

Новости GMP и поиск Pharmika.ru

В течение последних двух месяцев русскоязычный Интернет пополнился двумя проектами, предназначенными для специалистов фармацевтической отрасли. Сначала вышел в свет информационно-новостной ресурс «Новости GMP» (www.gmpnews.ru), который представляет собой обзор новостей и информационных материалов



фармацевтической тематики, собранных из различных профессиональных СМИ России, Украины, Белоруссии, Казахстана и др. стран. Далее в Рунете появилась специализированная поисковая система Pharmika.ru (www.pharmika.ru). В новом поисковике проиндексированы только те Интернет ресурсы, которые имеют не-



посредственное отношение к фармацевтике и среди которых находятся сайты фармпредприятий, отраслевых изданий, он-лайн аптек, дистрибуторов лекарственных средств и БАДов, инжиниринговых компаний, поставщиков фармацевтического оборудования, новостных и информационных тематических порталов и т.д.

Два стартапа, дополняя друг друга, открывают новые возможности в получении специализированной информации и могут стать полезным инструментом для многих пользователей сети. ■

Вячеслав Федоренко
Руководитель проектов
Новости GMP (www.gmpnews.ru)
Pharmika.ru (www.pharmika.ru)