

SATURS

PRIEKŠVārds	4
1. IEVADS	5
1.1. LRP vēsture.	5
1.2. LRP ieviešana uzņēmumā AS “Grindeks”.	7
1.3. LRP ieviešanas ekonomiskie aspekti.....	8
1.4. LRP vispārējie principi.....	9
2. LRP un PERSONĀLS	11
2.1. Prasības personālam.	11
2.2. Personāla veselība.....	11
2.3. Personāla higiēna.....	12
2.4. Prasības personālam, strādājot aseptiskos un sterilos apstākļos.....	13
2.5. Personāla apmācība.	14
3. LRP un IZEJMATERIĀLI	15
3.1. Izejmateriālu raksturojums.	15
3.2. Pakošanas materiāli.	17
3.3. Ūdens kā farmaceitiskā izejviela.	18
3.4. Izejmateriālu piegādātāji.....	19
4. LRP un DOKUMENTĀCIJA.....	20
4.1. Kvalitātes vadības dokumentācija.	20
4.2. Izmaiņu ienešana dokumentos.....	25
4.3. Dokumentu vadība.....	26
5. LRP un RAŽOŠANAS ĒKAS, TELPAS un IEKĀRTAS.....	28
5.1. Ražotņu projektēšana.....	28
5.2. Ražošanas telpu klasifikācija.....	30
5.3. Mērīšanas iekārtas un instrumenti.	31
5.4. Ražošanas iekārtu ekspluatācija un apkope.....	31
6. LRP RAŽOŠANĀ UN PROCESA KONTROLĒ.....	33
6.1. Farmaceitiskās produkcijas ražošana.....	33
6.2. Farmaceitiskās produkcijas iepakošana.....	35
6.3. Rīcība ar neatbilstošu produktu.	36

6.4.	Sterilo produktu ražošana.....	36
7.	KVALITĀTES KONTROLE UN KVALITĀTES NODROŠINĀŠANA.....	38
7.1.	Kvalitātes kontrole.....	38
7.2.	Kvalitātes nodrošināšana.....	41
7.3.	Sūdzību izskatīšana.....	41
7.4.	Noviržu uzskaite, pētīšana un novēršana.....	43
7.5.	Izmaiņu ieviešanas sistēma.....	44
7.6.	Iekšējie auditi.....	45
8.1.	Korektīvās un preventīvās darbības (KPD).....	47
9.	KVALIFICĒŠANA UN VALIDĀCIJA.....	48
9.1.	Iekārtu kvalificēšana.....	48
9.2.	Procesu validācija.....	49
9.3.	Tīrīšanas procesu validācija.....	49
9.4.	Analīžu metožu validācija.....	50
	NOBEIGUMS.....	52
10.	TERMINU SKAIDROJUMI.....	53
11.	IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	59

PRIEKŠVārds

Mācību ķīmijas tehnoloģiju moduli “Laba ražošanas prakse (LRP) farmācijas uzņēmumā” ir izstrādājusi AS „Grindeks” pārstāve Eng. chem. Natālija Jevharitska. Autore vairāk kā 15 gadus ir specializējusies LRP prasību ieviešanā un uzturēšanā AS “Grindeks”. N.Jevharitska regulāri piedalās nozares vadošajās konferencēs un ar savām zināšanām dalās vadot iekšējās apmācības AS “Grindeks” darbiniekiem un lekcijas Olaines Mehānikas un tehnoloģijas koledžas audzēkņiem par tēmām “Laba ražošanas prakse farmācijas uzņēmumos” un “Kvalitātes vadības sistēmas”. N.Jevharitska ir līdzautore grāmatai “Ārstniecības vielu ķīmija un tehnoloģija” (Rīga: Rīgas Tehniskā universitāte, 2007.- 270 lpp).

Moduļa “Laba ražošanas prakse (LRP) farmācijas uzņēmumā” pasūtītājs ir Profesionālās izglītības kompetences centrs “Rīgas Valsts tehnikums” un moduļa izstrāde ir finansēta realizētā ESF projekta “Rīgas Valsts tehnikuma sākotnējās profesionālās izglītības programmu īstenošanas kvalitātes uzlabošana” (Vienošanās Nr. 2010/0106/1DP/1.2.1.1.3/09/APIA/VIAA/047) ietvaros.

Materiāls ir izstrādāts kā mācību palīglīdzeklis Profesionālās izglītības kompetences centra “Rīgas Valsts tehnikums” skolotājiem un izglītības programmas “ķīmijas tehnoloģija” audzēkņiem. Moduļa mērķis ir sniegt informāciju par Labas ražošanas prakses pamatiem, lai audzēkņi izprastu farmācijas nozares uzņēmumu darbības specifiku, ražojot aktīvās farmaceitiskās vielas un lai prakses laikā farmācijas uzņēmumā labāk apgūtu praktiskās iemaņas. Pēc diploma iegūšanas – lai jaunais speciālists būtu kompetents par LRP prasībām farmācijas uzņēmumos un, uzsākot darba gaitas, daudz labāk orientētos farmācijas uzņēmumu darbības principos.

Modulī ir iekļautas LRP galvenās vadlīnijas – normatīvā bāze un prasības par galvenajām tēmām kā personāls, izejmateriāli, dokumentācija, ražošanas ēkas, telpas un iekārtas, ražošana un procesa kontrole, kvalitātes kontrole un kvalitātes nodrošināšana, kā arī iekārtu un procesu kvalificēšana un validācija.

Natālija Jevharitska

1. IEVADS

Termiņš "Labas ražošanas prakse", saīsināti LRP (angļu valodā "Good Manufacturing Practice", saīsināti GMP) farmācijas nozarē nozīmē godprātīgu attieksmi pret visām darbībām, kas saistītas ar aktīvo farmaceitisko vielu un medicīnisko produktu, tai skaitā gatavo zāļu formu ražošanu.

1.1. LRP vēsture.

Vēsturiski Labas ražošanas prakses principu iekļaušana likumdošanā sākās 20.gadsimta vidū Amerikas Savienotajās Valstīs (turpmāk- ASV), kad sabiedrībā bija novērotas nekvalitatīvo zāļu lietošanas smagās sekas, kaitējumi pacientu veselībai un dzīvībai. Tolaik farmaceitisko uzņēmumu darbība nebija ierobežota ar valsts likumdošanu, kā rezultātā aptiekās bija iespējams iegādāties nekvalitatīvas, neefektivitātes un pat veselībai bīstamas zāles, kas bija saražotas ar pieļautiem pārkāpumiem un trūkumiem, kā arī liktenīgām kļūdām produktu izstrādes, ražošanas un kvalitātes kontroles laikā.

1935. gadā ASV 107 pacienti gāja bojā pēc pretklepus sīrupa lietošanas, kuram komponentes "glicerīna" vietā kļūdaini bija izmantota toksiska viela "etilēnglikols". Reaģējot uz nekvalitatīvo zāļu lietošanas traģiskām sekām, 1938. gadā ASV valdība uzsāka farmaceitiskās un kosmētikas produkcijas ražošanas stingru uzraudzību, un izdeva likumdošanas aktu par zāļu un kosmētikas ražošanu.

Cits raksturīgs piemērs ar traģiskām sekām ir preparāts "talidomids" (miega zāles), kas pagājušajā gadsimta sešdesmitajos gados tika izstrādāts Vācijā, un to plaši lietoja Eiropas valstīs, un Japānā. Preparātu lietoja dažādas cilvēku grupas, tai skaitā arī grūtnieces. Rezultātā ap desmit tūkstošiem jaundzimušo piedzima ar ķermeņa defektiem, t.i., deformētām ekstremitātēm, kam cēlonis bija minētais preparāts. Izmeklēšanā vēlāk tika konstatēts, ka jaunais preparāts nebija pietiekoši rūpīgi izpētīts izstrādes laikā, bet bija jau pierēģistrēts un palaists aprītē. Pēc konstatētajām preparāta lietošanas smagajām sekām tika atkārtoti pētījumi un to rezultātā tika atklāts, ka „talidomidam” eksistē divi optiskie izomēri - enantiomēri, no kuriem viens iedarbojas terapeitiski un neietekmē cilvēka ģenētiku, bet otrs ir teratogēns, kas izraisa augļa attīstības traucējumus.

Pateicoties ASV Zāļu un pārtikas administrācijas (Food and Drug Administration) ekspertes Frensis O. Kelcijas modrībai, šis preparāts netika pierēģistrēts un nebija ienācis

ASV tirgū. Intriga saistībā ar “talidomida” izstrādi, ražošanu un reģistrāciju kļuvusi par sižetu ASV rakstnieka Artura Heilija grāmatai “Stiprās zāles” (Arthur Hailey, Strong Medicine (1984)). Vēl šodien pasaulē dzīvo vairāk nekā trīs tūkstoši “talidomida” upuru.

Kopš 1962. gada tika uzsākta LRP prasību plaša pielietošana ASV farmācijas, kosmētikas un pārtikas uzņēmumos, un valstī veidojās likumdošana, kam pamatā likti LRP principi, noteikumi un vadlīnijas.

1966. gadā pasaulē bija reģistrēti saindēšanās gadījumi ar zālēm, kad bērni, atrodot mājās zāļu iepakojumus ar krāsainām tabletēm un kapsulām, garšoja tās ar domu, ka tās ir konfektes. 1970. gadā ASV valdība izdeva aktu par drošu zāļu iepakojumu, kam mērķis bija apgrūtināt zāļu iepakojuma atvēršanu bērniem. 1982. gadā ASV bija reģistrēti gadījumi, kad aptieku tīklos atrada zāļu iepakojumus ar viltotām kapsulām, kurās ļaunprātīgi bija iepildītas indīgas vielas, kas pēc būtības ir terora akts. Kā atbildes reakciju 1983. gadā farmācijas nozarē ieviesa noteikumus par operatīvas apziņošanas sistēmas izveidi un nekvalitatīvo un bīstamo zāļu ātru atsaukšanu no tirgus. 1989. gadā bija atklāti arī zāļu reģistrācijas dokumentācijas viltojumu gadījumi, kas norādīja uz lielu risku, ka zāļu un aktīvo farmaceitisko vielu ražošana var nenotikt tā, kā ir apstiprināts, reģistrējot produktus valsts institūcijās. Tie ir tikai daži piemēri, ar kuriem var pamatot, kāpēc zāļu ražošanā ir nepieciešama stingra likumdošana.

Tāpēc, novērtējot minēto seku bīstamību cilvēka veselībai un dzīvībai, arī citas valstis pasaulē sāka pieņemt LRP prasības jau kā nacionālo likumdošanu, kura ir obligāti jāievēro zāļu un aktīvo farmaceitisko vielu ražošanas uzņēmumiem, kā arī zāļu pētniekiem, izplatītājiem un tirgotājiem. Sākot ar 1989. gadu, visās attīstītajās valstīs tika ieviestas jaunas LRP prasības visās jomās, kas saistītas ar farmaceitisko darbību zāļu ražošanu, kvalitātes kontroli, izplatīšanu (Laba izplatīšanas prakse), aktīvo farmaceitisko vielu ražošanu, zāļu un aktīvo farmaceitisko vielu pētniecību un attīstību (Laba laboratorijas prakse un Laba klīniskā prakse).

Jaunāko LRP prasību ieviešana ir nepārtraukts kvalitātes uzraudzības sistēmas pilnveidošanas process, kuru, no vienas puses, regulē valsts uzraugošās institūcijas, no otras puses - farmaceitiskās nozares konkurences likumi, bet no trešās puses - pacientu augošās prasības dzīvības un veselības aizsardzības un profilakses kvalitātei.

Tā kā pašam pacientam nav iespējams pārliecināties par iegādāto zāļu kvalitāti, pacienta aizsardzības funkciju uzņemas valsts. Latvijā šāda institūcija ir Zāļu valsts

aģentūra (ZVA), kuras darbības mērķis ir nodrošināt efektīvu, drošu un kvalitatīvu zāļu pieejamību Latvijas iedzīvotājiem. ZVA galvenās funkcijas ir zāļu reģistrācija, zāļu ražošanas un izplatīšanas licenču izsniegšana, kā arī atbilstības LRP prasībām novērtēšana un šo prasību ievērošanas kontrole.

Uzņēmumiem, kam zāļu ražošana, kontrole un izplatīšana notiek saskaņā ar LRP prasībām, tiek izsniegts Labas ražošanas prakses sertifikāts, kas ir derīgs 3 gadus un pēc tam novērtēšana ir jāatkārto. Zāļu ražošana un izplatīšana tiek regulēta ar Ministru kabineta noteikumiem un Labas ražošanas prakses prasības ir šo dokumentu neatņemama sastāvdaļa.

Mūsdienu LRP definē kā kvalitātes nodrošināšanas aktivitātes, ar kurām tiek garantēts, ka zāļu ražošana un kvalitātes kontrole tiek veikta atbilstoši kvalitātes standartiem un zāļu reģistrācijas prasībām, ar mērķi apmierināt pacienta vajadzības.

1.2. LRP ieviešana uzņēmumā AS “Grindeks”.

LRP ieviešana Latvijas uzņēmumos tika uzsākta lielākajā zāļu ražojošā uzņēmumā - AS “Grindeks” 1992. gadā, konsultējoties ar pieredzējušajiem un kompetentiem ārzemju farmācijas nozares speciālistiem. Sākot ar 1993. gadu, uzņēmuma speciālisti tiek regulāri apmācīti starptautiskajās profesionālās apmācības iestādēs, kā arī piedalās starptautiskajās LRP konferencēs un semināros.

Sākot ar 1994. gadu, uzņēmumā tika izveidota LRP atbilstošā dokumentācijas sistēma un laika gaitā pakāpeniski izveidota mūsdienīga LRP standartiem atbilstoša zāļu ražošanas, kvalitātes kontroles un izplatīšanas sistēma.

1998. gadā AS “Grindeks” ieguva pirmo atzinību par atbilstību LRP prasībām no Ungārijas valsts zāļu aģentūras.

2000. gadā AS “Grindeks” brīvprātīgi uzaicināja LRP inspekciju un saņēma Labas ražošanas prakses sertifikātu tablešu un kapsulu ražotnei, kuru izsniedza Lielbritānijas zāļu aģentūra (toreiz Medicines Control Agency – MCA).

2003. gadā AS “Grindeks” bija pirmais Latvijas uzņēmums, kas saņēma LRP sertifikātu un to izsniedza Latvijas Valsts farmācijas inspekcija.

AS “Grindeks” aktīvo farmaceitisko vielu ražotne tiek regulāri inspicēta un auditēta par atbilstību LRP prasībām kā no citu valstu kontrolējošo institūciju puses (piem., ASV

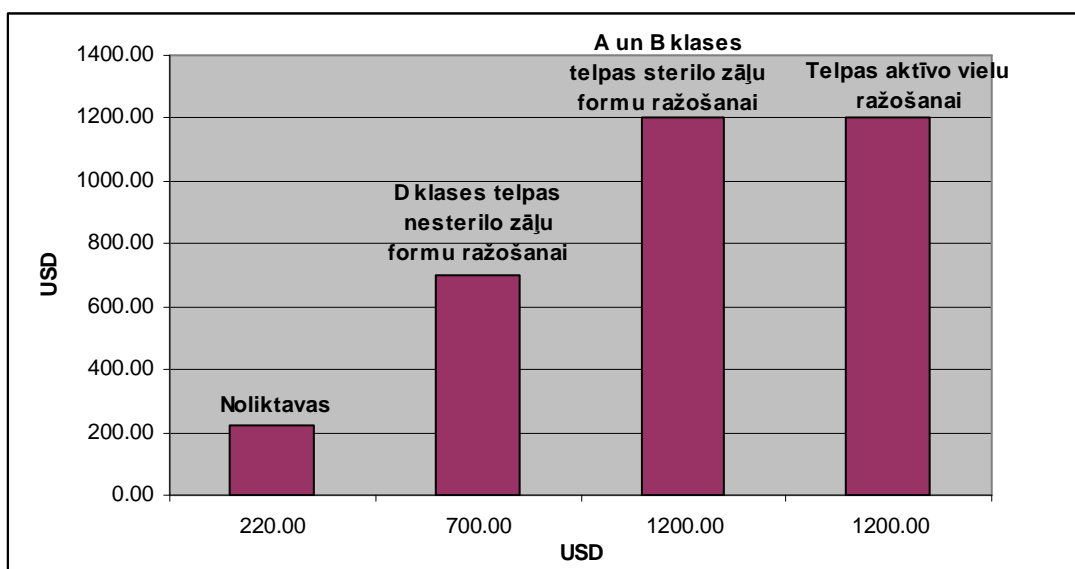
“Pārtikas un zāļu administrācija” - “Food and Drug Administration”, Austrālijas “Terapeitisko preču administrācija”- “Therapeutic Goods Administration”), tā arī no klientu (farmaceitisko produktu pircēju) puses.

Šodien jebkuram Latvijas uzņēmumam, lai ražotu zāles un aktīvās vielas, ir nepieciešama ražošanas licence un LRP sertifikāts, pretējā gadījumā farmaceitiskā darbība ir nelikumīga. Ja valsts inspekcijas laikā atklātas kritiskas un būtiskas LRP neatbilstības, tad farmaceitiskā uzņēmuma darbība var tikt apturēta vai vispār pārtraukta. Arī zāļu imports, tai skaitā aktīvo farmaceitisko vielu imports, tiek regulēts ar likumu, kurš nosaka, ka importa zāļu piegādātājiem un ražotājiem arī jābūt LRP sertifikātam. Atbilstību novērtē valsts institūcijas, veicot regulāri inspekcijas un izsniedzot LRP sertifikātu.

1.3. LRP ieviešanas ekonomiskie aspekti.

Farmācijas uzņēmumam LRP prasību ieviešanai, uzturēšanai un pilnveidošanai ir nepieciešamas lielas investīcijas, tāpēc sasniegt pieņemamu LRP atbilstības līmeni var tikai sekmīgs un konkurētspējīgs uzņēmums, kurš var atļauties savas peļņas ievērojamu daļu ieguldīt nepieciešamajos uzlabojumos.

1.attēlā ir parādītas vidējās izmaksas par telpu un komunikāciju 1m² rekonstrukciju atbilstoši Labas ražošanas prakses prasībām. Izmaksas norādītas ASV dolāros (USD) un attēlā var redzēt, ka lielākās investīcijas ir nepieciešamas sterilo zāļu formu, kā arī aktīvo farmaceitisko vielu ražošanai.



1.att. LRP izmaksas.

LRP uzturēšanai un uzlabojumiem farmācijas uzņēmumi vidēji iztērē ap 10% no uzņēmuma apgrozījuma. Bez rekonstrukcijām, modernizācijas un jaunas būvniecības ir nepieciešami ievērojami ieguldījumi arī jauno produktu izstrādē, reģistrācijas dokumentācijas sagatavošanā un iesniegšanā reģistrācijas institūcijās, procesu un produktu kvalificēšanas un validācijas aktivitātēs, kā arī personāla kvalifikācijas un apmācības procesā.

Piemērs. Viena liela farmaceitiska uzņēmuma rekonstrukcija var izmaksāt no 1 līdz 18 miljoniem ASV dolāru; jauna uzņēmuma celtniecība var izmaksāt no 10 līdz 100 miljoniem ASV dolāru un investīcijas Labā ražošanas prakses jomā var sasniegt 20 - 30 % no uzņēmuma sākotnējās vērtības.

Jauno patentēto zāļu izstrādes, pētīšanas un ieviešanas ražošanā izmaksas pasaulē 2000. gadā sasniedza astronomisku skaitli- vienam produktam iztērēts līdz 500 miljoniem ASV dolāru. Šis fakts liecina, ka tikai pietiekoši liels un finansiāli drošs farmācijas uzņēmums, ar stabili augošu apgrozījumu, ir spējīgs uzsākt jaunās aktīvās farmaceitiskās vielas un tās gatavās formas izstrādi un attīstību, sākot ar ārstniecības vielas laboratorijas sintēzi līdz reģistrēto zāļu formu nonākšanai tirgū.

1.4. LRP vispārējie principi.

LRP pamatprincips ir vienkāršs: “nav dokumentēts – nav izdarīts”. Tas nozīmē, ka visām darbībām un aktivitātēm, kas tieši vai netieši ir saistītas ar zāļu ražošanu, ir jābūt aprakstītām, reglamentētām un ir jābūt fiksējošiem pierakstiem par šo darbību pareizu un sekmīgu veikšanu. Visu darbību stingra reglamentēšana un rūpīga pierakstīšana garantē visu procesu izsekojamību un tas ir LRP pamatu pamats!

LRP prasības attiecas uz visām jomām, kas saistītas ar zāļu ražošanu, kontroli un izplatīšanu, t.i., uz ēkām, telpām, komunikācijām, iekārtām, mērīšanas līdzekļiem, personālu, dokumentāciju, izejmateriālu iegādi, zāļu un aktīvo farmaceitisko vielu ražošanu, iepakojšanu, marķēšanu, procesu un produktu kvalitātes kontroli, kvalitātes nodrošināšanu, procesu validāciju, gatavās farmaceitiskās produkcijas uzglabāšanu un izplatīšanu.

LRP prasību ievērošana ir obligāta katram farmācijas uzņēmuma darbiniekam, kas piedalās jebkurā procesā, kas ir saistīts ar zāļu ražošanu, kvalitātes kontroli vai izplatīšanu, tāpēc darbiniekus regulāri ir jāapmāca par LRP pamatnoteikumiem un aktualitātēm.

Liela uzmanība tiek pievērsta farmācijas uzņēmuma personāla higiēnas prasībām, kā arī telpu un iekārtu tīrībai, darba vietu un iekārtu kopšanai un dezinfekcijai. Tas ir nepieciešams, lai samazinātu farmaceitiskās produkcijas mehāniskā, ķīmiskā un bioloģiskā piesārņojuma risku.

Viens no LRP galvenajiem pamatprincipiem ir farmaceitisko produktu piesārņojuma un savstarpējās sajaukšanās riska samazināšana un novēršana. Šim nolūkam ir nepieciešami pasākumi, kuri regulē personāla, izejmateriālu un starpproduktu, inventāra, dokumentācijas, kā arī gatavās produkcijas pārvietošanu (plūsmu) ar nolūku novērst vai samazināt saskaršanās un ar citiem produktiem piesārņojuma risku.

Liela nozīme LRP jomā ir izejmateriālu vadības sistēmai. Izejmateriāli tiek pirkti un pārbaudīti atbilstoši izvirzītajām kvalitātes prasībām. Nekvalitatīvu izejmateriālu pirkšana un lietošana nav pieļaujama. Izejmateriālu kvalitātes prasības tiek izvirzītas atkarībā no tā, cik “kritisks” ir šis izejmateriāls, t.i. kā izejmateriāla kvalitāte var ietekmēt gala produkta kvalitāti. Piemēram, gatavo zāļu iepakojuma materiāli ir “kritiski” ražošanas procesam, jo tie ir tiešā kontaktā ar zālēm un tiem jābūt atbilstošiem zāļu reģistrācijas dokumentācijai par gatavu zāļu formas iepakojumu un lietošanu.

Saskaņā ar Labu ražošanas praksi, farmaceitiskās produkcijas izlaišanas tirgū process ir produkta kvalitātes vērtējums un ražošanas procesa norises kopējs novērtējums. Tas nozīmē, ka prasībām atbilstošā produkta kvalitāte pati par sevi nav garantija produkta kvalitātei, kamēr nav izdarīta šī produkta ražošanas procesa rūpīga analīze un pārraudzīšana ar mērķi pārliecināties, ka ražošanas process tika veikts atbilstoši apstiprinātiem standartiem un bez novirzēm, un atkāpēm. Lēmumu par saražotās zāļu sērijas izplatīšanu tirgū pieņem atbildīgā (kvalificēta) persona, pamatojoties uz kvalitātes kontroles un ražošanas procesa vadības dokumentētiem rezultātiem.

2. LRP un PERSONĀLS

2.1. Prasības personālam.

Farmaceutiskā ražošanā personālam ir izšķiroša nozīme, jo no tā profesionālās rīcības ir atkarīga kā procesu pareiza norise, tā arī zāļu kvalitāte. Jebkura farmaceutiskā uzņēmuma stiprā puse ir labi izstrādāta personāla atlases, apmācības, motivācijas un kompetences novērtēšanas programma, ar kuru zāļu ražošana ir nodrošināta ar profesionāli strādājošiem un uzņēmumam lojāliem darbiniekiem.

Pirmkārt, LRP prasības nosaka, ka ir jābūt pietiekoši liels personāla skaits, lai nodrošinātu visu ar zāļu ražošanu un kvalitātes kontroli saistītu darbību profesionālu izpildi. Skaitam jābūt pietiekošam tāpēc, lai visas darbības varētu veikt pareizi, efektīvi un kvalitatīvi. Otrkārt, personālam jābūt attiecīgi izglītotam, apmācītam, kvalificētam un pieredzējušam.

Personāla pienākumi, atbildības un tiesības rakstiski tiek izklāstītas amata apraksta veidā. Precīzi tiek aprakstīta darbinieka administratīvā un funkcionālā pakļautība un sadarbība organizatoriski augstākā un zemākā līmenī, kā arī darbinieka aizvietošana amata pienākumu izpildei viņa prombūtnes laikā.

Katrs farmācijas uzņēmuma darbinieks ir atbildīgs par saražoto zāļu kvalitāti. Darbiniekiem, kam pienākos ir kvalitātes kontroles un kvalitātes nodrošināšanas funkcijas un kas pieņem lēmumus par zāļu sērijas kvalitātes atbilstību un izlaišanu tirgū, ir jābūt neatkarīgiem no ražošanas procesiem. Uzņēmumā grafiskā veidā jābūt noformētai organizatoriskai shēmai, kurā ir atspoguļota kvalitātes dienestu neatkarība no citām struktūrām.

2.2. Personāla veselība.

LRP pamatprasība ir arī vesels personāls. Darbiniekam, stājoties darbā, ir jāveic pirmreizējā obligātā veselības pārbaude. Personāla regulārās veselības pārbaudes jāveic vismaz reizi gadā tiem darbiniekiem, kas strādā farmaceutisko produktu ražotnēs. Ja personāls strādā ar vielām, kuras ir īpaši aktīvās (jau mazas vielas devas stipri iedarbojas uz cilvēka organismu), veselības pārbaudes veic biežāk. Var būt gadījumi, kad īpaši aktīvu un toksisku vielu ražošanu veic medmāsas vai ārsta uzraudzībā.

Uzņēmums saskaņā ar izstrādāto plānu organizē veselības pārbaudes un saglabā pierakstus par veiktajām pārbaudēm. Slims vai inficēts darbinieks nekādā gadījumā nedrīkst atrasties darba vietā, jo īpaši, ja darbs ir tieši saistīts ar zāļu ražošanu, kontroli un kontaktu ar produktiem.

Uzņēmuma interesēs ir rūpēties par personāla veselības uzlabošanu, apdrošinot darbinieku veselību, organizējot personāla vakcinēšanu, mērķa pārbaudes utt. Kā profilakses līdzekļi veselības uzlabošanai varētu būt darba vides kontrole un darba apstākļu uzlabošana, pret-alkohola un pret-tabakas kampaņas, sporta un kultūras pasākumu organizēšana u.c. aktivitātes.

2.3. Personāla higiēna.

Uzņēmuma personālam ir jāzina un jāievēro personīgās, vispārējās un darbavietas higiēnas prasības. Higiēnas prasību mērķis ir novērst farmaceitisko produktu mehānisko, ķīmisko un bioloģisko piesārņojumu, kā arī pasargāt pašu darbinieku no kaitīgo un bīstamo vielu iedarbības. Tas nozīmē, ka katrā darba vietā noteiktie higiēnas pasākumi nodrošina procesa atbilstību LRP, kā arī darba drošību. Higiēnas prasības atsevišķiem procesiem, telpām, iekārtām un strādājošiem var atšķirties atkarībā no tā, cik liels ir farmaceitiskā produkta piesārņojuma risks un cik liels risks var būt pacientam, lietojot šo produktu.

Uzņēmumam jānodrošina labi aprīkotas garderobes, spoguļus, tualetes un dušas, karstais ūdens un mazgāšanās līdzekļus. Personīgās drēbes un darba apģērbu novieto nodalīti, piemēram, atsevišķos skapīšos. Darba apģērba skapim ir vēlams pieslēgt velkmes ventilāciju. Ģērbtuves nedrīkst būt izvietotas ražošanas telpās, bet jāatrodas to tuvumā. Arī personāla pārvietošana starp ražošanas un citām telpām tiek organizēta tā, lai samazinātu savstarpējā piesārņojuma risku.

Farmaceutisko produktu ražošanas telpās ir aizliegts glabāt un lietot pārtikas produktus, tāpēc uzņēmumā jābūt atsevišķām speciāli aprīkotām sadzīves atpūtas telpām, ēdnīcai vai kafejnīcai, kur darbinieki var paēst un atpūsties. Uzņēmumā jābūt izstrādātai kukaiņu un grauzēju apkarošanas programmai un, lai tie nerastos, nedrīkst tikt radīti tiem labvēlīgi dzīves apstākļi (ēdienu paliekas, drupačas, sanitārie apstākļi utt.).

Personāla drošības un veselības aizsardzība sākas ar drošas darba vides izveidi, uzturēšanu un darba vides risku novērtēšanu. Personāls no farmaceitisko produktu un kaitīgo vielu nelabvēlīgas ietekmes tiek aizsargāts, lietojot individuālos aizsardzības

līdzekļus (IAL) un šo līdzekļu veidi un lietošanas kārtība ir atkarīga no veicamā darba specifikas.

Galvenais princips- aizsargāt darbinieku no vielu vai produktu kaitīgās ietekmes, kā arī vielas vai produktu aizsargāt no dažādiem piesārņojuma riskiem.

Darbi ar vaļēju aktīvo farmaceitisko vielu, kā arī gatavo zāļu formu pagatavošana ir procesi ar vislielāko piesārņojuma risku, tāpēc darbs tiek veikts tā saucamās “klasificētajās” telpās. Telpas klase ir atkarīga no prasībām, kādas tiek izvirzītas gatavai zāļu formai. Ja gatavā zāļu forma ir paredzēta perorālai lietošanai (tabletes, kapsulas, sīrupi), prasības nav tik stingras, kādas ir sterilajām zāļu formām (injekcijas, intravenozie šķīdumi). Detalizēti par šo tēmu lasiet 5.2. un 6.4. nodaļās.

2.4. Prasības personālam, strādājot aseptiskos un sterilos apstākļos.

Personālam, kas strādā sterilajā zonā, tiek izvirzītas pašas stingrākas higiēnas prasības. Pirmkārt, pārgērbjas personāla slūžās sterilos apģērbos un lieto sterilus individuālos aizsardzības līdzekļus. Personāls ir apmācīts pareizi kustēties un uzvesties sterilajā zonā - nerunāt, nepieskarties produktam, kustēties pēc iespējas lēnāk. Kāpēc? Katrs cilvēks izdala apkārtējā vidē vairāk par 10000 savas ādas daļiņām 1 minūtē! Ja cilvēks nekustas, stāv vai sēž, var izdalīties 100 000 daļiņu, bet, ja cilvēks strauji kustas, var izdalīties līdz 30 milj. daļiņu! Uz cilvēka delnas var atrasties no 10 līdz 20 000 mikrobu, bet produkta sterilitātes definīcija ir dzīvo mikroorganismu neesamība. Teorētiski tas nozīmē, ka 1 miljona sterilo zāļu formu iepakojumu (piemēram, 1 miljons ampulu) drīkst būt atrasts tikai 1 mikrops.

Sterilajā zonā strādājošā personāla darba apģērbam jābūt šūtam no pūku neizdaloša auduma, apaviem jābūt viegli mazgājamiem un dezinficējamiem. Sterilās zonas darbiniekiem jānosedz savus matus ar speciālu cepurīti, vīriešu bārdas - ar speciālu masku, rokas aizsargā ar steriliem gumijas cimdiem. Strādājot sterilajā zonā, ir aizliegts lietot kosmētiku, nēsāt pulksteni un juvelieru izstrādājumus.

Personāla skaitam, kas strādā sterilajā zonā, ir jābūt pietiekošam, bet minimālam. Nepiederošam personālam ieeja sterilajā zonā ir aizliegta. Ja tomēr nepiederošam personālam ir nepieciešamība ieiet sterilajā zonā, piemēram, remonta, avārijas vai inspekcijas gadījumā, tiek veikta personāla apmācība un personālu nodrošina ar sterilu apģērbu.

2.5. Personāla apmācība.

Personāla profesionālās zināšanas un to pilnveidošana ir zāļu kvalitātes garantija. Stājoties darbā farmācijas uzņēmumā, darbiniekam tiek sniegta ievadapmācība, tai skaitā par LRP prasībām. Katram darbiniekam atbilstoši viņa amata aprakstam tiek sastādīta apmācības programma, kurā tiek iekļauts minimālais zināšanu apjoms, kas viņam būtu jāzina, veicot amata pienākumus. Darbinieks nevar būt pielaists pie pastāvīga darba, kamēr viņš nav apmācīts atbilstoši programmai, nav saņēmis teorētisko un praktisko apmācību un nav nokārtojis zināšanu pārbaudes. Vismaz reizi gadā tiek atkārota apmācība par LRP tēmām, kā arī darbinieki kārto ikgadējās zināšanu pārbaudes.

Visas darbinieka apmācības fiksē apmācības uzskaites lapās, apmācību protokolos, apmācību grāmatiņās vai personāla apmācības datu bāzē.

Personālam ir jābūt zināšanām par visiem tiem reglamentējošiem dokumentiem, kas saistīti ar darba pienākumu kvalitatīvu veikšanu. Tas nozīmē, ka uzņēmumā ir jābūt sistēmai, kā personāls tiek apmācīts par aktualizēto un no jauna izstrādāto dokumentu saturu, un kā tas tiek dokumentēts.

Galvenie pierādījumi par LRP esamību un prasību izpildi uzņēmumā ir fiksējošie pieraksti. Pie fiksējošiem pierakstiem pieder jebkurš dokuments, kurā personāls veic pierakstus par paveikto darbu- ražošanas, pakošanas un tīrīšanas protokoli, kvalitātes kontroles protokoli, iekārtu ekspluatācijas, apkopes un remonta pieraksti, darba vides kontroles pieraksti u.c. Personāls ir jābūt apmācītam par pareizu pierakstus veikšanu un uzņēmumā ir jābūt uzraudzības sistēmai, kas nodrošina pareizu pierakstu izpildi, uzturēšanu un kontroli.

Labas ražošanas prakse katru gadu izvirza jaunas prasības, jo no vienas puses, pastāv farmācijas uzņēmumu liela konkurence, no otras puses, pieaug pacientu prasības un vēlmes par produkcijas kvalitāti. Šajā sakarā uzņēmuma vadošajam personālam ir nepieciešams veikt regulāru apmācību augstā līmenī, ko pasniedz pasaules vadošie Labas “visaptverošās” prakses apmācības centri.

3. LRP un IZEJMATERIĀLI

3.1. Izejmateriālu raksturojums.

Farmaceitiskās ražošanas izejmateriāli ir jebkuras izejvielas un jebkuri materiāli, kas tiek izmantoti aktīvās farmaceitiskās vielas un gatavās zāļu formas ražošanā. Tos var iedalīt atsevišķās grupās atkarībā no lietošanas jomas:

- ķīmiskās izejvielas - vielas, kuras izmanto, sintezējot aktīvo farmaceutisko vielu (organiskie un neorganiskie savienojumi, reaģenti, katalizatori, šķīdinātāji);
- aktīvās farmaceutiskās vielas - vielas, kas ir bioloģiski aktīvās un kuras tiek iekļautas gatavās zāļu formas formulācijā (sastāvā) kā aktīva sastāvdaļa;
- pildvielas - vielas, kas tiek iekļautas gatavās zāļu formas formulācijā (talks, pūdercukurs, kartupeļu vai kukurūzas ciete, titāna dioksīds, kalcija un magnija stearāti, glicerīns, garšvielas, krāsvielas u.c.);
- procesu palīgmateriāli - materiāli, kurus izmanto tehnoloģiskajā procesā dažādiem nolūkiem (filtrējošie materiāli, jonu apmaiņas sveķi, aktīvās ogles, dažādās membrānas utt.);
- pakošanas materiāli - materiāli, kuri tiek izmantoti aktīvās farmaceutiskās vielas un gatavās zāļu formas iepakojšanai;
- apdrukātie pakošanas materiāli - materiāli, kam drukātā veidā ir uznesta daļēja vai pilnīga informācija par iepakoto produktu;
- ūdens - noteiktas kvalitātes ūdens, kuru lieto tehnoloģiskajā procesā (ūdensvada ūdens, demineralizēts ūdens, destilēts ūdens, attīrīts ūdens, injekciju ūdens).

LRP prasības attiecas uz jebkura veida izejmateriālu vadību. Uzņēmumā ir rakstiskās procedūras par izejmateriālu saņemšanu, identificēšanu, karantīnu, uzglabāšanu, paraugu ņemšanu un kvalitātes kontroli, apstiprināšanu lietošanai vai noraidīšanu.

Izejmateriālus izvēlas un iepērk saskaņā ar kvalitātes prasībām, kas definētas to kvalitātes specifikācijās. Arī izejmateriālu piegādātājiem un ražotājiem, kas ražo un piegādā izejmateriālus, jābūt apstiprinātiem un novērtētiem.

Saņemot piegādāto izejmateriālu uzņēmumā, pārbauda pavaddokumentu atbilstību un piegādātās kravas vizuālo izskatu - vai iepakojums ir vesels, tīrs un pareizi nomarkēts,

vai izejmateriāls ir piegādāts no apstiprinātā piegādātāja/ražotāja. Ir ļoti svarīgi salīdzināt piegādātāja/ražotāja izejmateriāla nosaukumu un nosaukumu, kuru lieto uzņēmums.

Kamēr izejmateriālam nav veikta kvalitātes kontrole, tam piešķir tā saucamo “karantīnas” statusu. Tas nozīmē, ka izejmateriāls ir novietots atsevišķi tam paredzētajā vietā un ir attiecīgi nomarkēts, un to nedrīkst lietot ražošanā, līdz kamēr kvalitātes dienests nav devis atļauju tā lietošanai.

Paraugus kvalitātes kontrolei noņem kvalitātes kontroles dienesta speciālisti. Iepakojumus, no kuriem noņemti paraugi, rūpīgi aizver un attiecīgi nomarkē, lai būtu viennozīmīgi saprotams, ka no šī iepakojuma paraugs ir paņemts. Izejmateriāla sērijas paraugam ir jābūt pietiekoši liels un pareizi noņemtam (reprezentatīvam), tāpēc ir noteikts iepakojumu skaits un iepakojuma daļa, no kuras ņem paraugus, kā arī parauga lielums, kas ir jāņem no katra iepakojuma. Paraugu noņemšana ir pamatota ar paraugu noņemšanas plāniem, kurus sastāda, ņemot vērā izejmateriāla lomu ražošanas procesā, stabilitāti to uzglabājot, sadarbības ar piegādātāju vēsturi un analīzei nepieciešamo daudzumu.

Pārbaudot identitāti aktīvo farmaceitisko vielu izejvielām, veic vismaz vienu identitātes testu katrai izejvielas sērijai. Pārbaudot identitāti gatavo zāļu formu izejvielām, identitātes testu veic katram sērijas iepakojumam. Bīstamas un toksiskas izejvielas, kuras lieto aktīvo farmaceitisko vielu ražošanā un kurām ir grūti noņemt paraugu (piemēram, gāzu baloni ar amonjaku vai ar hlorūdeņradi), var izmantot, pamatojoties uz piegādātāja un ražotāja kvalitātes sertifikāta datiem.

Izejmateriālus, kuri pēc kvalitātes kontroles pārbaudes tiek akceptēti lietošanai ražošanā, attiecīgi nomarkē. Uzņēmumā ir jābūt izstrādāti sistēmai, kā pareizi uzglabāt un atpazīt akceptētos, noraidītos vai karantīnā esošos izejmateriālus.

Izejmateriālus glabā nodalīti, tam paredzētajā vietā, novēršot to bojājumu, piesārņojumu un savstarpējo sajaukšanos. Izejmateriālu iepakojumus izvieto virs grīdas (uz plauktiem vai uz paletēm), nodrošinot brīvu pieeju to pārbaudei un telpu tīrīšanai.

Izejmateriālus uzglabā tādos apstākļos un tik ilgi, kamēr to kvalitāte ir atbilstoša, tāpēc ir jābūt zināmiem izejmateriālu glabāšanas apstākļiem, derīguma vai atkārtotās testēšanas termiņam. Izejmateriālu sērijas lieto ražošanā, ievērojot principu “pirmais saņemts noliktavā - pirmais izsniegts ražošanai” (“first in – first out”) vai pēc principa “kam ātrāk beigsies derīguma termiņš, tas jālieto pirmais” (“first expired- first out”).

Izejmateriāli var būt uzglabāti arī ārpus telpām, piemēram, konteineros (šķīdinātāji cisternās vai lieltvertnēs), nodrošinot konteineru marķējuma saglabāšanu un konteineru tīrīšanu pirms lietošanas.

Noraidītos izejmateriālus attiecīgi marķē un uzglabā slēgtā zonā, novēršot to izmantošanas iespēju ražošanā. Par tālāko rīcību ar neatbilstošiem materiāliem (iznīcināšanu vai pārstrādi) lēmumu pieņem kompetentas personas.

Farmaceitisko produktu ražošanā nav atļauts izmantot izejmateriālus, kam:

- nav kvalitātes kontroles dienesta akcepta lietošanai;
- nav marķējuma;
- ir bojāts iepakojums;
- ir beidzies derīguma termiņš vai atkārtotās kontroles datums.

Izejmateriāliem nepieciešamības gadījumos veic atkārtotu kvalitātes pārbaudi, lai pārliecinātos, vai tie joprojām ir derīgi lietošanai ražošanas procesā.

3.2. Pakošanas materiāli.

Pakošanas materiāli ir izejmateriālu grupa, kuru var sadalīt apakšgrupās:

- “pirmējais” iepakojums, kas ir kontaktā ar farmaceitisko produktu;
- “otrējais” vai ārējais iepakojums (virs pirmējā iepakojuma);
- grupveida iepakojums;
- transporta iepakojums.

Pakošanas materiālu piemēri.

Pirmējais iepakojums aktīvai farmaceitiskai vielai var būt polietilēna maisi, plastmasas vai stikla pudeles ar vāku. Gatavām formām (tabletēm, kapsulām) tas ir saucamais “blisteru” iepakojums - alumīnija folijas un polivinilhlorīda plēves sakausējums, kurā tablete vai kapsula atrodas katra savā šūnā, vai plastmasas trauciņš ar vāciņu, kurā tabletes vai kapsulas ir iebērtas pēc skaita. Sterilām formām (injekcijām) - stikla ampulas (injekciju šķīdumi), stikla flakoni (liofilizētiem pulveriem); infūzijas (intravenoziem) šķīdumiem - polipropilēna maisi. Sīrupiem perorālai lietošanai - stikla pudeles ar vāciņu.

Otrējais iepakojums aktīvai farmaceitiskai vielai var būt gofrēta kartona kaste, kartona muca, plastmasas muca. Gatavām zāļu formām – kartona salokamā paciņa.

Grupveida un transporta iepakojums aktīvai farmaceitiskai vielai var būt gofrētas kartona kastes, kartona mucas, plastmasas mucas, kas transportēšanai ir novietotas uz paletes un apvilktas ar polietilēna plēvi. Gatavām zāļu formām parasti tās ir gofrētas kartona kastes, kas transportēšanai ir novietotas uz paletes un apvilktas ar polietilēna plēvi.

Apdrukātie pakošanas materiāli ir farmaceitiskā produkta etiķetes, paciņas, lietošanas instrukcijas. Par apdrukāto pakošanas materiālu veic stingru uzskaiti, lai novērstu to neatļautu lietošanu vai pazušānu.

3.3. Īdens kā farmaceitiskā izejviela.

Īdens var būt gan kā izejviela, gan kā palīgmateriāls farmaceitisko produktu ražošanas procesā. Īdens kvalitātes prasības ir atkarīgas no veicamā procesa prasībām, kā arī no ūdens iegūšanas metodes un iekārtas. Attīrītā un injekcijas ūdens kvalitātes prasības ir reglamentētas dažādu valstu farmakopeju prasībās. Īdens kvalitātei tiek veikta regulāra uzraudzība jeb monitorings. Tas nozīmē, ka attiecīgā ūdens paraugus regulāri analizē un pārliecinās par saražotā ūdens kvalitātes atbilstību farmakopejas prasībām.

Katram ūdens veidam izvirza attiecīgas kvalitātes prasības un noformē kvalitātes specifikāciju:

- dzeramais (ūdensvada, pilsētas) ūdens – parasti tiek lietots ķīmiskās sintēzes sākuma stadijās un neklasificētu telpu mazgāšanai. Kvalitātes prasības nosaka municipālā ūdens saimniecības, piem., Rīgas teritorijā tas ir SIA „Rīgas ūdens”;
- demineralizēts, dejonizēts vai destilēts ūdens – ūdens, kam kvalitātes rādītājus nosaka pats ražotājs atbilstoši tām prasībām, kādas ir izvirzītas tehnoloģiskajam vai kvalitātes kontroles procesam;
- attīrīts ūdens (kvalitātes prasības ir noteiktas farmakopejās) - tiek lietots aktīvo farmaceitisko vielu ražošanas gala stadijās;
- injekciju ūdens (kvalitātes prasības ir noteiktas farmakopejās)- tiek lietots sterilo zāļu formu (injekciju, infūzijas šķīdumu, acu pilienu) ražošanā, kā arī sterilo aktīvo vielu ražošanas gala stadijās.

3.4. Izejmateriālu piegādātāji.

Izejmateriālus pērk no apstiprinātiem piegādātājiem un ražotājiem. Sākot sadarbību ar izejmateriāla piegādātāju/ražotāju, veic tā novērtēšanu un kvalificēšanu, kas nozīmē, ka potenciālo piegādātāju/ražotāju rūpīgi novērtē, apkopojot informāciju par tā kvalitātes sistēmām, sertifikācijas programmām un piegādāto/ražoto produktu kvalitāti. Kritisko izejmateriālu un aktīvo farmaceitisko vielu piegādātājus un ražotājus regulāri auditē. Auditu mērķis ir iepazīties ar piegādātāja/ražotāja ražotni, kvalitātes vadības sistēmu, personālu, lai iegūtu pierādījumus par atbilstību LRP prasībām.

Pēc ilgstošas un efektīvās sadarbības piegādātāju/ražotāju var sertificēt, kā atbilstošu visiem LRP kritērijiem, un tad farmaceitiskā produkta ražotājam ir iespējams samazināt ienākošās kvalitātes kontroles apjomu piegādājamiem izejmateriāliem.

4. LRP un DOKUMENTĀCIJA

4.1. Kvalitātes vadības dokumentācija.

Farmaceutiskās darbības dokumentācija aptver visas jomas, kas saistītas ar farmaceutiskā produkta ražošanu. Dokumentāciju var iedalīt vairākās grupās, atbilstoši farmaceutiskās darbības procesu specifikai.

Katram atsevišķam procesam ir nepieciešama kā reglamentējošā, tā arī fiksējošā dokumentācija. Ar ko atšķiras reglamentējošā un fiksējošā dokumentācija?

Reglamentējošā dokumentācija - jebkurš dokuments, kurā ir aprakstītas prasības un darbības, kas ir saistītas ar farmaceutiskās produkcijas ražošanu, kvalitātes kontroli un izplatīšanu (vadlīnijas, nolikumi, procesu apraksti, standartpriešraksti, instrukcijas, analīžu metodes u.tml.).

Fiksējošā dokumentācija - jebkurš dokuments, kurā tiek fiksētas darbības, kas saistītas ar farmaceutiskās produkcijas ražošanu, kvalitātes kontroli un izplatīšanu, un to rezultāti (ražošanas pieraksta protokoli, iekārtu un telpu tīrīšanas protokoli, darba žurnāli, iekārtu žurnāli, analīžu rezultāti un kvalitātes sertifikāti u.tml.).

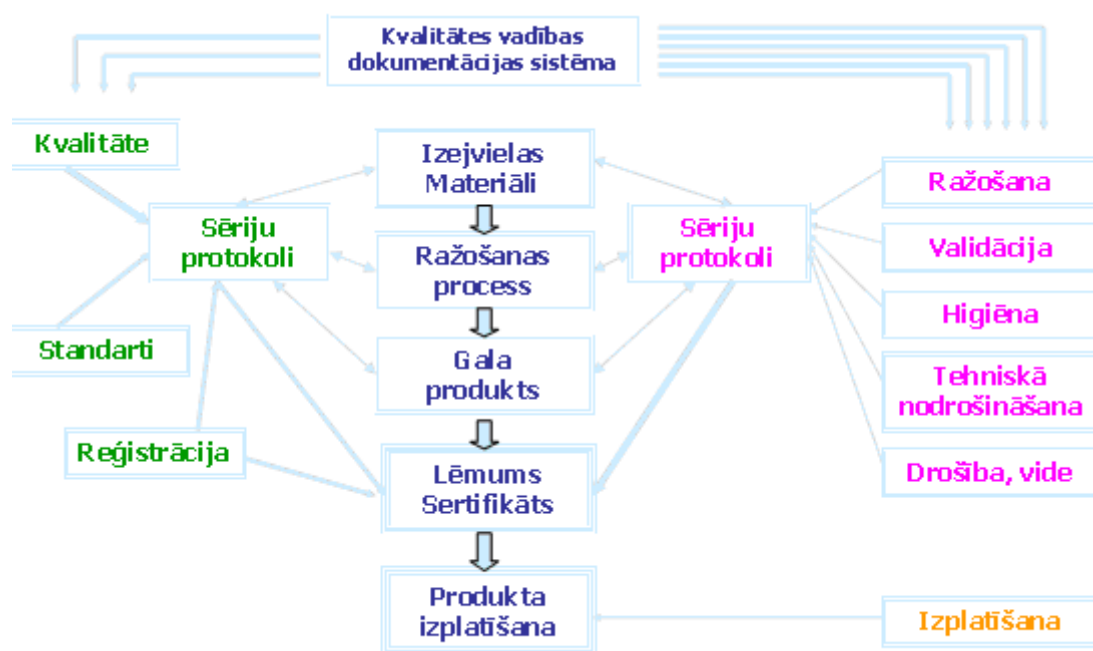
Fiksējošā dokumentācija (pieraksti) ir galvenais pierādījums par LRP esamību un prasību izpildi uzņēmumā. Pie fiksējošiem pierakstiem pieder jebkurš dokuments, kurā personāls veic pierakstus par paveikto darbu - ražošanas, pakošanas un tīrīšanas protokoli, kvalitātes kontroles protokoli, iekārtu ekspluatācijas, apkopes un remonta pieraksti, darba vides kontroles pieraksti u.c.

2. attēlā ir parādīta LRP procesu tipiskā blokshēma un procesiem atbilstošā kvalitātes vadības dokumentācijas sistēma.

Blokshēmas centrālajā daļā parādīta ražošanas procesa plūsma, sākot ar izejmateriālu ievadīšanu ražošanas procesā un beidzot ar gatavā produkta sēriju izlaišanu un izplatīšanu.

Blokshēmas labajā pusē apzīmēti procesi, kas ir saistīti ar gatavo zāļu formu un aktīvo farmaceitisko vielu ražošanu un ražošanas atbalsta procesiem – ražošana, iekārtu kvalificēšana un procesu validācija, higiēnas prasību izpilde, inženiertehniskā nodrošināšana, darba un vides aizsardzība, farmaceitiskās produkcijas izplatīšana.

Blokshēmas kreisajā pusē apzīmēti procesi, kas ir saistīti ar gatavo zāļu formu un aktīvo farmaceitisko vielu reģistrāciju, standartizāciju un kvalitātes kontroli.



2. att. LRP procesu un dokumentācijas sistēma.

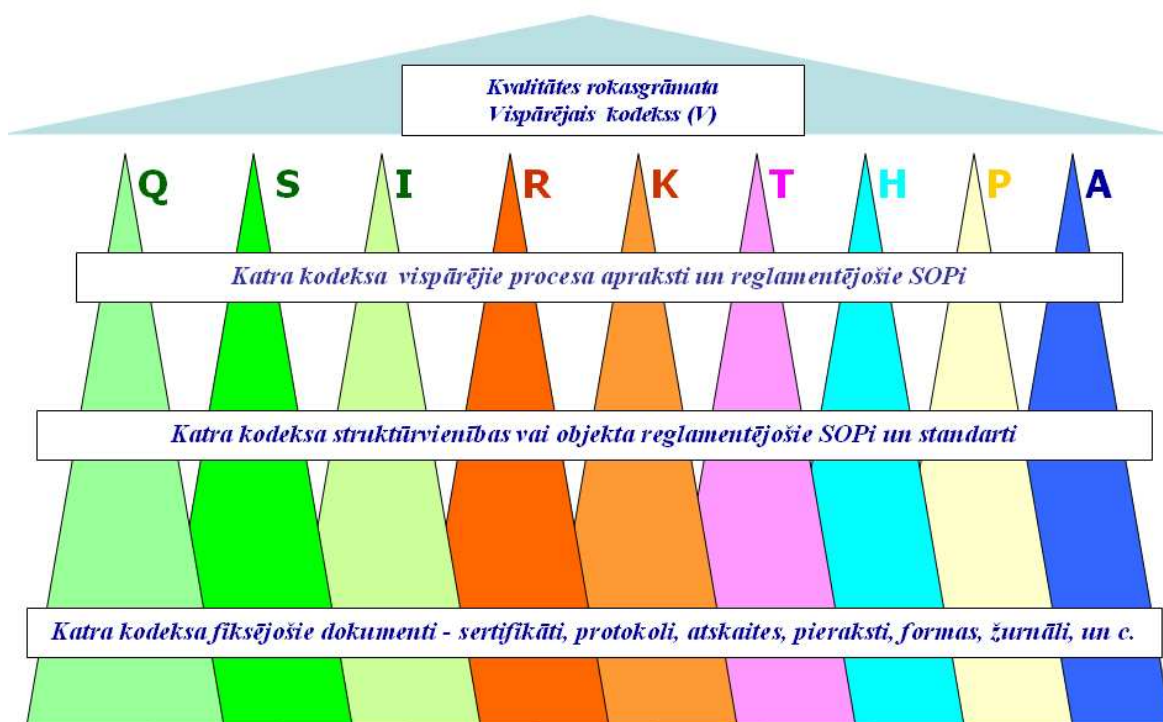
Lai saprastu, kādus dokumentus ir nepieciešams izstrādāt, ir lietderīgi visus dokumentus sadalīt atsevišķās grupās, atbilstoši veicamiem procesiem un LRP jomām.

Piemēram, AS “Grindeks” visa farmaceitiskā dokumentācija sadalīta 10 (desmit) kodeksos un katrs kodekss apzīmēts ar savu burtu, kas nodrošina dokumentu identifikāciju.

AS “Grindeks” kodeksa dokumentu identifikācija:

- V** – vispārējie reglamentējošie dokumenti;
- Q** – kvalitātes kontroles un nodrošināšanas dokumentācija;
- S** – produktu standartizācijas dokumentācija;
- I** – izstrādes un reģistrācijas dokumentācija;
- R** – ražošanas dokumentācija;
- K** – kvalificēšanas un validācijas dokumentācija;
- T** – inženiertehniskā dokumentācija;
- H** – higiēnas dokumentācija;
- P** – pārdošanas un izplatīšanas dokumentācija;
- A** – darba un vides aizsardzības dokumentācija.

3. attēlā var redzēt kā veidojas LRP prasībām atbilstoša farmaceitiskās kvalitātes vadības dokumentācijas sistēma AS “Grindeks”.



3. att. AS "Grindeks" farmaceitiskās dokumentācijas kodeksi.

Kodeksu dokumenti:

Kvalitātes vadības sistēmas vispārējā dokumentācija (V) - visaptverošie reglamentējošie dokumenti, kas uzņēmumā nosaka vispārējo procesu norises kārtību un ir obligāti un saistoši visām struktūrvienībām. Šos dokumentus var saukt par “jumta” dokumentiem, kuru izpilde ir obligāta visās uzņēmuma farmaceitiskās darbības jomās.

Gatavo zāļu formu un aktīvo farmaceitisko vielu reģistrācijas dokumentācija (I) - tie ir farmaceitisko produktu reģistrācijas dokumenti, kurus ražotājs sagatavo un iesniedz valsts institūcijām, lai reģistrētu zāles un saņemtu atļauju zāļu izplatīšanai farmaceitiskajā tirgū. Reģistrācijas dokumentācijas saturs un apjoms ir noteikts ar valsts farmācijas likumiem un noteikumiem, un var atšķirties katrā atsevišķā valstī. Zāļu ražošana, iepakojšana un kvalitātes kontrole ir jāveic saskaņā ar reģistrācijas dokumentāciju. Ja valsts inspekcijas laikā tiek konstatētas būtiskas atkāpes no farmaceitiskā produkta reģistrācijas dokumentācijas prasībām, produkta reģistrācijas apliecību var anulēt.

Standartizācijas dokumentācija (S) - gatavo zāļu formu, aktīvo farmaceitisko vielu, standartvielu, ražošanas starpproduktu, izejmateriālu kvalitātes specifikācijas un analīžu metožu apraksti. Kvalitātes specifikācijās atspoguļo kvalitātes prasības produktiem un izejmateriāliem, analīžu metodēs apraksta analīžu veikšanas un rezultātu aprēķinu procedūru. Kā kvalitātes specifikācijas, tā arī analīžu metodes ir reģistrācijas dokumentācijas sastāvdaļa.

Kvalitātes kontroles dokumentācija (Q) - reglamentējošā un fiksējošā dokumentācija, kas attiecas uz gatavo zāļu formu, aktīvo farmaceitisko vielu, standartvielu, ražošanas starpproduktu, izejmateriālu kvalitātes kontroli. Reglamentējošā dokumentācija apraksta kvalitātes kontroles procedūras un metodes. Fiksējošā dokumentācija (saražotā produkta sēriju analīžu gaitas pieraksti, darba žurnāli, mērīšanas aparātu izdrukas un diagrammas, izrakstītie analīžu rezultāti un kvalitātes sertifikāti u.c.) kalpo kā pierādījums par veiktām kvalitātes kontroles aktivitātēm. Kvalitātes kontroles fiksējošā dokumentācija ir pamats atbildīgās (kvalificētās) personas lēmumam par farmaceitiskā produkta izlaišanu un izplatīšanu tirgū.

Kvalitātes nodrošināšanas dokumentācija (Q) - reglamentējošā un fiksējošā dokumentācija, kas attiecas uz farmaceitiskās darbības kvalitātes nodrošināšanu. Reglamentējošā dokumentācija apraksta kvalitātes nodrošināšanas principus un procedūras, piemēram, izmaiņu ieviešanas procedūra, noviržu uzskaitē un analīze, sūdzību izskatīšana un klientu prasību un vēlmju apmierināšana, neatbilstošās produkcijas atsaukšana no tirgus, iekšējie kvalitātes sistēmas auditi, ārējie auditi un inspekcijas, korektīvo un preventīvo darbību veikšana. Fiksējošā dokumentācija kalpo kā pierādījums par veiktām kvalitātes nodrošināšanas aktivitātēm (izmaiņu ieviešanas dokumenti, noviržu un sūdzību protokoli, iekšējo auditu plāni, kvalitātes gada pārskati, atskaites par veiktām korektīvām un preventīvām darbībām u.c.), kā arī veicina procesu pilnveidošanu. Kvalitātes nodrošināšanas fiksējošā dokumentācija tiek izmantota atbildīgās (kvalificētās) personas lēmuma pieņemšanai par farmaceitiskā produkta izlaišanu un izplatīšanu tirgū.

Ražošanas dokumentācija (R) – reglamentējošā un fiksējošā dokumentācija, kas attiecas uz gatavo zāļu formu un aktīvo farmaceitisko vielu ražošanas procesu. Reglamentējošā dokumentācija apraksta produktu ražošanas un iepakojšanas, kā arī palīgprocesu procedūras

un metodes. Fiksējošā dokumentācija (sēriju ražošanas un iepakojšanas protokoli, darba žurnāli, ražošanas iekārtu izdrukas un diagrammas, iekārtu tīrīšanas protokoli u.c.) ir pierādījums par veiktajām ražošanas aktivitātēm. Ražošanas fiksējošā dokumentācija (sērijas pieraksta protokoli un iekārtu tīrīšanas protokoli) tiek izmantota atbildīgas personas lēmuma pieņemšanai par farmaceitiskā produkta izlaišanu un izplatīšanu tirgū.

Kvalificēšanas un validācijas dokumentācija (K) – reglamentējošā un fiksējošā dokumentācija, kas attiecas uz gatavo zāļu formu un aktīvu farmaceitisko vielu ražošanas procesu validāciju. Validācija ir dokumentāls pierādījums, kas liecina par procesu atkārtojamību un spēju pastāvīgi ražot produktu ar atbilstošu kvalitāti. Reglamentējošā dokumentācija par iekārtu kvalificēšanas un procesu validācijas procedūrām apraksta validācijas veidus, procedūras un metodes. Fiksējošā dokumentācija (kvalificēšanas un validācijas protokoli un atskaides) ir pierādījums par veiktām kvalificēšanas un validācijas aktivitātēm. Validācijas fiksējošā dokumentācija tiek izmantota atbildīgās (kvalificētās) personas lēmuma pieņemšanai par farmaceitiskā produkta izlaišanu un izplatīšanu tirgū.

Higiēnas dokumentācija (H) – reglamentējošā un fiksējošā dokumentācija, kas attiecas uz higiēnas procedūrām, kas saistītas ar gatavo zāļu formu un aktīvo farmaceitisko vielu ražošanas procesu. Reglamentējošā dokumentācija apraksta higiēnas prasību izpildes procesus un metodes. Fiksējošā dokumentācija (analīžu rezultāti, tīrīšanas protokoli un darba žurnāli, iekārtu tīrīšanas protokoli u.c.) ir pierādījums par veiktām higiēnas prasību nodrošināšanas aktivitātēm. Higiēnas fiksējošā dokumentācija (analīžu rezultāti par klasificēto ražošanas telpu higiēnas aktuālo stāvokli) tiek izmantota atbildīgās (kvalificētās) personas lēmuma pieņemšanai par farmaceitiskā produkta izlaišanu un izplatīšanu tirgū.

Inženiertehniskā dokumentācija (T) – reglamentējošā un fiksējošā dokumentācija, kas attiecas uz gatavo zāļu formu un aktīvu farmaceitisko vielu ražošanas ēku, telpu un iekārtu uzturēšanu un ekspluatāciju. Reglamentējošā dokumentācija apraksta kārtību, kā tiek izstrādāti jauni projekti, renovācijas projekti, rasējumi un shēmas, un kā tiek izmantotas un uzturētas ēkas, sistēmas, telpas un iekārtas. Fiksējošā dokumentācija (iekārtu ekspluatācijas un apkopes žurnāli, kalibrēšanas grafiki un protokoli, apkopes plāni un grafiki) ir pierādījums par telpu un iekārtu atbilstību LRP prasībām un to uzturēšanu atbilstošā

kārtībā. Inženiertehniskā fiksējošā dokumentācija arī var būt ņemta vērā pie lēmuma pieņemšanas par farmaceitiskā produkta izlaišanu un izplatīšanu tirgū.

Darba aizsardzības un vides aizsardzības dokumentācija (A) – reglamentējošā un fiksējošā dokumentācija, kas attiecas uz darba un vides aizsardzību. Neskatoties uz to, ka darba un vides aizsardzība formāli nav LRP jomas, tomēr netieši abas šīs jomas var ietekmēt farmaceitiskā produkta kvalitāti, ja tās nav pietiekoši sakārtotas un ja netiek ievēroti attiecīgie likumi. Reglamentējošā dokumentācija ir vielu un materiālu drošības datu lapas, darba un vides aizsardzības prasības un procedūras, kā arī informācija par bīstamām vielām un materiāliem.

Farmaceitiskās produkcijas izplatīšanas dokumentācija (P) – reglamentējošā un fiksējošā dokumentācija, kas attiecas uz farmaceitiskās produkcijas izplatīšanas tirgū procedūrām.

Fiksējošā dokumentācija (izplatīšanas protokoli, pavadzīmes un transportēšanas dokumenti) ir informācija par konkrētā produkta izplatīšanu klientiem, kā arī nodrošina produkta sērijas izplatīšanas izsekojamību, kas ir ļoti svarīgi gadījumos, kad ir sūdzības par farmaceitiskā produkta sērijas neatbilstību un ir uzsākta produkta sērijas atsaukšanas no tirgus procedūra.

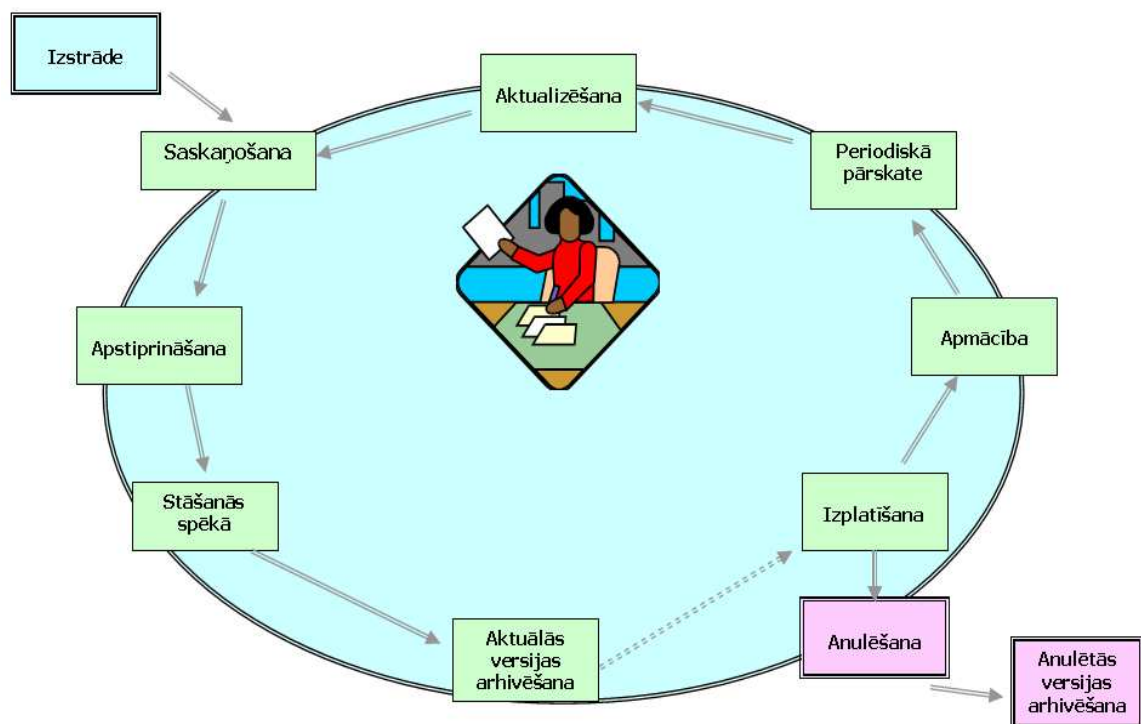
4.2. Izmaiņu ieviešana dokumentos.

LRP prasības nosaka, ka zāļu ražošanas process notiek saskaņā ar apstiprinātiem dokumentiem. Ja dokumentos ir nepieciešams izdarīt izmaiņas, tas ir jā dara uzņēmuma izmaiņu ieviešanas sistēmas ietvaros. Tas nozīmē, ka visas izmaiņas ir uzskaitītas, akceptētas un dokumentētas. Izmaiņas dokumentos parasti ir saistītas ar izmaiņām procesos, telpās un iekārtās, kvalitātes prasībās u.tml., tāpēc izmaiņu ieviešana ir komplicēts process, kas tiek rūpīgi plānots un vadīts. Ja izmaiņas ir saistītas ar farmaceitiskā produkta reģistrāciju, ir nepieciešams ievērot likumus par ziņošanu par izmaiņām valsts reģistrācijas institūcijās. Par izmaiņām, kuru ieviešana var ietekmēt farmaceitiskā produkta kvalitāti, veic izmaiņu validāciju un noformē validācijas dokumentus, kā arī var būt nepieciešams reģistrācijas institūciju akcepts pirms izmaiņu ieviešanas ražošanā.

4.3. Dokumentu vadība.

Uzņēmumā ir jābūt izveidotai farmaceitiskās dokumentācijas uzskaites, aktualizācijas un izplatīšanas sistēma. Pēc LRP inspektoru ieteikumiem ir vēlams dokumentus pārskatīt un aktualizēt ik pēc 2 - 3 gadiem. Dokumentu kopiju izgatavošana un lietošana ir jākontrolē. Nedrīkst pieļaut neuzskaitīto un neautorizēto kopiju izplatīšanu vai novecojušo un anulēto dokumentu lietošanu.

Pārraudzību par dokumentācijas izstrādi, aktualizēšanu un uzglabāšanu veic uzņēmuma kvalitātes vadības un kvalitātes nodrošināšanas dienesti. Dokumentu dzīves cikls, sākot ar izstrādi, saskaņošanu, apstiprināšanu un turpmāko aktualizāciju parādīts 4.attēlā.



4.att. Kvalitātes sistēmas dokumentu dzīves cikls.

Uzņēmums nodrošina visas ar farmaceitisko darbību saistītās dokumentācijas drošu uzglabāšanu. Farmaceitiskās produkcijas sērijas dokumentācijas uzglabāšanas termiņš ir atkarīgs no aktīvās farmaceitiskās vielas un no tās pagatavotās gatavās zāļu formas summārā derīguma termiņa, kam pievieno vēl vienu gadu. Glabāšanas periodā jānodrošina arī dokumentu ātru pieejamību un izsekojamību.

Ja farmaceitiskā dokumentācija tiek izstrādāta, saglabāta un izplatīta elektroniski, datorizētām sistēmām un programmatūrai veic datoru sistēmu validāciju, un garantē elektroniskās informācijas saglabāšanu un drošību.

5. LRP un RAŽOŠANAS ĒKAS, TELPAS un IEKĀRTAS

5.1. Ražotņu projektēšana.

Projektējot jaunas farmaceitiskās ražotnes, ir jāievēro LRP prasības ēkām, telpām un iekārtām. Projektēšanu parasti veic sertificētas organizācijas, kas iekļauj projektos jaunākās LRP prasības.

Pēc projekta īstenošanas un jaunas ražotnes uzbūves veic telpu, iekārtu un sistēmu instalācijas kvalificēšanu. Ēkas, telpas un iekārtas projektē, izvieta un izbūvē tā, lai nodrošinātu darbam pietiekošas telpas, pareizas procesa un personāla kustības plūsmas, kā arī iespēju vieglai uzturēšanai, apkopei un tīrīšanai, novēršot potenciālā piesārņojuma risku.

Projektējot ēkas un telpas, ir jāparedz atsevišķi nodalītas vietas:

- izejmateriālu pieņemšanai un vizuālai pārbaudei;
- kvalitātes kontroles paraugu noņemšanai;
- izejmateriālu uzglabāšanai karantīnā, kamēr nav saņemta kvalitātes dienesta atļauja to lietošanai ražošanā;
- starpproduktu un gatavās produkcijas uzglabāšanai karantīnā, kamēr nav zināmi kvalitātes kontroles rezultāti un nav pieņemts lēmums par tālāko rīcību;
- noraidīto izejmateriālu, starpproduktu un gatavās produkcijas uzglabāšanai, kamēr ir pieņemts lēmums par to pārstrādi vai iznīcināšanu;
- gatavās produkcijas, kas paredzēta izplatīšanai tirgū, uzglabāšanai;
- farmaceitisko produktu ražošanai;
- farmaceitisko produktu pakošanai un marķēšanai;
- kvalitātes kontroles veikšanai;
- pētnieciskajām laboratorijām;
- biroja telpām;
- ģērbtuvēm un sadzīves vietām.

Ražotņu projektos obligāti ir jāparedz pietiekoši plašas personāla telpas higiēnas prasību ievērošanai (garderoberes, tualetes, dušas utt.). Higiēnas telpas nodala no ražošanas telpām,

bet tām jāatrodas to tuvumā. Nav vēlama personāla pārvietošanās no ģērbtuvēm uz ražošanas telpām ārpus ražošanas ēkas.

Agrāk projektēto ražotņu atbilstību LRP var uzlabot, veicot telpu rekonstrukciju, jeb ieviešot LRP organizatoriskos pasākumus, piemēram, precīzi aprakstīt un reglamentēt personāla un materiālu plūsmas, nodalot plūsmas, novēršot krustošanos un veicot telpu monitoringu. Agrāk uzstādītām iekārtām un komunikācijām ir ieteicams veikt retrospektīvo kvalificēšanu ar procesu parametru un produktu kvalitātes rādītāju agrāk iegūtiem datiem.

Projektējot vai rekonstruējot ražotnes, īpaša uzmanība ir jāpievērš procesiem un darbiem ar vaļējo farmaceitisko produktu, t.i., aktīvo vielu malšana, sijāšana, svēršana, žāvēšana, fasēšana, pakošana u.c. Ja procesu ir paredzēts veikt atvērtā sistēmā, tad ir iespējami divi varianti:

- 1) procesa laikā notiek īslaicīgs produkta kontakts ar darba vidi (parauga noņemšana, produkta izkraušana no aparāta u.tml.); šajos gadījumos piesārņojumu var novērst, veicot vienlaicīgi tikai vienu operāciju;
- 2) procesa laikā notiek ilgstošs produkta kontakts ar darba vidi (produkta malšana un sijāšana, svēršana, fasēšana un pakošana); šajos gadījumos ir nepieciešama gaisa apmaiņas sistēma (ventilācija), kas nodrošina aizsardzību pret produktu savstarpējo piesārņojumu.

Ražošanas telpām ir jābūt aprīkotām ar pietiekošu un ražošanas procesam atbilstošu ventilācijas un gaisa attīrīšanas sistēmu. Ventilācijas sistēmas jāprojektē tā, lai maksimāli novērstu mehāniskā, ķīmiskā un mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ražošanas telpu kanalizācijas noteku vietas aprīko ar gaisa slēdzi (sifonu).

Projektējot aktīvo farmaceitisko vielu un gatavo zāļu formu ražotnes, ir dažāda pieeja ražošanas telpu tīrības prasībām. Aktīvo vielu ražošanā prasības telpu tīrībai ir atkarīgas no procesa stadijas un arī no iekārtu sistēmām (slēgtām vai atvērtām). Tuvāk gala stadijai tīrības prasības kļūst stingrākas.

Ražošanas iekārtu materiālam, īpaši tam, kas ir tiešā kontaktā ar produktu, ir jābūt inertam. Projektējot un iegādājoties iekārtas, jāizvēlas materiālu, kas nevar veidot produkta piesārņojumu, piemēram, procesa laikā izdalīt mehāniskās daļiņas vai šķīstošo ķīmisko piesārņojumu, un šādā veidā ietekmēt produkta kvalitāti.

5.2. Ražošanas telpu klasifikācija.

Ražošanas telpas klasificē pēc veicamā ražošanas procesa:

- sterilo gatavo formu ražošana (injekciju ampulas un flakoni, sterilie infūzijas šķīdumi slimnīcām u.c.);
- nesterilo gatavo formu ražošana (tabletes, kapsulas, sīrupi, ziedes);
- aktīvo farmaceitisko vielu ražošana (substances - cietas ķīmiskās vielas, kristāliski vai amorfi pulveri).

Gatavo zāļu formu ražošanas telpu gaisa tīrības klasēm saskaņā ar LRP vadlīnijām prasības ir parādītas 1. tabulā. Telpas ir iedalītas 4 (četrās) klasēs – A, B, C, D – atkarībā no maksimāli pieļaujamā mehānisko daļiņu un dzīvotspējīgo mikroorganismu skaita attīrītā gaisa 1m³.

Projektējot ražotnes, klasificētās telpas jāatdala no neklasificētām ar ieeju caur speciāli aprīkotu starptelpu (gaisa slūžām).

Sterilu gatavo zāļu formu ražošanu veic A (darbs ar vaļējām formām), B un C klases telpās. Nesterilas gatavās zāļu formas ražo D klases telpās. Detalizēti par šo tēmu lasiet 6.4. nodaļā.

1. tabula

Ražošanas telpu gaisa tīrības klases

Klase	Daļiņu skaits, m ³				Mikro- organismu skaits m ³
	Miera stāvoklī		Darba stāvoklī		
	0,5 μ	5 μ	0,5 μ	5 μ	
A	3 520	20	3 500	1	< 1
B	3 520	29	350 000	2 000	10
C	353 000	2 900	3 520 000	29 000	100
D	3 520 000	29 000	nav normēts	nav normēts	200

Aktīvo farmaceitisko vielu LRP vadlīnijās nav strikti definēts, kuras klases telpās ir jāražo. Ražotājam darbam ar vaļējiem produktiem pašam ir jānodrošina tādi ražošanas

apstākļi, kas garantē saražotā produkta kvalitāti un pasargā to no mikrobioloģiskā piesārņojuma.

Darbu ar vaļējām nesterilajām aktīvajām farmaceitiskajām vielām parasti veic D klases telpās, bet, ja viela ir paredzēta sterilu gatavo zāļu formu ražošanai, arī C klases telpās. Sterilu aktīvo farmaceitisko vielu ražošanā, strādājot ar vaļējo produktu nodrošina tādus pašus apstākļus, kā sterilām gatavām formām - telpu atbilstību A, B un C klasei.

5.3. Mērīšanas iekārtas un instrumenti.

Mērīšanas līdzekļus, kas tiek izmantoti ražošanas procesa kontrolei un produkta kvalitātes rādītāju testēšanai, kalibrē saskaņā ar uzņēmuma kalibrēšanas programmu un grafikiem. Mērīšanas līdzekļa statusu identificē ar kalibrēšanas un verificēšanas uzlīmēm. Jānosaka, kuri mērīšanas līdzekļi ir obligāti jāverificē Latvijas metroloģijas centrā vai citā sertificētā metroloģijas kontroles iestādē.

Nav pieļaujams veikt zāļu un aktīvo vielu ražošanas un kontroles procesus ar nekalibrētiem, nepārbaudītiem vai bojātiem mērīšanas līdzekļiem. Ja mērīšanas līdzeklis ir bojāts, tas nedrīkst atrasties ražošanas telpās. Nekalibrētiem mērīšanas līdzekļiem ir jābūt attiecīgai uzlīmei un brīdinājumam, ka šo iekārtu lietot nedrīkst. Dažādu modeļu mērīšanas iekārtām tiek veikta starplaboratoriju salīdzināšana ar mērķi noskaidrot mērīšanas iekārtas atbilstību veicamam uzdevumam.

Ir svarīgi noteikt, kuri mērīšanas līdzekļi ir kritiski, t.i., ka ar šo līdzekli tiek iegūti svarīgi dati, pēc kuriem vērtē procesa gaitu un produkta kvalitāti. Ja iegūtie dati nav korekti, produkta kvalitāte var būt ietekmēta.

5.4. Ražošanas iekārtu ekspluatācija un apkope.

Iekārtu ekspluatāciju un tehnisko apkopi uzņēmumā veic saskaņā ar ražošanas iekārtu ekspluatācijas un apkopes instrukcijām, kuras izstrādā, ņemot vērā iekārtu ražotāja instrukcijas un rekomendācijas. Ražošanas iekārtas darbību kvalificē, lai pierādītu iekārtas piemērotību veicamam ražošanas procesam un kvalificēšanas rezultātus dokumentē kvalificēšanas atskaitē.

Ražošanas iekārtu preventīvo tehnisko apkopi veic saskaņā ar iekārtu preventīvās apkopes programmu un darba grafikiem, un apkopes aktivitātes dokumentē iekārtu

žurnālos. Iekārtu žurnālos veic arī pierakstus par iekārtas nostrādātām stundām, detaļu un mezglu nomaiņu, iekārtu bojājumiem un veiktajiem remontiem. Iekārtu vai iekārtu sastāvdaļu nomaiņu, ja tās atšķiras no iepriekš uzstādītām pēc tilpuma, konstrukcijas vai materiāla, veic saskaņā ar uzņēmuma izmaiņu ieviešanas sistēmu.

Dokumentē arī visas ražošanas procesa novirzes un saražotā farmaceitiskā produkta neatbilstības, kurām cēlonis ir vai var būt saistīts ar ražošanas iekārtu darbību.

6. LRP RAŽOŠANĀ UN PROCESA KONTROLĒ

6.1. Farmaceitiskās produkcijas ražošana.

Aktīvo farmaceitisko vielu un gatavo zāļu formu ražošanas process ir jāveic atbilstoši LRP prasībām. Stabils un atkārtojams ražošanas process nodrošina kvalitatīvu, efektīvu un drošu zāļu iegūšanu.

Ražošanā un ražošanas procesu uzraudzībā strādājošam personālam jābūt attiecīgi apmācītam un kompetentam. Visas darbības, kas saistītas ar pašu ražošanas procesu un ar ražošanas atbalsta procesiem, personāls veic saskaņā ar apstiprinātām rakstiskām procedūrām un rūpīgi dokumentē to izpildi.

Ražošanas telpās drīkst atrasties tikai procesam piederošās personas.

Ražošanas procesa laikā izejmateriāli, konteineri, iekārtas, vietas un telpas ir identificētas ar produkta, kas tiek ražots, nosaukumu, farmaceitisko devu un sērijas numuru.

Visa ražošanas procesa garumā visi izmantojamie izejmateriāli, saražotie starpprodukti un galaprodukti ir jāsargā no mehāniskā, ķīmiskā vai bioloģiskā piesārņojuma.

Produktu piesārņojums var rasties, ja netiek savlaicīgi novērsts putekļu, gāzu, tvaiku, aerosolu un mikroorganismu piesārņojums, kas var veidoties procesa laikā. Piesārņojums var rasties arī no iepriekš ražotā cita produkta atlikuma telpā un iekārtā, no iepakojuma, no strādājošo darba apģērba, kā arī no netīra gaisa.

Bīstamās vielas no piesārņojuma viedokļa ir stipras bioloģiskās aktivitātes produkti, biotehnoloģijas produkti, kas satur dzīvotspējīgus mikroorganismus - pretvēža preparāti, antibiotikas, hormoni un citi ļoti aktīvi materiāli. Pretvēža preparātu, antibiotiku, hormonu un citu ļoti aktīvo produktu ražošanu veic atsevišķās ražošanas telpās, kas ir nodalītas no citu farmaceitisko produktu ražošanas.

Darbības ar pulverveida produktiem, īpaši, ja tiem piemīt augsta bioloģiskā aktivitāte, veic pie efektīvas izplūdes ventilācijas, novēršot produkta putekļu nokļūšanu darba vidē un nodrošinot darbinieku aizsardzību pret šo vielu kaitīgo iedarbību (IAL lietošana).

Ražošanā nav pieļaujams ražot vairāk par vienu farmaceitisko produktu vienlaicīgi vai vienu aiz otra vienā telpā, ja pastāv sajaukšanās vai savstarpējā piesārņojuma risks.

Nav pieļaujams vienā ražošanas telpā ražot farmaceitisko produktu un cita veida produkciju (ķīmijas produktus, reaģentus, pesticīdus u.tml.).

Savstarpējais piesārņojums var būt novērsts ar šādiem tehniskiem un organizatoriskiem pasākumiem:

- organizēt ražošanu atsevišķās telpās (pretvēža preparāti, antibiotikas, hormoni, biotehnoloģijas produkti un vakcīnas) vai periodiski organizēt ražošanas kampaņu ar sekojošu telpu un iekārtu rūpīgu tīrīšanas procedūru;
- nodrošināt klasificētām telpām gaisa slūžu un gaisa attīrīšanas sistēmu;
- ievērojami uzlabot gaisa padeves un cirkulācijas sistēmas;
- organizēt atbilstoša darba apģērba un IAL lietošanu tikai tajā ražošanas telpā, kur ražo ļoti aktīvo vielu;
- izmantot efektīvas un validētas telpu un iekārtu tīrīšanas procedūras.

Pirms ražošanas operāciju uzsākšanas jāpārlicinās, ka darba telpa, vieta un iekārtas ir tīras un atbrīvotas no jebkuriem izejmateriāliem, produktiem, produktu atlikumiem un dokumentiem, kas nav nepieciešami dotā produkta ražošanai. Ražošanas laikā precīzi jāveic un jādokumentē visas darbības, kas paredzētas reglamentējošā dokumentācijā.

Tehnoloģiskā procesa iznākumu robežas un procesa kvantitatīvā balance ir reglamentēta ražošanas dokumentos un procesa aktuālām vērtībām ir jāiekļaujas reglamentētajās robežās.

Visas novirzes un atkāpes no apstiprinātām procedūrām dokumentē, un to cēloņus rūpīgi jāizpēta un jānovērš.

Visas novirzes un atkāpes, kas ir notikušas ražošanas procesa laikā, sākot ar izejmateriāliem un beidzot ar farmaceitiskā produkta sērijas izlaišanu, dokumentē, ievērojot sekojošas prasības:

- informāciju par visām novirzēm un atkāpēm ieraksta fiksējošā dokumentācijā (sēriju pieraksta protokolos);
- visām novirzēm novērtē risku par negatīvu ietekmi uz produkta kvalitāti;
- būtisko noviržu, kas negatīvi ietekmēja vai var negatīvi ietekmēt produkta kvalitāti, cēloņus rūpīgi izpēta;
- veic korektīvās un preventīvās darbības ar mērķi novērst noviržu cēloņus.

Ja novirze atkārtojas regulāri un nav konstatēta negatīvā ietekme uz produkta kvalitāti, novirzi var "legalizēt" - veikt izmaiņas dokumentos saskaņā ar uzņēmuma izmaiņu ieviešanas sistēmu.

6.2. Farmaceitiskās produkcijas iepakošana.

Farmaceitsko produktu pakošanas procesu veic, ievērojot sekojošās prasības:

- apdrukātos pakošanas materiālus uzglabā, nepieļaujot neautorizēto personu piekļūšanu;
- apdrukātos pakošanas materiālus izsniedz autorizētai personai saskaņā ar apstiprinātu rakstisku procedūru;
- nederīga apdrukātā pakošanas materiāla iznīcināšanu dokumentē;
- pakošanu organizē tā, lai novērstu savstarpējo piesārņojumu, produktu un pakošanas materiālu sajaukšanu vai aizstāšanu;
- pirms pakošanas operācijas uzsākšanas vizuāli pārlicinās un dokumentē pierakstos, ka visas pakošanas iekārtas ir tīras un atbrīvotas no iepriekšējās pakošanas operācijas produkta, pakošanas materiāliem un dokumentiem;
- iepakojamā produkta nosaukumu un sērijas numuru identifikācijas nolūkos izvieto pie katras pakošanas līnijas, iekārtas un telpas.

Pakošanas procesa laikā pārbauda:

- iepakojuma ārējo izskatu;
- iepakojuma komplektāciju;
- farmaceitiskā produkta un pakošanas materiāla pareizību un atbilstību reģistrācijas dokumentācijai;
- iepakojuma informācijas pareizību un atbilstību reģistrācijas dokumentācijai;
- pakošanas iekārtas monitoru darbību.

Pakošanas procesa laikā ņemto kvalitātes kontroles paraugu atgriešana atpakaļ procesā nav pieļaujama. Jebkuras novirzes no farmaceitiskā produkta, pakošanas materiāla un iegūto zāļu iepakojumu skaita reglamentētās bilances rūpīgi izpēta pirms sērijas

izlaišanas. Pēc sērijas pakošanas pabeigšanas visus atlikušos apdrukātos sērijas pakošanas materiālus iznīcina un iznīcināšanu dokumentē.

6.3. Rīcība ar neatbilstošu produktu.

Ja farmaceitiskā produkta kvalitātes kontroles laikā konstatē neatbilstības kvalitātes prasībām un produkts tiek noraidīts kvalitātes dēļ, tad produktu attiecīgi nomarķē un uzglabā tam paredzētajā nodalītajā vietā līdz lēmuma pieņemšanai par tālāko rīcību ar šo produktu - pārstrādi, iznīcināšanu, vai izejmateriālu gadījumā, sūtīšanu atpakaļ piegādātājam.

Neatbilstošā produkta pārstrādi ir atļauts veikt gadījumā, ja ir pierādīts, ka pārstrāde nevar ietekmēt galaprodukta kvalitāti. Pārstrādes procedūrai ir jābūt aprakstītai un dokumentētai. Produkta pārstrādes gadījumā kvalitātes dienesti izvērtē vai produktam ir nepieciešams veikt papildus analīzes un pētījumus.

Farmaceutiskā produkta sērijas atlikuma atkārtotā izmantošana procesā ir pieļaujama, ja produkts atbilst kvalitātes specifikācijai. Šai procedūrai jābūt aprakstītai un dokumentētai. Pēc produkta atkārtotās izmantošanas kvalitātes dienesti izvērtē kvalitātes pasliktināšanās risku.

Farmaceutisko produktu, kas no tirgus ir atsaukts kvalitātes dēļ, parasti iznīcina saskaņā ar likumu. Gadījumā, ja atsauktā produkta kvalitāte ir atbilstoša, kvalitātes dienesti izvērtē risku un iespēju šo produktu izmantot atkārtoti. Piemēram, pārpakot un atkārtoti pārdot. Ja ir kaut mazākās šaubas par atsauktā produkta kvalitātes atbilstību, produktu atkārtoti izplatīt nedrīkst.

6.4. Sterilo produktu ražošana.

Sterilo produktu ražošanai ir visstingrākās prasības mehāniskā, ķīmiskā un mikrobioloģiskā piesārņojuma novēršanai. Sterilās ražošanas personālam jābūt profesionāli apmācītam un kompetentam. Ražošanas telpām jābūt atbilstošām gaisa tīrības klasēm (sk. 1. tabulu), ar atsevišķām ieejām un slūžām personālam un materiāliem.

Katrai sterilās ražošanas operācijai ir nepieciešama sava gaisa tīrības klase:

A klases telpa- operācijām ar lielu piesārņojuma risku, piem., sterilā šķīduma izliešana, ampulu aizkausēšana, darbs ar atvērtām ampulām un flakoniem, aseptiskā izliešana, darbs

ar sterilām aktīvajām vielām.

B klases telpa – zona apkārt A klases telpai.

C un D klases telpas – tūrās telpas mazāk kritisko operāciju veikšanai, piem., izejvielu svēršana, šķīdumu pagatavošana pirms termiskās sterilizācijas vai sterilās filtrācijas.

Lai sasniegtu attiecīgās A, B, C un D klases gaisa tīrības parametrus, telpā jāizveido ventilācijas sistēmu ar pietiekošu gaisa apmaiņu, kura, savukārt, ir atkarīga no telpas lieluma, uzstādītām iekārtām un strādājošā personāla skaita. A, B un C klases gaisa ventilācijas sistēmas aprīko ar sterilā gaisa filtrēšanas filtriem jeb HEPA gaisa filtriem. HEPA filtriem nodrošina signalizācijas sistēmu par filtra bojājumiem vai aizsērējumu un filtrus regulāri maina saskaņā ar izstrādāto grafiku.

„Tīrajās” telpās veic gaisa tīrības un higiēnas stāvokļa regulāras pārbaudes. Tīrajām telpām jābūt noteiktiem mikroorganismu satura 1m^3 brīdinājuma un rīcības limitiem. Tīro telpu tīrīšanai lieto tikai tos dezinfekcijas šķīdumus, kas ir atļauti ar apstiprināto sarakstu.

Sterilo zāļu formu ražošanā izmanto injekciju ūdeni, kam kvalitāte ir aprakstīta valsts farmakopejās. Injekciju ūdeni uzņēmumā ražo speciālās iekārtās, izmantojot dažādus ūdens priekšfiltrus un reversās osmozes metodes. Injekciju ūdenim veic regulāras ūdens kvalitātes pārbaudes jeb monitoringu.

Sterilo zāļu formu ražošanas iekārtām un procesiem, injekciju ūdens iegūšanas iekārtām un procesam, un tīro telpu ventilācijas sistēmām obligāti jāveic un regulāri jāatkārto validācija.

Veicot sterila farmaceitiskā produkta kvalitātes kontroli, tiek obligāti pārbaudīta sterilitāte (mikrobu neesamība) un bakteriālo endotoksīnu saturs.

Telpu un iekārtu tīrīšanai izmanto efektīvas un validētas tīrīšanas procedūras, īpaši svarīgi tas ir, pārejot no viena sterila produkta ražošanas pie cita sterila produkta ražošanas. Analīžu metodes, ar kurām kontrolē telpu un iekārtu iespējamo piesārņojumu, validē pirms tīrīšanas procedūras validācijas.

7. KVALITĀTES KONTROLE UN KVALITĀTES NODROŠINĀŠANA

7.1. Kvalitātes kontrole.

Labas ražošanas prakses prasības kvalitātes kontrolei ir sekojošas:

- kvalitātes kontroles dienestu funkcijas ir saistītas ar izejmateriālu, saražoto produktu u.c. paraugu noņemšanu un analīžu veikšanu, kā arī ar kontroles organizēšanu, attiecīgās dokumentācijas izstrādi un farmaceitiskās produkcijas izlaišanu tirgū;
- kvalitātes kontroles dienestu funkcijas ir arī produktu arhīva paraugu saglabāšana, produktu stabilitātes pētījumi, analīžu metožu izstrāde un validācija, produktu kvalitātes gada pārskatu noformēšana un tendenču pētījumi;
- kvalitātes kontrole ir neatkarīga no citām struktūrvienībām, pirmkārt, no ražošanas un tirdzniecības;
- kvalitātes kontroles vadītājam jābūt kvalificētam un kompetentam.

Kvalitātes kontroles dienestu reglamentējošā dokumentācija ir kvalitātes specifikācijas un analīžu metodes, kā arī kvalitātes kontroles metožu un procedūru apraksti.

Visus kvalitātes kontroles fiksējošos dokumentus, kas saistīti ar sērijas pierakstiem, glabā vismaz vēl vienu gadu pēc farmaceitiskā produkta sērijas derīguma termiņa beigām.

Paraugu noņemšanu veic saskaņā ar rakstisku procedūru, kurā aprakstītas:

- parauga noņemšanas metodes;
- parauga noņemšanai izmantojamās ierīces un trauki;
- parauga lielums;
- parauga iepakojums;
- parauga sadalījums laboratorijā dažādu analīžu veidu veikšanai;
- paraugu noņemšanas ierīču tīrīšanas principi.

Aprakstot paraugu noņemšanas procedūru, ņem vērā arī specifisko paņēmieni nepieciešamību, piemēram, toksisku vai sterilu vielu gadījumā. Liela nozīme ir noņemto paraugu uzglabāšanas apstākļiem, piemēram, ja paraugs ir higroskopisks, ir svarīgi

nodrošināt parauga uzglabāšanu tā, lai gaisa mitrums nevarētu ietekmēt parauga kvalitāti un attiecīgi analīžu rezultātus.

Farmaceitiskā produkta sērijas paraugam ir jābūt reprezentatīvam. Ja nepieciešams, sērijas ražošanas procesa laikā var veikt produkta papildus kontroli svarīgākajos sērijas posmos, piemēram, procesa sākumā, vidū un beigās.

Parauga konteineru (pudelīti, maisiņu) marķē ar etiķeti, uz kuras norāda produkta nosaukumu, parauga noņemšanas datumu, iepakojuma, no kura paņemts paraugs, numuru (izejmateriāliem) un parauga ņēmēja parakstu.

Katrai farmaceitiskā produkta sērijai tiek uzglabāts tā saucamais arhīva jeb arbitrāžas paraugs. Šo paraugu uzglabā gadījumiem, kad ir nepieciešama produkta atkārtota kvalitātes pārbaude neatbilstību izmeklēšanas, sūdzību vai strīdu gadījumos. Arhīva paraugam jābūt tik liels, lai varētu atkārtot vismaz divas pilnas kvalitātes pārbaudes saskaņā ar kvalitātes specifikāciju un analīžu metožu procedūru. Arhīva paraugu uzglabā tādā pašā iepakojumā un tādos pašos apstākļos, kādi ir paredzēti farmaceitiskajam produktam, kuru izlaiž tirgū. Arhīva paraugus glabā tik pat ilgi, cik sērijas kvalitātes kontroles fiksējošo dokumentāciju, t.i., vēl vienu gadu pēc farmaceitiskā produkta derīguma termiņa beigām.

Izejmateriālu arhīva jeb arbitrāžas paraugus uzglabā vismaz 2 (divus) gadus pēc farmaceitiskā produkta sērijas izlaišanas tirgū, ja izejmateriāls šajā laika periodā ir stabils. Šo prasību neattiecinā uz gāzēm, šķīdinātājiem un ūdeni. Nestabiliem izejmateriāliem arhīva paraugu glabāšanas laika periodu pamato ar attiecīgā izejmateriāla derīguma termiņu.

Veicot kvalitātes kontroles analīzi, ievēro sekojošas LRP prasības:

- analīzes veic ar validētām analīzes metodēm;
- veic visas analīzes, kuras ir aprakstītas un apstiprinātas reģistrācijas dokumentācijā;
- analīžu gaitu rūpīgi pieraksta. Pierakstus un rezultātu aprēķinus pārbauda otra persona.

Analīžu pieraksti satur šādu informāciju:

- farmaceitiskā produkta nosaukumu, zāļu formu un devu;
- sērijas numuru;

- izejmateriāliem – informāciju par piegādātāju un/vai ražotāju;
- atsauci uz attiecīgo kvalitātes specifikāciju un analīžu metožu procedūru;
- analīžu rezultātus, ieskaitot vizuālos novērojumus un rezultātu aprēķinus;
- analīzes datumu;
- atsauci uz izrakstīto analīžu sertifikātu;
- analīzes veicēja vārdu, uzvārdu un parakstu ar datumu;
- personas, kas veic pierakstu un aprēķinu pārbaudi, vārdu, uzvārdu, parakstu un datumu;
- slēdzienu par produkta kvalitātes atbilstību vai neatbilstību ar pilnvarotās personas parakstu un datumu.

Ražošanas procesa kontroli, tai skaitā analīzes, kuru izpilde ir ražošanas personāla pienākums, veic saskaņā ar kvalitātes dienestu apstiprinātām metodēm. Procesu kontroles rezultātus pieraksta sērijas ražošanas protokolos.

Pierakstos jābūt arī aprakstītām procedūrām par analītisko reaģentu, titrēšanas šķīdumu, mikrobioloģisko analīžu barotņu u.tml. pagatavošanu, laboratorijas stikla mērtraukiem un to kalibrēšanu, kā arī par standartvielu lietošanu.

Analītiskiem reaģentiem, kas paredzēti ilgstošai lietošanai, uz etiķetes jānorāda pagatavošanas datumu vai derīguma termiņu. Ja šķīdums ir nestabils, nepieciešams arī izpildītāja paraksts. Nestabiliem reaģentiem norāda arī glabāšanas apstākļus.

Titrēšanas šķīdumiem uz etiķetes norāda pēdējo standartizācijas datumu un faktoru. Atsevišķos gadījumos veic reaģentu identitātes pārbaudi un citas analīzes pie saņemšanas vai pirms lietošanas.

Ja produkta bioloģiskās aktivitātes analīzei tiek izmantoti laboratorijas dzīvnieki - peles, žurkas, truši u.c., tad, saskaņā ar Labas ražošanas prakses un Labas laboratorijas prakses prasībām, dzīvniekus jātur atsevišķās telpās. Pirms lietošanas tos iztur karantīnā un turpmāk uztur tādos apstākļos, lai dzīvnieki būtu veseli un derīgi testam. Visas darbības ar dzīvniekiem apraksta reglamentējošā dokumentācijā, veic fiksējošus pierakstus par dzīvnieku uzturēšanu un izmantošanu bioloģiskiem testiem.

Ja ražotājs organizē kvalitātes kontroli ārpus uzņēmuma - citā uzņēmumā vai laboratorijā, tad ar šo uzņēmumu vai laboratoriju ir jābūt noslēgtam sadarbības līgumam.

Farmaceitiskā produkta ražotājam ir jāgarantē uzņēmuma vai laboratorijas, ar kuru noslēgts līgums, atbilstība Labai ražošanas praksei vai Labai laboratorijas praksei.

7.2. Kvalitātes nodrošināšana.

Kvalitātes nodrošināšanas funkcija ir daudz plašāka par kvalitātes kontroli. Tā ir visu ar farmaceitiskā produkta ražošanu saistīto procesu uzraudzība un LRP prasību nodrošināšana. Ja pēc kvalitātes kontroles farmaceitiskā produkta sērija tiek atzīta par atbilstošu kvalitātes specifikācijai, sēriju joprojām nevar izlaist un izplatīt tirgū, kamēr nav izvērtēts ražošanas process un pieņemts lēmums par produkta sērijas izlaišanu.

Kā jau iepriekš tika minēts, LRP princips ir farmaceitiskā produkta kvalitātes vērtējums kopā ar ražošanas procesa vērtējumu. Tāpēc vienlaicīgi ar sērijas kvalitātes kontroli un analīžu rezultātu izvērtējumu, kvalitātes nodrošināšanas speciālisti veic tās pašas sērijas ražošanas fiksējošās dokumentācijas rūpīgu pārbaudi pārlicinoties, vai ražošanas un palīgprocesu tika veikti atbilstoši standartiem, bez novirzēm un atkāpēm un saskaņā ar reģistrācijas dokumentāciju.

Lēmumu par produkta sērijas izplatīšanu vai noraidīšanu pieņem atbildīgā amatpersona, pamatojoties uz kvalitātes kontroles un ražošanas procesa gaitas dokumentētiem rezultātiem. Sērijas kvalitātes sertifikātu bieži prasa papildināt ar apliecinājumu, ka sērija ir saražota ievērojot LRP prasības.

Ražotāja uzņēmuma atbildīgā amatpersona (kvalificētā persona, atbildīgais farmaceits) personīgi ir atbildīga par lēmuma pieņemšanu par farmaceitisko produktu sēriju izlaišanu tirgū un par veiktā ražošanas procesa atbilstību LRP prasībām. Atbildīgā amatpersona var deleģēt atsevišķas kvalitātes nodrošināšanas funkcijas citiem, sev pakļautiem kompetentiem speciālistiem. Atbildīgā amatpersona atbild arī par līgumu laboratoriju un uzņēmumu, kā arī par aktīvo farmaceitisko vielu piegādātāju un ražotāju atbilstību LRP prasībām.

7.3. Sūdzību izskatīšana.

Viena no kvalitātes nodrošināšanas dienestu pamatfunkcijām ir zāļu pircēju un klientu sūdzību izskatīšana un apmierināšana. Visas sūdzības par tirgū izplatīto un pārdoto farmaceitisko produkciju, ko ražotājs potenciāli var saņemt rakstiski vai mutiski, kā arī

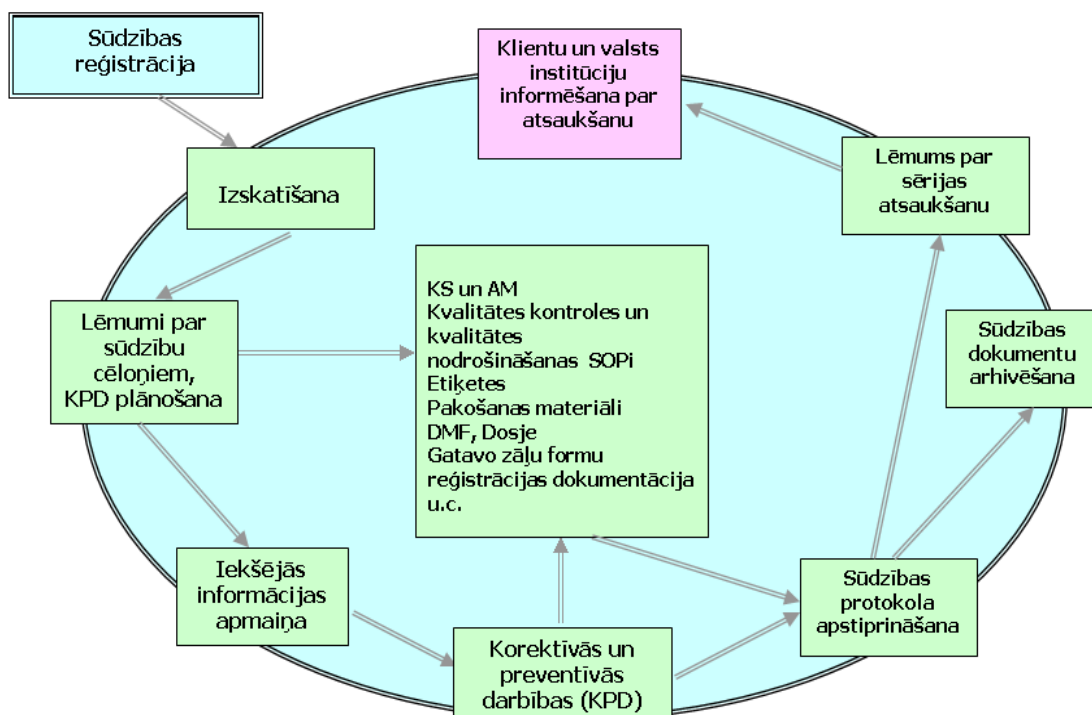
jebkura cita informācija, vai klientu un pacientu ieteikumi, un vēlmes saistībā ar farmaceitisko produktu kvalitāti, tiek rūpīgi pētīta.

Uzņēmumā jābūt konkrētai personai, kas ir atbildīga par sūdzību izskatīšanu, apmierināšanu, kā arī sūdzību cēloņu izpēti un novēršanu. Uzņēmumā jābūt apstiprinātām rakstiskām procedūrām par sūdzību izskatīšanu un ar sūdzībām saistītām darbībām, kā arī par nekvalitatīvās farmaceitiskās produkcijas atsaukšanu no tirgus.

Ja sūdzības ir saistītas ar farmaceitiskās produkcijas kvalitātes neatbilstībām, kuru sekas ir risks pacientu veselībai un dzīvībai, tad jau izplatītās sērijas ir jāatsauc no tirgus un par šādiem gadījumiem nekavējoties jāinformē Latvijas Zāļu valsts aģentūra un arī citu valstu, kur atsaucamās sērijas ir izplatītas, uzraudzības institūcijas.

Visas aktivitātes, kas ir saistītas ar sūdzības izskatīšanu un izmeklēšanu, rūpīgi dokumentē. Valsts institūcijas nekavējoties jāinformē par nopietnām problēmām ar farmaceitisko produktu un par iespējamām nopietnajām sekām. Ja ir konstatēts, ka var būt apdraudēta pacientu veselība un dzīvība, uzņēmums iniciē farmaceitiskā produkta atsaukšanas no tirgus procedūru.

Ar sūdzībām un produkcijas atsaukšanu saistītās darbības, attiecīgo dokumentu izstrāde un aktualizēšana shematiski atspoguļota 5.attēlā.



5. att. Sūdzību vadības sistēma.

Ja sūdzības rezultātā tiek atklāts defekts vienai farmaceitiskā produkta sērijai, tad arī citām produkta sērijām, kas ražotās pirms un pēc sērijas ar defektu, jāveic pētījumus un pārbaudes, lai pārliecinātos, ka šim defektam nav ietekme uz citu sēriju kvalitāti. Jāveic arī sēriju ražošanas un kvalitātes kontroles pierakstu izskatīšana ar mērķi atrast sūdzības cēloņus. Ja nepieciešams, jāveic korektīvās un preventīvās darbības sūdzību cēloņu novēršanai un nepieļaušanai turpmākā darbā.

Uzņēmumā ir jābūt konkrētai personai, kura ir atbildīga par farmaceitiskā produkta atsaukšanas no tirgus procedūru. Šai personai ir jābūt neatkarīgai no uzņēmuma produktu pārdošanas un mārketinga struktūrām. Par atsaukšanu atbildīgai personai ir jābūt pieejamiem visiem dokumentiem par atsaucamā produkta izplatīšanu, kā arī pēc iespējas plašākai informācijai par lieltirgotavām, aptiekām, slimnīcām un klientiem, kam produkts ir izplatīts, kā arī par neiztirgotā produkta atlikumiem, kuri jāsūta atpakaļ. Par atsaukšanu informē visu valstu, kur produkts bija izplatīts un tirgots, valsts institūcijas, lieltirgotavas un klientus.

Atsauktos un atsūtītos atpakaļ farmaceitiskos produktus attiecīgi nomarkē un uzglabā nodalīti slēdzamajā zonā, līdz lēmuma pieņemšanai par tālāko rīcību ar šo produktu.

7.4. Noviržu uzskaite, pētīšana un novēršana.

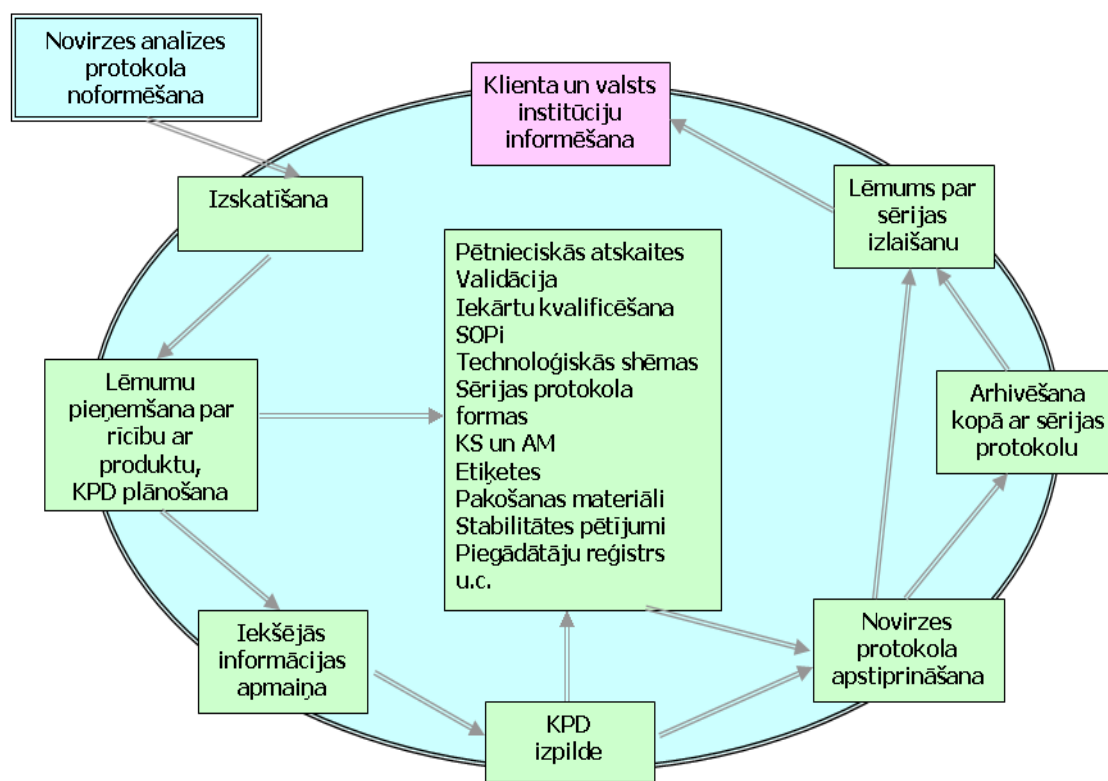
Cita nozīmīga kvalitātes nodrošināšanas funkcija ir visu noviržu, kas notiek, veicot ražošanas un kvalitātes kontroles procesus, uzskaite, izpēte un noviržu cēloņu novēršana.

Ja farmaceitiskās produkcijas ražošanas un kvalitātes kontroles procesu realizācijas laikā ir notikušas novirzes un atkāpes no apstiprinātām procedūrām, tad informāciju par novirzēm un atkāpēm dokumentē ražošanas un kvalitātes kontroles fiksējošos pierakstos.

Ja ir notikušas būtiskas novirzes, kas var negatīvi ietekmēt saražoto produktu kvalitāti, ir jāveic rūpīgu izmeklēšana ar mērķi atklāt un novērst novirzes cēloņus, kā arī izpētīt novirzes ietekmi uz gatavo zāļu kvalitāti. Parasti noviržu cēloņu izpētei seko korektīvās un preventīvās darbības šo cēloņu novēršanai (KPD).

Ja tiek konstatēta būtiska novirze farmaceitiskā produkta sērijas ražošanā, lēmums par šādas sērijas izlaišanu tirgū tiek pieņemts, iegūstot pierādījumus, ka novirze neietekmēja produkta kvalitāti.

Darbības un dokumenti, kas saistīti ar noviržu uzskaiti un pētīšanu, ir shematiski atspoguļoti 6.attēlā.



6. att. Noviržu vadības sistēma.

Ja novirze atkārtojas regulāri, bet ietekme uz produkta kvalitāti nav atrasta, novirzi var legalizēt, aktualizējot reglamentējošo dokumentāciju izmaiņu ieviešanas sistēmas ietvaros.

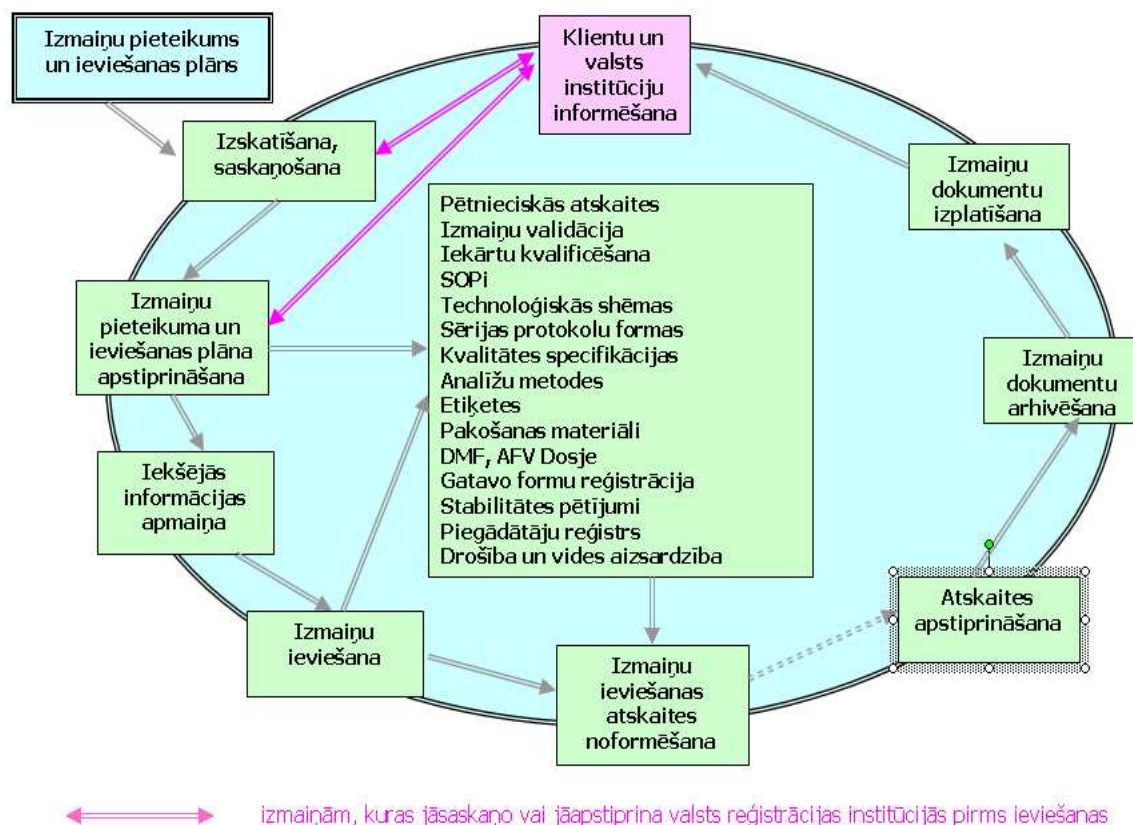
7.5. Izmaiņu ieviešanas sistēma.

Jebkura izmaiņa farmaceutiskās darbības procesos, metodēs, dokumentos, telpās un iekārtās tiek aprakstīta, uzskaitīta un akceptēta. Izmaiņas, kas var ietekmēt produkta kvalitāti, tiek validētas. Par izmaiņām ir jāinformē valsts reģistrācijas institūcijas saskaņā ar attiecīgās valsts likumu, kā arī uzņēmuma farmaceutiskās produkcijas pircēji.

Īpaša uzmanība ir jāpievērš izmaiņām, kuru ieviešana var ietekmēt produkcijas kvalitāti. Mainot izejvielas, izejvielu piegādātājus vai ražotājus, izvēloties jaunu sintēzes ceļu, citus šķīdinātājus vai jaunas konstrukcijas iekārtas, ir rūpīgi jāizpēta un jāiegūst

pierādījumi, ka produktam, kas iegūts ar izmaiņām, nav mainījies tā saucamais
 piemaisījumu profils - vai nav parādījušies jauni piemaisījumi vai jauni atlikušie
 šķīdinātāji. Izmaiņas pēdējās ražošanas stadijās var ietekmēt aktīvās vielas fizikālās
 īpašības (kristālu formu un izmērus), kas ir svarīgi gatavo zāļu formu ražotājiem.

Izmaiņu ieviešanas kārtība un ar izmaiņām saistītie dokumenti attēloti 7. attēlā.



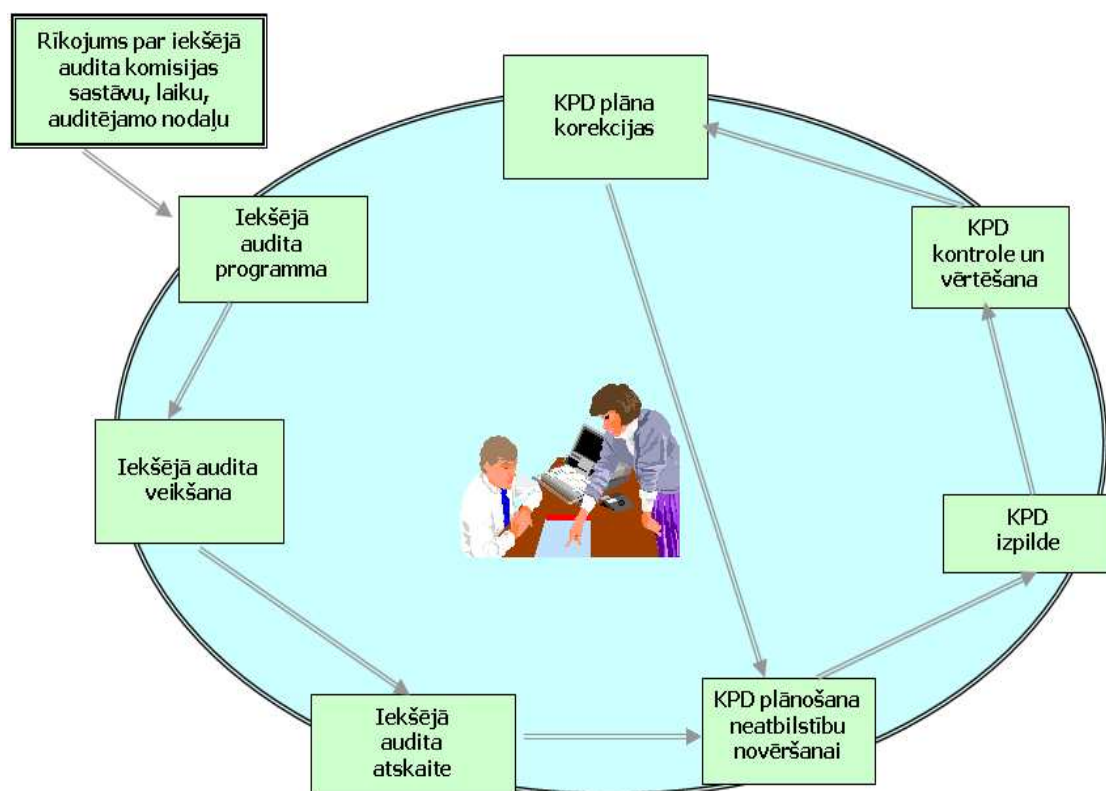
7. att. Izmaiņu vadības sistēma.

7.6. Iekšējie auditi.

LRP prasība farmaceitisko produktu ražotājiem ir iekšējo auditu (pašinspekciju, paškontroles) regulāra veikšana. Iekšējie auditi ir neatkarīga un objektīva konsultēšana, lai uzlabotu organizācijas/ struktūrvienības darbību un palīdzētu organizācijai/ struktūrvienībai sasniegt tās mērķus, ieviešot sistemātisku, disciplinētu pieeju, novērtētu un paaugstinātu efektivitāti, risku vadības un kontroles procesu iedarbīgumu.

Iekšējos auditus veic visās LRP jomās ar mērķi novērtēt atbilstību LRP prasībām. Auditus veic apmācīti auditori pēc iepriekš sastādīta plāna un auditori ir no auditējamās struktūras neatkarīgi speciālisti. Iepriekš jānosaka audita programma, lai visas iesaistītās puses var sagatavoties auditam. Ja tiek atklāti trūkumi un neatbilstības, tiek sastādīts korektīvo un preventīvo darbību (KPD) plāns trūkumu novēršanai. Iekšējais audits ir efektīvs procesu atbilstības kontrolei un nepārtrauktiem uzlabojumiem.

Darbības un dokumenti, kas saistīti ar iekšējo auditu veikšanu, ir shematiski atspoguļoti 8. attēlā.



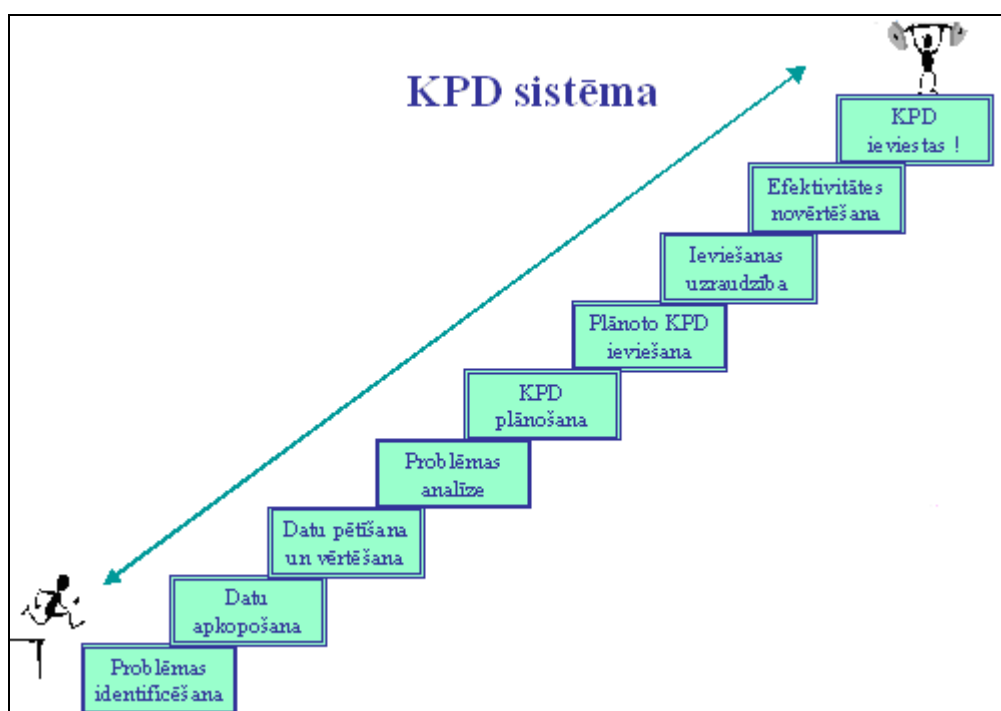
8. att. Iekšējo auditu sistēma.

Regulāra iekšējo auditu veikšana ir arī garants veiksmīgai ārējo inspekciju un auditu norisei. Kā jau 1.1. un 1.2. nodaļās tika teikts, farmācijas uzņēmums tiek regulāri inspicēts no savas valsts kontrolinstitūciju puses (Latvijā - Zāļu valsts aģentūra), kā arī no to valstu kontrolinstitūciju puses, uz kurām saražotās gatavās zāles vai AFV tiek eksportētas (piem., ASV FDA, Austrālijas TGA, Eiropas Savienības EMA). Vidēji ārējo inspekcijas biežums ir ik pēc 2 gadiem.

8.1. Korektīvās un preventīvās darbības (KPD).

Kvalitātes nodrošināšanas mērķis ir panākt ne tikai procesu un produktu atbilstību LRP prasībām, bet arī veikt šo procesu nepārtrauktus uzlabojumus. Kvalitātes nodrošināšanas aktivitāšu rezultāts ir nepieciešamība veikt korektīvas darbības, ar kurām novērš atklātās neatbilstības un to cēloņus, kā arī plānot un veikt preventīvas darbības, ar kurām novērš potenciālo neatbilstību cēloņus. Lai saprastu, kurās procesa vietās varētu rasties neatbilstības, veic procesa kvalitātes riska analīzi.

KPD vadības sistēmas posmi ir atspoguļoti 9. attēlā.



9.att. KPD vadības sistēmas 9 posmi.

Lai KPD sistēma darbotos efektīvi, ir svarīgi 7. un 8. posmā pārliecināties, ka visas korektīvās un preventīvās darbības ir izpildītas plānotajos termiņos un ir sasniegts sagaidāmais rezultāts.

9. KVALIFICĒŠANA UN VALIDĀCIJA

Validācija ir darbība, kuras mērķis ir pierādīt, ka jebkura procedūra, process, iekārta, materiāls, darbība vai sistēma ir spējīga stabili dot sagaidāmo rezultātu. Zāļu ražošanā tas nozīmē, ka ražotājam ir jāiegūst pierādījumi par to, ka procesā vienmēr un pastāvīgi tiek iegūts kvalitātes prasībām atbilstošs produkts.

LRP vadlīnijās ir noteikts, ka ražotājam būtu jāveic un jādokumentē vairāku veidu validācijas:

- iekārtu kvalificēšana;
- procesu validācija;
- tīrīšanas procesu validācija;
- analīžu metožu validācija.

9.1. Iekārtu kvalificēšana.

Pirms rekonstruētās vai jaunās telpas un iekārtas izmanto farmaceutiskā produkta ražošanā, veic šo iekārtu kvalificēšanu. Iekārtu kvalificēšana iedalās vairākos posmos:

- *projekta kvalificēšana (Design Qualification - DQ)* - pirmais validācijas posms jaunām telpām, sistēmām un iekārtām, ar kuru pierāda, ka izstrādātais projekts atbilst izvirzītājām prasībām;
- *uzstādīšanas kvalificēšana (Installation Qualification - IQ)* nepieciešama jaunām un rekonstruētām telpām, sistēmām un iekārtām, lai pierādītu, ka telpas, iekārtas, komunikācijas, mērīšanas līdzekļi u.c. ir nopirkti, izbūvēti, aprīkoti un uzstādīti saskaņā ar projektu;
- *darbības kvalificēšana (Operation Qualification - OQ)* seko uzstādīšanas kvalificēšanai un ir iekārtu darbības pārbaude ar mērķi pierādīt, ka iekārta strādā atbilstoši projekta uzdevumam un nodrošina dotos parametrus. OQ dod atļauju izmantot iekārtas un sistēmas procesa validācijai un produkta ražošanai. Pirms OQ veikšanas mērīšanas līdzekļiem jābūt kalibrētiem;
- *procesa kvalificēšana (Performance Qualification - PQ)* - iekārtas darbības pārbaude ar ražošanas procesa izejmateriāliem vai to imitāciju ar mērķi

pierādīt, ka iekārtā var iegūt kvalitātes prasībām atbilstošu produktu. PQ var veikt kopā ar OQ.

9.2. Procesu validācija.

Procesa validācijas laikā iegūst dokumentālu pierādījumu tam, ka, veicot procesu ar uzstādītām tehnoloģisko parametru robežām, rezultātā stabili iegūst kvalitātes prasībām atbilstošu produktu.

Pastāv trīs pieejas procesu validācijai:

- *perspektīvo validāciju (Prospective Validation)* veic jauniem zāļu ražošanas procesiem pirms sērijveida ražošanas uzsākšanas un farmaceitiskā produkta nonākšanas tirgū. Perspektīvās validācijas laikā ir jāsarāžo vismaz 3 produkta sērijas, kas iegūtas 3 konsekventajos ražošanas ciklos;
- *vienlaicīgo (paralēlo) validāciju (Concurrent Validation)* veic, ja process iepriekš jau ticis validēts, bet ir nepieciešams atkārtot validāciju pēc procesa modifikācijas (izmaiņām). Šādos gadījumos produktu var validēt un vienlaicīgi ražot, un izlaist tirgū, bet ir nepieciešama pastiprināta kvalitātes kontrole;
- *retrospektīvo validāciju (Retrospective Validation)* veic izņēmuma gadījumā jau ražošanā esošiem un stabiliem procesiem, kuriem ir zināmi kritiskie atribūti un parametri, kā arī nav bijušas būtiskas novirzes un kvalitātes neatbilstības. Retrospektīvajai validācijai ir nepieciešami vismaz 20-30 ražošanas sēriju dati, kurus apstrādā statistiski un iegūst pierādījumus, ka process ir stabils un produkta kvalitāte pastāvīgi ir atbilstoša specifikācijai.

9.3. Tīrīšanas procesu validācija.

Tīrīšanas validācija ir dokumentēts pierādījums par to, ka telpu un iekārtu tīrīšanas procedūras ir efektīvas un nodrošina ķīmiskā, mehāniskā un mikrobioloģiskā piesārņojuma riska novēršanu.

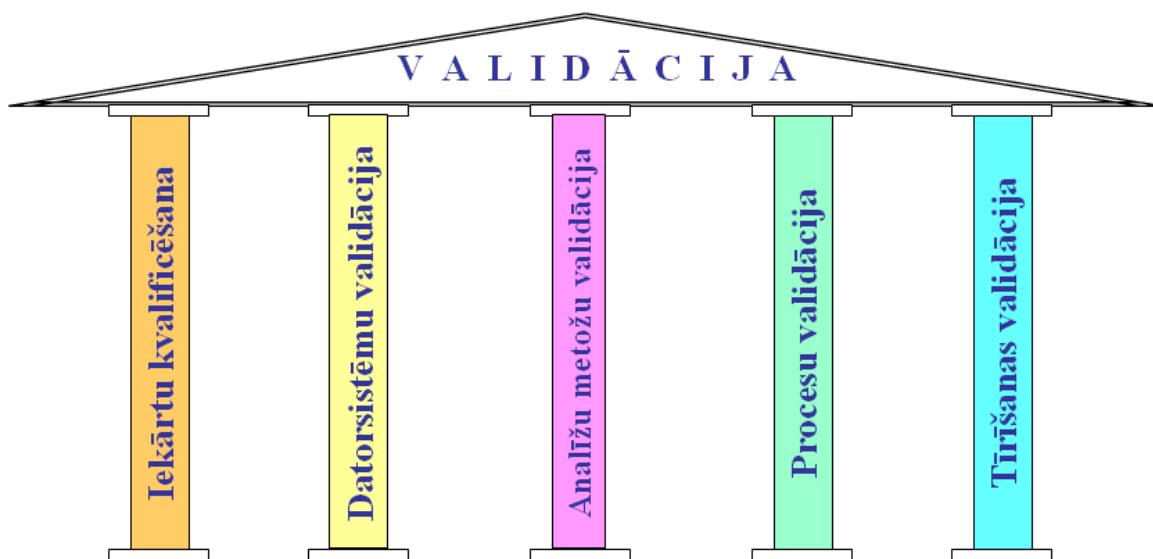
Iekārtu tīrīšanas validācijai ir kritiska nozīme gadījumos, kad iekārtu vienā un tajā pašā telpā izmanto vairāku farmaceitisko produktu iegūšanai. Iekārtu tīrīšanas procedūras validācijas laikā tiek pētīts un pierādīts, ka iepriekš ražotā produkta paliekas ražošanas iekārtā ir pilnībā iztīrītas vai samazinātas līdz līmenim, kurā iepriekšējā produkta “pēdas” nevar ietekmēt nākošā produkta kvalitāti.

9.4. Analīžu metožu validācija.

Analīžu metožu validācija ir dokumentēts pierādījums, ka analīzes metodes, kuras lieto farmaceitiskā produkta kvalitātes pārbaudei, ir piemērotas un dod pareizo rezultātu.

Analītiskām iekārtām, ar kurām veic farmaceitisko produktu analīzes, jābūt kvalificētām un kalibrētām.

Lai pilnībā izpildītu Labas ražošanas prakses prasības attiecībā pret validācijas aktivitātēm, jābūt pierādījumam, ka validācija ir veikta visās nepieciešamajās jomās, kā tas ir parādīts 10.attēlā.



10. att. Validācijas tehnoloģijas institūta emblēma (ASV).

Par katru validācijas posmu un veidu noformē divus dokumentus:

- validācijas protokolu, kurā apraksta, kā validācija tiek plānota, cik sērijām ir jābūt saražotām, kādi ir atbilstības kritēriji, kritiskie parametri, paraugu noņemšanas paņēmieni un kādi rezultāti ir sagaidāmi;

- validācijas atskaiti, kurā apraksta paveikto, apkopo un analizē validācijas gaitā iegūtos datus, apspriež problēmas, izdara secinājumus par rezultātiem un dod ieteikumus turpmākām darbībām.

Validāciju veic jauno ražotņu projektu, būtisku izmaiņu un rekonstrukciju gadījumā. Arī būtisku noviržu gadījumā, ja konstatēta negatīva ietekme uz produkta kvalitāti, ir nepieciešama atkārtota validācija.

NOBEIGUMS

Moduļa “Laba ražošanas prakse (LRP) farmācijas uzņēmumā” pasūtītājs ir Profesionālās izglītības kompetences centrs “Rīgas Valsts tehnikums” un moduļa izstrāde ir finansēta realizētā ESF projekta “Rīgas Valsts tehnikuma sākotnējās profesionālās izglītības programmu īstenošanas kvalitātes uzlabošana” (Vienošanās Nr. 2010/0106/1DP/1.2.1.1.3/09/APIA/VIAA/047) ietvaros. Metodiskais materiāls izstrādāts sadarbībā ar AS “Grindeks” pārstāvi Eng. chem. Natāliju Jevharitsku.

Materiāls ir izstrādāts kā mācību palīg līdzeklis Profesionālās izglītības kompetences centra “Rīgas Valsts tehnikums” skolotājiem un izglītības programmas “ķīmijas tehnoloģija” audzēkņiem. LRP jautājumi papildinātu mācību priekšmetos “Ievads specialitātē”, “Analītiskā ķīmija”, “Ķīmijas tehnoloģija”, “Siltumtehnika un mehāniskās iekārtas” un “Automatizācija” apgūtās zināšanas, un veidotu labāku izpratni par farmaceitiskās produkcijas ražošanu.

Laba ražošanas prakse ir farmaceitiskās ražošanas likums, kuru nedrīkst nepildīt un neievērot, tāpēc, mācību programmas “ķīmijas tehnoloģija” audzēkņiem kā topošajiem speciālistiem ir jāpārzina LRP prasības, lai tās ievērotu praksē/ ikdienas darbā farmācijas uzņēmumā.

Izstrādātais mācību materiāls ir efektīvs līdzeklis zināšanu apguvei, tas ir mērķtiecīgi veidots, viegli uztverams un sakārtots. Moduļa “Laba ražošanas prakse (LRP) farmācijas uzņēmumā” materiāls papildināts ar bukletiem, prezentāciju materiālu par katru tēmu un pārbaudes testiem audzēkņu zināšanu pārbaudei par LRP izpratni.

10. TERMINU SKAIDROJUMI

Atbilstības kritēriji - vērtību limiti, robežas vai citi piemēroti mērījumi testēšanas rezultātu novērtēšanai.

Aktīvā farmaceitiskā viela (AFV vai aktīvā substance) - jebkura substance, kuru izmanto zāļu ražošanā un kura ir zāļu aktīvā sastāvdaļa, kas nodrošina farmakoloģisko aktivitāti jeb citu tiešo efektu slimību diagnostikā, ārstēšanā un profilaksē, iedarbojoties uz organisma struktūru un funkcijām.

Aktīvā substance - sk. Aktīvā farmaceitiskā viela.

Atkārtotā apstrāde - specifیکācijai neatbilstošā starpprodukta vai AFV atkārtotā apstrāde procesa stadijās, atkārtojot pārkristalizāciju vai citu ķīmiskās vai fizikālās apstrādes stadiju vai operāciju (piemēram, destilāciju, filtrāciju, malšanu), kas ir apstiprinātā procesa stadija vai operācija. Procesu turpināšana, lai sasniegtu procesa kontroles parametra robežas (piemēram, žāvēšana līdz noteiktam masas zudumam žāvējot), tiek definēta kā normāla procesa daļa.

Atkārtotās kontroles datums (laika periods) - datums (laika periods), pēc kura materiālam jāveic atkārtota kontrole, lai pārliecinātos, ka materiāls joprojām ir derīgs lietošanai.

Datoru sistēmas - datoru un datorprogrammu kopa, kas paredzēta veikt noteiktu funkciju vai funkciju grupu.

Datorizētās sistēmas - procesu vadības integrācija ar datoru sistēmām.

Derīguma termiņš - datums, kas norādīts uz AFV iepakojuma un kas norāda termiņu, līdz kuram AFV atbilst dzīves cikla specifیکācijai, ar nosacījumu, ka ir nodrošināti noteikti glabāšanas apstākļi, un pēc kura AFV vairs nevar būt izmantota.

Farmakopeja - ir standartu kopa, kur apkopotas kvalitātes prasības farmaceitiskiem produktiem.

Filtrāti (atsāļņi) - filtrāti, kas paliek pēc produkta izdalīšanas vai kristalizācijas procesa. Filtrāti var saturēt neizreagējušās vielas, starpproduktus, AFV un/vai piemaisījumus. Var būt izmantoti tālākai apstrādei (reģenerācijai).

Higroskopisks - tāds, kad uzsūc mitrumu.

Individuālie aizsardzības līdzekļi (IAL) - izstrādājumi, ko nodarbinātais valkā vai kā citādi lieto darbā, lai aizsargātu savu drošību un veselību no darba vides riska faktoru iedarbības (cimdi, respirators, austiņas, akustiskās ķiveres, aizsargbrilles, drošības jostas, ķermeni noturošas ierīces u.c.).

Izejmateriāls - jebkurš ražošanas procesā izmantojams materiāls vai izejviela (stratēģiskās izejvielas, reaģenti, šķīdinātāji, procesa palīgmateriāli, starpprodukti, AFV, pakošanas un marķēšanas materiāli).

Izejviela - jebkura starpproduktu vai aktīvās farmaceitiskas vielas ražošanas procesā izmantojama izejviela (stratēģiskās izejvielas, reaģenti, šķīdinātāji).

Iznākums, reglamentētais - materiāla daudzums vai procenti no teorētiskā iznākuma, kuru ir paredzēts iegūt jebkurā ražošanas procesa stadijā, pamatojoties uz iepriekšējiem laboratorijas, mērogošanas vai ražošanas datiem.

Iznākums, teorētiskais - iegūtā materiāla daudzums, kuru var iegūt jebkurā ražošanas procesa stadijā, rēķinot uz izmantotā materiāla daudzumu, bez zudumiem un ražošanas procesa traucējumiem.

Kalibrēšana - pierādījums, ka dotais mērīšanas līdzeklis dod pareizu rezultātu noteiktajās robežās, salīdzinot ar rezultātiem, kas iegūti ar standarta līdzekli, kurš nodrošina piemērotas mērījumu robežas.

Karantīna - materiāla statuss, kad tas ir fiziski izolēts vai citādi nodalīts no citiem materiāliem, kamēr tiek pieņemts lēmums par tā akceptu vai noraidīšanu.

Kontraktražotājs - ražotājs, kas veic ražošanas procesu pamatražotāja vietā.

Kritisks - procesa stadija, procesa apstākļi, testēšanas prasības vai citi parametri, kas jākontrolē saskaņā ar definētiem kritērijiem, lai nodrošinātu aktīvās farmaceitiskās vielas atbilstību kvalitātes prasībām.

Kvalificēšana - praktiska darbība un tās dokumentāls pierādījums par iekārtu un inženiertehnisko sistēmu uzstādīšanu, pareizu ekspluatāciju un spēju dot vēlamo rezultātu. Kvalificēšana ir validācijas daļa, bet kvalificēšana pati par sevi neaizvieto procesa validāciju.

Kvalitātes dienests - struktūrvienība, kas ir neatkarīga no ražošanas un veic kvalitātes nodrošināšanas un kvalitātes kontroles funkcijas. Var būt atsevišķi kvalitātes kontroles un Kvalitātes nodrošināšanas dienesti, vai atsevišķas personas, vai grupas, atkarībā no uzņēmuma lieluma un organizatoriskās struktūras.

Kvalitātes kontrole - testēšana uz atbilstību specifikācijai.

Kvalitātes nodrošināšana - aktivitātes un pasākumi, kas nodrošina kvalitātes sistēmas uzturēšanu un produkcijas atbilstību kvalitātes prasībām.

Mikrobu klātbūtne - mikroorganismu tips un līmenis, kādi var būt izejmateriālos, AFV stratēģiskās izejvielās, starpproduktos un AFV. Mikrobu klātbūtne netiek uzskatīta par mikrobioloģisko piesārņojumu, kamēr nav pārsniegts noteikts limits un nav atrasti nepieļaujami (patoloģiskie) mikroorganismi.

Novirze - atkāpe no apstiprinātām procedūrām un definētiem standartiem.

Pakošanas materiāli - jebkurš materiāls, kuru izmanto starpproduktu vai AFV aizsardzībai glabāšanas un transportēšanas laikā.

Paraksts (parakstīts) - indivīda, kas veic darbību vai darbības pārbaudi, pieraksts. Pieraksts var būt indivīda iniciāļi, paraksts ar roku, personīgs zīmogs vai autorizēts un drošs elektroniskais paraksts.

Pārstrāde - specifikācijai neatbilstošo starpproduktu vai AFV pārstrāde ar metodēm, kas atšķiras no apstiprinātā ražošanas procesa, ar mērķi iegūt specifikācijai atbilstošo produktu (piemēram, AFV pārkristalizācija ar citu šķīdinātāju).

Personāla slūžas- starptelpa starp klasificēto un neklasificēto telpu.

Piemaistījums - jebkurš starpprodukta vai AFV komponents, kura klātbūtne produktā nav vēlama.

Piemaistījumu profils - identificēto un neidentificēto piemaistījumu, kas atrodami AFV, apraksts.

Piesārņojums - ķīmiskās vai mikrobioloģiskās dabas nevēlamā piesārņojuma, vai mehāniska piesārņojuma klātbūtne izejmateriālos, starpproduktos, vai AFV to ražošanas, paraugu ņemšanas, pakojšanas vai pārpakošanas, glabāšanas un transportēšanas laikā.

Procedūra - rakstisks apraksts par izpildāmām darbībām un veicamiem mērījumiem, kas tieši vai netieši saistītas ar starpproduktu vai AFV ražošanu.

Procesa kontrole - pārbaudes ražošanas procesa laikā, lai kontrolētu un nodrošinātu starpproduktu un AFV atbilstību kvalitātes prasībām.

Procesa palīgmateriāli - materiāli, izņemot šķīdinātājus, kurus izmanto kā līdzekli starpproduktu vai AFV ražošanas procesā un kuri nepiedalās ķīmiskās reakcijas (piemēram, filtrmateriāli, aktīvā ogle u.c.).

Ražošana - visas darbības, kas saistītas ar izejmateriālu saņemšanu, AFV ražošanu, pakojšanu, pārpakošanu, marķēšanu, kvalitātes kontroli, izlaišanu, glabāšanu un izplatīšanu, kā arī attiecīgu kontroli.

Ražošanas process - visas darbības, kas saistītas ar izejmateriālu saņemšanu, AFV ražošanu, pakojšanu, pārpakošanu, marķēšanu un glabāšanu.

Reprezentatīvs - paraugs, kas maksimālu prezentē jeb nes informāciju par visu sēriju (ņemts no vairākiem iepakojumiem, vietām u.tml).

Reversās osmozes metodes- ūdens filtrēšana caur/ar speciālām membrānām ar mērķi iegūt attīrīto ūdeni un attīrīt to no mikrobiem.

Stratēģiska izejviela - izejviela, starpprodukts vai AFV, ko izmanto AFV ražošanā un kas ir mērķa AFV molekulas nozīmīga daļa. Stratēģiska izejviela var būt iepirkta no cita

ražotāja un piegādātāja saskaņā ar noslēgto līgumu, vai var būt pašu ražota. AFV stratēģiska izejviela tiek raksturota ar struktūru un ķīmiskām īpašībām.

Sērija - noteikts vielas daudzums, kas saražots vienā procesā vai vairāku procesu rezultātā un kas ir homogēns specificēto rādītāju robežās. Nepārtrauktās ražošanas gadījumā sērija var būt procesa definēta frakcija, sērijas lielums var būt definēts kā noteikts vielas daudzums vai daudzums, kas saražots fiksētā laika periodā.

Sērijas numurs - ciparu, burtu un/vai simbolu kombinācija, kas identificē sēriju un nodrošina sērijas ražošanas un izplatīšanas vēstures izsekojamību.

Savstarpējs piesārņojums - produktu vai materiālu piesārņojums ar citu produktu vai materiālu.

Starpprodukts - produkts, kas iziet molekulārās izmaiņas ražošanas procesa stadijās un tiek attīrīts, pirms tas kļūst par AFV. Starpprodukti var būt un var nebūt izdalīti. Attiecināms uz tiem starpproduktiem, kas saražoti, sākot ar stadiju, ar kuru sākas AFV ražošana.

Šķīdinātājs - neorganisks vai organisks šķidrums, kuru izmanto kā vidi šķīdumu vai suspensiju gatavošanai starpproduktu vai AFV ražošanā.

Specifikācija - testu saraksts ar atsauci uz analīžu metodēm un attiecīgi atbilstības kritēriji, kas ir skaitliskie limiti, robežas vai citi konkrētā testa kritēriji. Specifikācija nosaka materiāla atbilstības kritērijus, pie kuriem materiāls ir akceptējams lietošanai. "Atbilstība specifikācijai" nozīmē, ka saskaņā ar norādītām analīžu metodēm, materiāls pēc testēšanas atbilst visiem specificētiem kritērijiem.

Standartizācija - prasību specificēšana (noteikšana).

Validācija - dokumentēta programma, kura ar lielu pārliecību nodrošina, ka konkrēts process, metode vai sistēma droši un atkārtojami dod rezultātus, kas atbilst apstiprinātiem atbilstības kritērijiem.

Validācijas protokols - rakstisks dokuments, ar kuru tiek plānota validācijas gaita un definēti atbilstības kritēriji. Piemēram, ražošanas procesa validācijas protokolā apraksta

ražošanas iekārtas, kritiskos procesa parametrus un to operacionālās robežas, produkta raksturojumu, paraugu ņemšanu, testēšanas datu vākšanu, validācijas ciklu (sēriju) skaitu un akceptējamos testēšanas rezultātus.

Zāles - gatavā zāļu forma iepakojumā, kas paredzēts izplatīšanai tirgū.

11. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Latvijas Republikas Farmācijas likums (10.04.1997., stājās spēkā 08.05.1997.).
2. Latvijas Republikas Ministru kabineta 2002.gada 20.augusta noteikumi Nr.372 "Darba aizsardzības prasības, lietojot individuālos aizsardzības līdzekļus" (stājās spēkā 24.08.2002.).
3. Latvijas Republikas Ministru kabineta 2006.gada 18.aprīļa noteikumi Nr.304 „Noteikumi par zāļu ražošanas un kontroles kārtību, par zāļu ražošanu atbildīgās amatpersonas kvalifikācijas prasībām un profesionālo pieredzi un kārtību, kādā zāļu ražošanas uzņēmumam izsniedz labas ražošanas” (stājās spēkā 01.07.2006.)
4. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part I and Part II. Brussels, 03 October, 2005.
5. Eiropas Savienības direktīvu 91/356/EEC, 2003/94/EC un 91/412/EEC prasības
Interneta adrese:
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
6. ICH Q7 “GMP for Active Pharmaceutical Ingredients”, 20.Glossary.
Interneta adrese:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf
7. „How to do Document” – APIC Interpretation of ICH Q7 (Version 6).
Interneta adrese:
http://apic.cefic.org/pub/How%20to%20do%20-%20ICH%20Q7a_Feb2010.pdf
8. Zāļu valsts aģentūras mājas lapa
Interneta adrese:
<http://www.vza.gov.lv/index.php?id=16&top=2&large=&sa=16>