



Основні підходи до валідації процесів у відповідності до GMP ВООЗ. Ревалідація.

Виконала:
студентка 4 курсу ССО1 групи
Кисилиця Роксолана



ВАЛІДАЦІЯ (англ. validation) — це збір та оцінка даних, що починається на стадії розробки та продовжується на етапі серійного виробництва, які гарантують здатність всіх технологічних процесів (у т.ч. устаткування, приміщень, персоналу, сировини та матеріалів) постійно і стабільно досягати очікуваних результатів, тобто це документоване підтвердження того, що система працює так, як і передбачалося (термін наведено відповідно до настанови з валідації виробничих процесів GMP BOOЗ).

Валідація поглиблює розуміння процесів, дає можливість пошуку шляхів їх оптимізації, знижує ризик виникнення ускладнень, ризик витрат внаслідок випуску дефектної (невідповідної) продукції, сприяє зменшенню обсягів випробувань у процесі виробництва як напівпродуктів, так і готової продукції.

GMP ЄС та настанова 42–01–2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» визначають валідацію як дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що будь-яка методика, процес, устаткування, діяльність або система справді приводять до очікуваних результатів.



Цей термін дуже тісно пов'язаний з поняттям «**кваліфікація**» (qualification), під яким розуміють дії, що засвідчують — конкретне устаткування працює правильно і справді дає очікувані результати.

Термін «**валідація**» є більш широким та іноді включає поняття «кваліфікація» (атестація), різновиди якої наведено у додатку «М» Настанови 42-01-2001 — кваліфікація: проекту, монтажу, функціонування, експлуатаційних якостей, встановлених технічних засобів, систем і устаткування.

Кваліфікація проекту — DQ (design qualification) — документоване підтвердження придатності пропонованого проекту технічних засобів, систем та устаткування для їх передбачуваного використання відповідно до вимог GMP.

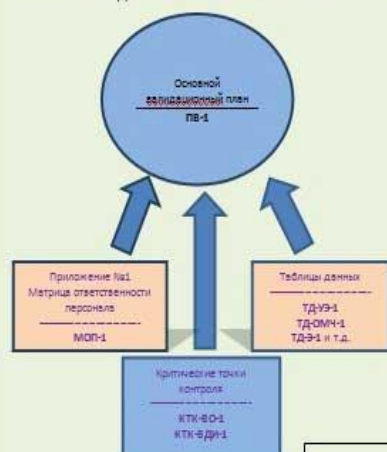
Кваліфікація монтажу (установки) — IQ (installation qualification) — документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи та устаткування було змонтовано або модифіковано відповідно до затвердженого проекту та рекомендацій виробника.

Кваліфікація функціонування — OQ (operational qualification) — документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи та устаткування, які було змонтовано або модифіковано, функціонують належним чином протягом усіх заданих робочих діапазонів відповідно до проектної документації.

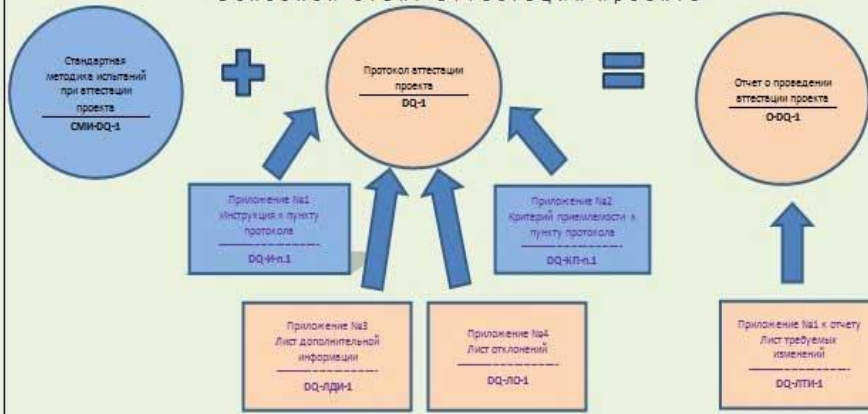
Кваліфікація експлуатаційних якостей (performance qualification) — документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи та устаткування при спільному використанні можуть функціонувати ефективно та з відтворюваними результатами на основі затвердженого методу ведення процесу та специфікації на продукцію.



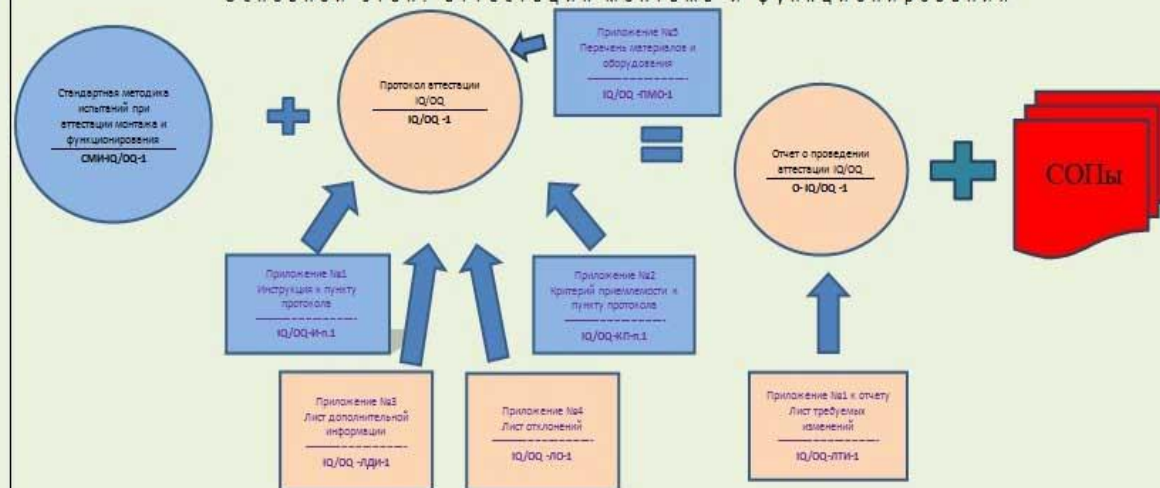
Подготовительный этап



Основной этап: аттестация проекта



Основной этап: аттестация монтажа и функционирования



Основной этап: аттестация эксплуатации



Основной этап: аттестация процесса



Заключительный этап



Процеси та процедури слід піддавати періодичній критичній ревалідації, щоб гарантувати, що вони залишаються здатними давати очікувані результати. Розрізняють такі види валідації: валідація процесу, очищення, ревалідація.

Валідація процесу — PV (process validation) — документоване підтвердження того, що процес, який здійснюється в межах установлених параметрів, може проводитися ефективно з відтворюваними результатами та дозволяє отримати ЛП, який відповідає встановленим специфікаціям та характеристикам якості.

Валідація очищення (cleaning validation) — документоване підтвердження того, що затверджена процедура очищення забезпечуватиме таку чистоту устаткування, яка необхідна для виробництва ЛП.

Валідацію аналітичних методик слід розглядати як різновид валідаційного процесу (див. В. аналітичних методик).

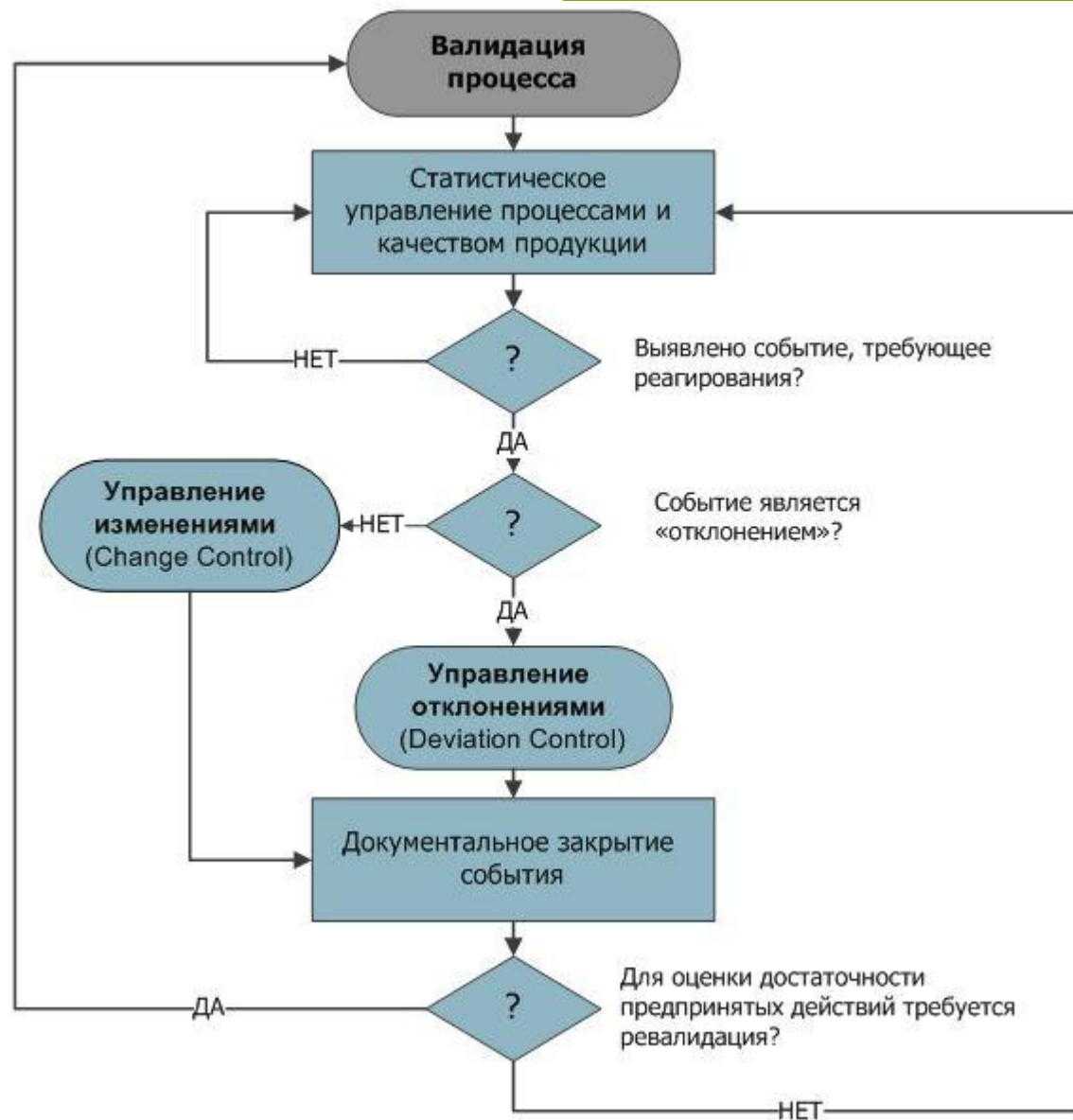
Валідація процесу може бути перспективною, супутньою та ретроспективною.

Перспективна В. (prospective validation) проводиться до початку серійного виробництва продукції, призначеної для продажу.

Супутня В. (concurrent validation) — у ході серійного виробництва продукції, призначеної для продажу.

Ретроспективна В. (retrospective validation) — В. процесу стосовно препарату, який вже розміщений на ринку, на підставі зібраних даних про виробництво, випробування та контроль серій.





Ревалідація (revalidation), або повторна В. процесу,

гарантує, що зміни процесу/устаткування, внесені відповідно до процедур контролю змін, не чинили несприятливого впливу на характеристики процесу та якість препарату.

Вона буває двох типів: ревалідація після змін та періодична. Настанова з В. виробничих процесів GMP ВООЗ виділяє два основні підходи до В. процесів: експериментальний та такий, що базується на аналізі одержаних раніше даних.

Експериментальний підхід використовують в процесі перспективної, супутньої В. та ревалідації. Він включає випробування продукції в більшому обсязі, ніж при звичайному контролі якості: *випробування, що моделюють процес* (напр., В. фасування стерильних розчинів з використанням живильних середовищ); *провокаційні випробування* — «якнайгірший випадок» (проводять для з'ясування надійності процесу з параметрами на грані межі); *контроль параметрів процесу* (напр., установка зондів в автоклав, датчиків у таблетпрес).

Аналіз одержаних раніше даних проводять у ході ретроспективної В. У цьому разі експерименти не виконують, але збирають й аналізують усі одержані раніше дані за багатьма серіями препарату. Як правило, розглядають підсумки випробувань 10–25 або більше серій, проведених протягом 12 міс. Вибирають критичні параметри якості (кількісний вміст, однорідність та ін.).





Документація з В. складається з таких частин. Ключові елементи програми В. слід чітко визначити і задокументувати в основному плані В.

Валідаційний майстер-план (Validation Master Plan) — головний документ усієї валідаційної програми, який містить відомості про обсяг робіт з В. (фінанси, час, персонал, устаткування), розподіляє відповідальність та повноваження, зазначає, які об'єкти підлягають В.; визначає характер та масштаби випробувань кожного об'єкта, в загальних рисах описує методики випробувань та протоколи, яких необхідно дотримуватися при виконанні В., описує функціональні обов'язки учасників В., визначає обов'язки щодо складання звітів та вимоги до документування виконаної роботи та одержаних результатів.

У валідаційних протоколах з окремих операцій зазначають критичні стадії конкретного процесу та критерії прийнятності, вид В., опис дій, кількість виробничих циклів, дані вимірювань.

У валідаційних звітах з окремих операцій роблять посилання на протоколи В. конкретного процесу, узагальнюють одержані результати вимірювань, пояснюють знайдені відхилення, наводять рекомендації щодо їх виправлення та поліпшення.

Зведений валідаційний звіт містить усі дані, результати та оцінку всієї програми з В., а також висновки та пропозиції щодо удосконалення.



Результати, як правило, надають у вигляді візуалізованих звітів. Після завершення В. або кваліфікації із задовільними результатами слід оформити офіційний письмовий дозвіл для переходу до наступної стадії кваліфікації або В.

Згідно з настановою 42-01-2001(п. 5.4.) необхідно мати письмові методики та протоколи виконаних дій або зроблених висновків з В., що належать до них. Для найважливішого або критичного устаткування слід вести журнали, за необхідності протоколюючи в них всі роботи з В., калібрування, технічного обслуговування, очищення та ремонту із зазначенням дати та осіб, що виконали ці роботи.

В журналах в хронологічному порядку також слід реєструвати використання найважливішого або критичного устаткування. Принципи забезпечення якості, викладені в настанові 42-01-2001 (п. 5.1.), вимагають здійснення заходів, які гарантують, що ЛП розроблені та досліджені з урахуванням вимог GMP.



Validation

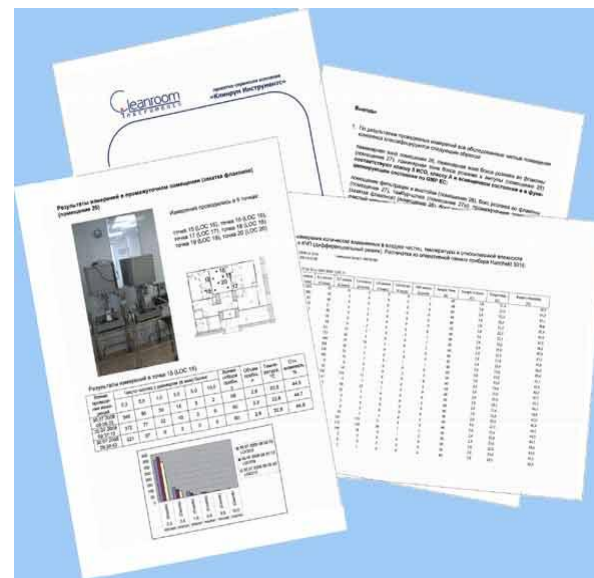
Настанова 42–01–2001 визначає також правила В. процесів (пп. 5.5.21–5.5.24, додаток М) при виробництві ЛП. Однак настанова з GMP не регламентує вимоги до розробки виробничого процесу та валідаційних досліджень у ході масштабування процесу, а також їх опису в реєстраційному досьє, що наведено в настанові 42–3.5:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів».

План В. процесів виробництва ЛП повинен охопити всі критичні елементи виробничого процесу від його розробки до остаточної валідації промислового виробництва (для трьох промислових серій). Цю інформацію слід включати в реєстраційне досьє, надаючи результати досліджень з розробки, оцінки та оптимізації процесу, що одержані на лабораторних або дослідно-промислових серіях, з даними, одержаними на промислових серіях (за їх наявності), або надати відповідну схему В. процесу, яка буде застосована при В. процесу виробництва промислових серій ЛП.

Ця схема повинна складати частину реєстраційного досьє; в ній мають бути описані офіційні дослідження, заплановані для серій промислового масштабу (як правило, трьох), які слід проводити до виведення ЛП на ринок. Зв'язок між дослідженнями з розробки та даними з В. технологічного процесу насамперед полягає в тому, що критичні характеристики ЛП, які визначені на стадії розробки (ступінь розчинення діючої речовини, вміст домішок, тощо), слід використовувати для встановлення й оцінки критичних параметрів процесу виробництва ЛП, які необхідно перевіряти та якими слід керувати з метою забезпечення відтворюваності від серії до серії. Для визначення цих критичних параметрів може знадобитися випробування процесу шляхом навмисних змін для доказу його стійкості та визначення меж допустимих відхилень. Такі параметри будуть різними залежно від природи ЛП, складу та запропонованого типу виробництва.

Схема В. процесу в реєстраційному досьє має містити таку інформацію:

- короткий опис процесу із зазначенням критичних стадій або критичних параметрів, які необхідно контролювати в ході В.;
- специфікацію на готову продукцію;
- докладні відомості про аналітичні методи (посилання на відповідну частину реєстраційного досьє);
- контроль, що пропонується в процесі виробництва, та критерії прийнятності;
- додаткові випробування, які повинні бути проведені (із запропонованими критеріями прийнятності та відомостями з В. аналітичних методик, за необхідності);
- план відбору проб: де, коли і як відбирати проби; докладні відомості про способи протоколювання й оцінки результатів;
- графік проведення.



Для перевірки контролюючим уповноваженим органом після завершення В. процесу за даною схемою повинен бути складений звіт. Якщо одержані результати свідчать про значні відхилення від тих, що очікувалися, слід негайно поінформувати регуляторний уповноважений орган. У таких випадках повинні бути запропоновані необхідні коригувальні дії, а будь-які запропоновані зміни виробничого процесу повинні одержати попереднє схвалення регуляторного органу шляхом внесення змін у реєстраційне досьє.

Документ Конвенції про взаємне визнання інспекцій відносно виробництва фармацевтичних препаратів (РІС) «Принципи кваліфікації та валідації у фармацевтичному виробництві (рекомендації)» РН 1/96 визначає, що будь-яке нове виробництво або суттєва модифікація виробничого процесу повинні пройти В.

Всі процеси та процедури (особливо критичні стадії) слід регулярно піддавати ревалідації. В. сама по собі не вдосконалює процеси. Вона тільки підтверджує, що розроблений, функціонуючий та контрольований процес приводить до очікуваних результатів. В ідеалі будь-яка розробка на завершальних стадіях повинна завершуватися В.

Аналіз ризиків - процедури виявлення факторів ризиків і оцінки їх значимості, по суті, аналіз ймовірності того, що відбудуться певні небажані події і негативно вплинуть на досягнення цілей проекту. Аналіз ризиків включає оцінку ризиків і методи зниження ризиків або зменшення пов'язаних з ним несприятливих наслідків.

Найгірший випадок – визначені стандартними операційними процедурами умови або комплекс умов, що відносяться до верхніх і нижніх граничних значень робочих параметрів процесу і пов'язаних з ними факторів, які зумовлюють найбільшу ймовірність появи збою в процесі чи продукті в порівнянні з ідеальними умовами. Такі умови не обов'язково призводять до збою в процесі чи в продукті.

Моделюючий препарат - матеріал, який за своїми фізичними і, по можливості, хімічними характеристиками (наприклад, в'язкості, розмірами частинок, рН) близький продукту, щодо якого проводиться валідація. У багатьох випадках цими характеристиками може мати серія препарату-плацебо (продукту, що не містить фармацевтичної субстанції).



Рис.3: Жизненный цикл валидации

Список літератури

1. Фармацевтический сектор: общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС / Под ред. А. В. Стефанова, Т.А. Бухтиаровой, В.Г. Варченко и др. — К.,;2002
2. Настанова 42–3.5:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів. — К., 2004
3. Принципи кваліфікації та валідації у фармацевтичному виробництві (рекомендації) PIC/ PH 1/96;
4. Методические указания. Производство ЛС. Валидация. Основные положения. — М, 2001.
5. <http://zakonbase.ru/content/part/1436214?print=1>
6. http://archive.promoboz.com/n3_8/14-17.pdf
7. <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1661/validaciya>

Дякую за увагу!