

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩІЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД**  
**УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ**  
**УНІВЕРСИТЕТ**

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ**  
**ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З ДИСЦИПЛІНИ**  
**"ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ТА АНАЛІТИЧНИХ**  
**МЕТОДИК" ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ "МАГІСТР" ДЛЯ СТУДЕНТІВ**  
**СПЕЦІАЛЬНОСТІ 226 "ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ"**

**Дніпро ДВНЗ УДХТУ 2023**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩІЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ  
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З ДИСЦИПЛІНИ  
"ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ТА АНАЛІТИЧНИХ  
МЕТОДИК" ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ "МАГІСТР" ДЛЯ СТУДЕНТІВ  
СПЕЦІАЛЬНОСТІ 226 "ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ"

Затверджено на засіданні  
кафедри технології органічних  
речовин та фармацевтичних  
препаратів  
Протокол №15 від 29.06.2022 р.

Дніпро ДВНЗ УДХТУ 2023

Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни "Валідація технологічного процесу та аналітичних методик" за освітнім рівнем "Магістр" для студентів спеціальності 226 "Фармація, промислова фармація" / О.В. Охтіна, В.В. Кисельов – Дніпро: ДВНЗ УДХТУ, 2023. – 45 с.

Укладачі: О.В. Охтіна, канд. техн. наук, доц.  
В.В. Кисельов, канд. хім. наук, доц.

Відповідальний за випуск О.В. Харченко д-р хім. наук

#### Навчальне видання

Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни "Валідація технологічних процесів" для студентів-магістрів всіх форм навчання спеціальності 226 –фармація

Укладачі: ОХТІНА Оксана Володимирівна  
КИСЕЛЬОВ Вадим Віталійович

Редактор  
Коректор

Підписано до друку      Формат 60×84 1/16. Папір ксерокс. Друк різнограф.  
Умов. друк. арк. 5,73. Обл.-вид. арк. 5,81. Тираж прим. Зам. № 224. Свідоцтво  
ДК № 303 від 27.12.2000.

---

ДВНЗ УДХТУ, 49005, м. Дніпро, 5, просп. Гагаріна, 8

---

Видавничо-поліграфічний комплекс ІнКомЦентру

## ЗМІСТ

	ВСТУП.....	5
	РОЗПОДІЛ ТЕМ ЗА ЛЕКЦІЙНИМИ ТА ПРАКТИЧНИМИ ЗАНЯТТЯМИ	
1.	Пактичне заняття №1. Тема: Стандарти на настанови МОЗ України. Нормативна база щодо валідаційної діяльності.....	
2.	Пактичне заняття №2. Тема: Концепція валідації.....	
3.	Пактичне заняття №3-4. Тема: Стадії валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі .....	6
4.	Пактичне заняття №5-6. Тема: Організація валідаційної діяльності....	13
5.	Пактичне заняття №7-8. Тема: Валідація аналітичних методик.....	
6.	Пактичне заняття №9-10. Тема: Валідаційний майстер-план .....	22
7.	Пактичне заняття №11-12. Тема: Валідація чистих приміщень для фармацевтичного виробництва .....	26
	СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	38

## ВСТУП

Виробництво лікарських засобів (ЛЗ) суттєво відрізняється від інших виробничих галузей, особливо тим, що надзвичайне значення в ньому надається забезпеченню якості, оскільки наслідки неякісної продукції можуть бути для пацієнта трагічними.

Дія ліків на людину в значній мірі залежить від здатності виробника забезпечити стандартність виробництва щодо відтворення клінічного зразка продукції не гірше і не краще. Саме це є надто складною вимогою у зв'язку з безліччю факторів, які спричиняють значну варіативність виробництва ЛЗ. Тому існує прагнення стандартизувати якомога більше елементів і в максимальному ступені обмежити випадкові явища в процесі виробництва.

До кожного етапу виробництва і його підготовки ставляться високі вимоги, кожен важливий крок перевіряється за допомогою валідації.

Валідація є одним з найбільш складних розділів правил GMP. Складність полягає в багатозначності цього поняття, а також в тому, що воно є новим для українських фахівців.

Хоча слово "валідація" (validation) відомо в англійській мові кілька століть (перша згадка 1648 р.), його використання у відношенні фармацевтичного виробництва є порівняно новим. Термін "валідація" став поширеним поняттям у 70-ті роки в США, у 80-і роки в Європі.

Валідація є складним, дорогим і тривалим процесом. Очевидно, що розмір витрат часу і фінансів на валідацію повинні бути виправданими і визначатися об'єктивними критеріями. Фармацевтичні підприємства, що зобов'язані проводити валідацію, повинні чітко уявляти, **ЩО** валідувати (які процеси), **ДЕ** валідувати (при виробництві яких лікарських препаратів), **КОЛИ** валідувати (в якому випадку проводити валідацію і коли починати її планування).

Валідація сама по собі не покращує якості продукції. Її результати можуть або підвищити ступінь гарантії якості, або вказати на необхідність вдосконалення умов виробництва.

У перших редакціях Правил GMP (США, 1963 р.), а потім у Великобританії (1971 р.), було відсутнє згадування "валідації". Цей термін вперше з'являється в американських Правилах cGMP (Current Good Manufacturing Practice) тільки в 1979 р. У цьому документі термін "валідація" використовувався стосовно результатів випробувань, виконаних постачальником (наприклад, сировини), процесів стерилізації, виробничих процесів і до комп'ютерного програмного забезпечення. В 1986 р. FDA США не

опублікувало "Керівництво з основних принципів валідації процесів" ("Guideline on General Principles of Process Validation").

В 2008 р. в США був опублікований проект нової настанови FDA з валідації процесів при виробництві ЛЗ (Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices). У настанові забезпечення якості ЛЗ засновано на новому системному підході - на аналізі та управлінні ризиками (Risk Based Approach), а також на застосуванні системи моніторингу технологічного процесу з використанням новітніх аналітичних засобів і на створенні всеосяжної системи якості (Quality System) виробництва ЛЗ.

Нова настанова FDA з валідації процесів застосовна до виробництва наступних категорій лікарських препаратів:

- ЛЗ, призначені для людей;
- ветеринарні препарати;
- біологічні та біотехнологічні продукти;
- активні фармацевтичні інгредієнти і фармацевтичні субстанції;
- ЛЗ, вироблені в комбінації з медичними виробами.

Традиційні методи контролю при тестуванні фінальних продуктів включають три основні кроки:

1. Визначення специфіки та характеристик процесу.
2. Вибір методології, виробничого обладнання та приладів.
3. Випробування фінального продукту з використанням валідованих методів, які забезпечують, що фінальний продукт буде відповідати специфікації.

Концепція валідації виробничих процесів вводить ще чотири кроки:

4. Кваліфікація і валідація виробничого обладнання.
5. Кваліфікація і валідація виробничого процесу.
6. Проведення аудиту, моніторингу, пробовідбору або перевірка ключових кроків технологічного процесу на відповідність з поточними специфікаціями процесів і специфікаціями фінального продукту.
7. Рекваліфікації і ревалідацію в тих випадках, коли відбуваються значні зміни або продукту, або процесу.

## РОЗПОДІЛ ТЕМ ЗА ЛЕКЦІЙНИМИ ТА ПРАКТИЧНИМИ ЗАНЯТТЯМИ

Таблиця 1 – Теми лекційних занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
	<b>Змістовий модуль 1 – Валідація технологічного процесу</b>	
1	Тема 1.1 Визначення курсу в контексті загальної фармації	2
2	Тема 1.2 - Стандарти належної виробничої практики (GMP).	2
2	Тема 1.3 Стадії валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі. Кваліфікація.	6
3	Тема 1.4 Валідація аналітичних методик	4
4	Тема 1.5 Валідація складських приміщень	2
5	Тема 1.6 Валідація чистих приміщень для фармацевтичного виробництва.	2
6	Тема 1.7 Організація валідаційної діяльності	2
7	Тема 1.8 Валідаційний майстер-план..	2
	Тема 1.9 - Методи і інструменти управління ризиком	2
	<b>Разом:</b>	<b>24</b>

Таблиця 2 – Теми практичних занять

Теми занять	Кількість годин
Стандарти на настанови МОЗ України. Нормативна база щодо валідаційної діяльності.	2
Концепція валідації.	2
Стадії валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі	4
Організація валідаційної діяльності	4
Валідація аналітичних методик	4
Валідаційний майстер-план	4
Валідація чистих приміщень для фармацевтичного виробництва	4
<b>Разом:</b>	<b>24</b>

### **Пактичне заняття №1. Тема: Стандарти на настанови МОЗ України. Нормативна база щодо валідаційної діяльності**

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Настанова 42-3.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка

Настанова 42-3.5:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів (нечинна)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)

Настанова 42-3.1:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)

CPMP/QWP/604/96 Note for Guidance on Quality of Modified Release Products: A. Oral Dosage Forms. B. Transdermal Dosage Forms. Section I (Quality), London, 29 July 1999

EMA/CHMP/ICH/425213/2011 ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities, November 2012)

Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures

Commission Regulation (EC) № 712/2012 of 3 August 2012 amending Regulation (EC) № 1234/2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products

1. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1. – Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions, 27 February 2014.

2. Настанова 42-3.5:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004. – VI + 12 с.

3. CPMP/QWP/848/96 and EMEA/CVMP/598/99. – Note for Guidance on Process Validation. – London, 1 March 2001.

4. CPMP/QWP/2054/03 and EMEA/CVMP/395/03. – Annex II to Note for Guidance on Process Validation CPMP/QWP/848/99 и EMEA/CVMP/598/99. Non-Standard Processes. – London, 10 August 2004.

5. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003. – 91 с.

6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005. – 14 с.

7. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзків. – Київ, Держпоживстандарт України, 2003. – 32 с.

8. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

9. EMEA/CHMP/167068/2004 (ICH Topic Q8). – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development. – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development, June 2009.

10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – Київ, МОЗ України, 2012. – VIII + 28 с.

11. EMA/INS/GMP/79766/2011. – Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011.



12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2012. – VIII + 22 с.

13. ЕМА/INS/GMP/79818/2011. – Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011.

14. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2012. – VIII + 18 с.

## ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

**Валідація процесу** (*process validation*). Документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і приводить до отримання лікарського препарату, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і показникам якості.

**Вдосконалений (поглиблений) підхід** (*enhanced approach*). Підхід до розробки із застосуванням управління ризиками і використанням наукових даних для виявлення і розуміння характеристик матеріалів і параметрів процесу, що впливають на критичні показники якості препарату.

**Життєвий цикл** (*lifecycle*). Всі фази життя продукції від початкової розробки, знаходження на ринку і до припинення виробництва і медичного застосування продукції.

**Контроль at-line** (*at-line*). Випробування, коли пробу відбирають, видаляють з технологічного потоку та аналізують в безпосередній близькості від здійснюваного процесу.

**Контроль in-line** (*in-line*). Випробування, коли пробу аналізують у технологічному потоці і не видаляють з нього.

**Контроль on-line** (*on-line*). Випробування, коли пробу відбирають у ході виробничого процесу і не повертають у технологічний потік.

**Критичний параметр процесу** (*critical process parameter – CPP*). Параметр процесу, варіабельність якого може вплинути на критичний показник якості, та який внаслідок цього має бути об'єктом моніторингу або контролю, щоб забезпечити необхідну якість отриманої в результаті процесу продукції.

**Критичний показник якості** (*critical quality attribute – CQA*). Фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл.

**Підхід із застосуванням брекети́нгу** (*bracketing approach*). Схема валідації/протокол, що передбачає при валідації процесу випробування тільки тих серій, що характеризуються граничними значеннями певних заздалегідь визначених та обґрунтованих характеристик, наприклад, сила дії (дозування), розмір серії, розмір упаковки. Такий план передбачає, що валідація для будь-яких граничних значень є репрезентативною для проміжних значень. У разі препарату із кількома дозуваннями при валідації застосування брекети́нгу можливе тільки за умови, що склад препарату із різними дозуваннями ідентичний або дуже схожий (наприклад, таблетки з кількома дозуваннями, виготовлені шляхом пресування різної маси однакового базового грануляту, або капсули з кількома дозуваннями, виготовлені шляхом

наповнення капсул різного розміру препаратом однакового базового складу але з різною масою). Брекетинг може бути застосований у разі контейнерів різних розмірів або у випадку різної повноти наповнення для тієї самої системи контейнер/закупорювальний засіб.

**Постійна верифікація процесу** (*постійне підтвердження процесу*) (*continuous process verification*). Альтернативний підхід до валідації процесу, при якому показники виробничого процесу постійно контролюють та оцінюють.

**Поточна верифікація процесу** (*ongoing process verification*). Документований доказ того, що протягом серійного виробництва процес залишається у контрольованому стані.

**Простір проектних параметрів** (*design space*). Багатофакторна комбінація та взаємодія вхідних перемінних (наприклад, характеристик матеріалу), а також параметрів процесу, при яких доведено забезпечення якості. Робота в рамках простору проектних параметрів не вважається зміною. Вихід за простір проектних параметрів розглядається як зміна і, як правило, є початком регуляторного процесу внесення змін після реєстрації. Простір проектних параметрів пропонує заявник; він є об'єктом оцінки і затвердження з боку регуляторних органів.

**Стратегія контролю** (*control strategy*). Запланований комплекс контрольних заходів, заснований на розумінні продукції та процесу, що забезпечує показники процесу та якість продукції. Цей комплекс може включати контроль параметрів та характеристик, пов'язаних з діючою речовиною, матеріалами і компонентами для готового препарату, умовами функціонування приміщень та обладнання, контроль в процесі виробництва, специфікації на готову продукцію, а також пов'язані з цим методи та частоту моніторингу і контролю.

**Традиційний підхід** (*traditional approach*). Підхід до розробки препарату, коли для забезпечення відтворюваності визначають задані значення і робочі діапазони для параметрів процесу.

**Фармацевтична система якості** (*pharmaceutical quality system – PQS*). Система управління, що спрямовує та контролює діяльність фармацевтичної компанії щодо якості.

## **ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ**

ДСТУ – національний стандарт України

ЄС – Європейський Союз

ЕМА (ЕМЕА) – European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)

СНМР (СРМР) – Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет із лікарських засобів для застосування людиною)

СВМР – Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Комітет із лікарських засобів для застосування в ветеринарії)

СТ МОЗУ – стандарт Міністерства охорони здоров'я України

СТ-Н МОЗУ – настанова Міністерства охорони здоров'я України

GMP – good manufacturing practice (належна виробнича практика)

ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)

PQS – pharmaceutical quality system (фармацевтична система якості)

CQA – critical quality attribute (критичний показник якості)

PAT – process analytical technology (процесно-аналітична технологія)

MSPC – Multivariate Statistical Process Control (багатоваріантне статистичне управління процесами)

NOR – normal operating range (нормальний робочий діапазон)

CPP – critical process parameter (критичний параметр процесу)

MDI – metered dose inhaler (дозовані інгалятори)

DPI – dry powder inhaler (інгалятор із сухим порошком)

## **2. Пактичне заняття №2. Тема: Концепція валідації**

Концепція валідації має значення в першу чергу для планування та оцінки валідації. Добре сформульована концепція запобігає у подальшому неефективній дискусії про потреби валідації та, якщо концепція спирається на стратегію всього підприємства, то вона стає регламентованою роботою, а не міфічною ознакою сучасного виробництва.

Концепцію валідації має підготувати та впроваджувати так звана "керівна група" - невелика група високо досвідчених фахівців, яка буде в стані:

- підготувати план валідації фірми;
- дати оцінку кожному нагоді за його значимості;
- затверджувати валідаційні протоколи і звіти.

Головну концепцію фірми повинно формально затвердити керівництво фірми, щоб проведення валідації не стало тільки предметом ентузіазму вузького кола фахівців. Валідація має стати «технологічним параметром» виробництва і контролю, що являє собою настільки серйозне питання, яке без підтримки керівництва є нездійсненним.

Оскільки в різних правилах і директивах існує різна термінологія, важливо, щоб у рамках фірми була прийнята загальна логіка і послідовність дій (найкраще у формі СОПів – стандартних операційних процедур, керівництва з якості і т.д.), яка повинна містити:

- термінологію фірми та використані стандарти;
- мету операцій валідації;
- відповідальність за валідацію в межах фірми;
- порядок присвоєння пріоритетів;

- вид і порядок проведення валідації (перспективна, паралельна, ретроспективна);

- порядок оцінки результатів.

Генеральну концепцію фірми з проведення валідації слід, однак, конкретизувати або на певний період (наприклад, реконструкція виробничого обладнання, нові технології), або на окремі частини виробництва (наприклад, виробництво стерильної продукції) у формі документу "Validation Master Plan" - валідаційний майстер-план. Зміст і значення цього документа дуже добре пояснено в рекомендації PIC від 1995 року.

Вважаємо, що для забезпечення можливості координувати валідаційні роботи і раціонально управляти задіяними ресурсами необхідно створити на підприємстві валідаційний комітет (або валідаційну комісію) - єдиний координуючий орган, який формуватиме політику з валідації, визначатиме цілі та пріоритетні задачі, здійснюватиме контроль виконання валідаційної програми. До складу валідаційного комітету слід обов'язково включити вищий керівний персонал підприємства з виробництва, контролю та управління якістю.



Рисунок 1 - Структура організації валідаційної діяльності

- Современная концепция валидации технологического процесса в соответствии с международно признаваемыми руководствами (EMA, PIC\S, WHO, US FDA).
- Основные понятия и приемлемые виды валидации процесса. Альтернативный подход в руководствах EMA, PIC\S, WHO и US FDA. Требования. Понятие *Process Verification Lifecycle*.
- Валидация процесса и жизненный цикл продукта и процесса, модели *Process Validation ICH \ EMA \ PIC/S \ WHO \ US FDA*.
- Критерии надлежащего процесса, понятия QbD, QTPP, CQA, CMA, CPP, CCP

### 3. Практичне заняття №3-4. Тема: Стадії валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі

Правила або директиви GMP вимагають тільки виконання і документального відображення валідації, в той час як порядок проведення строго не встановлюється. Існуюча концепція валідації передбачає деяку типову послідовність операцій, яких рекомендується (проте, не обов'язково) дотримуватися для проведення успішної валідації.

1. Аналіз ризиків (Risk analysis, RA)
2. Кваліфікація проекту (Design qualification, DQ)
3. Установча кваліфікація (Installation Qualification, IQ)
4. Функціональна кваліфікація (Operation qualification, OQ)
5. Експлуатаційна кваліфікація (Performance qualification, PQ)
6. Валідація процесу (Process validation, PV)
7. Валідація фільтрації (Validation of the filtration process, FV)
8. Валідація очищення (Cleaning Validation, CV)
9. Валідація комп'ютерної системи (Computer Systems and Software Validation, CSV)
10. Валідація методик (Method Validation, MV).

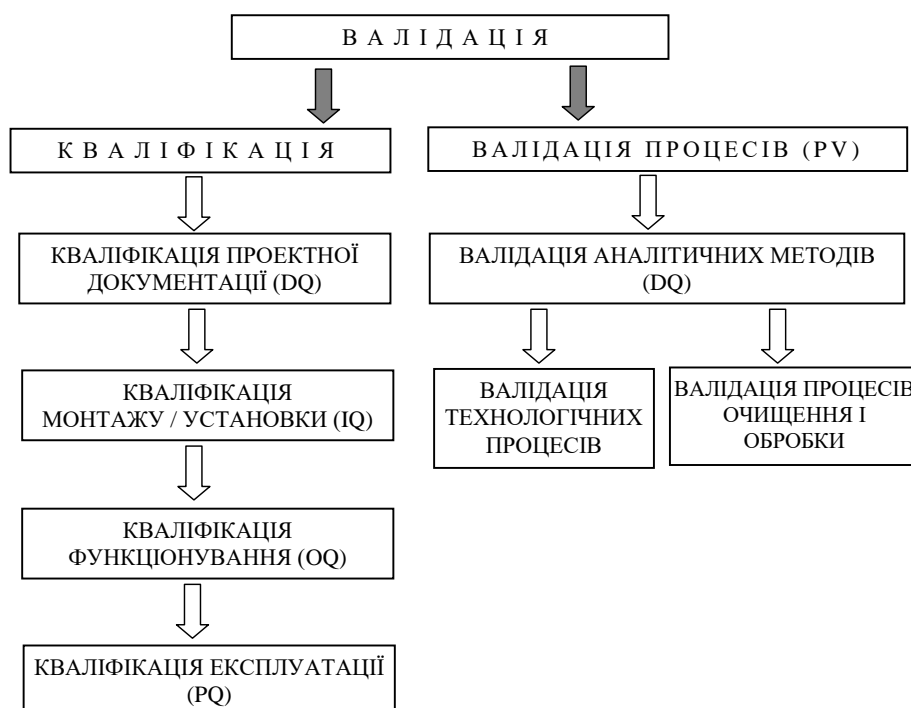


Рисунок 1 – Схема етапів валідації

## Аналіз ризиків (Risk analysis, RA)

При виробництві та застосуванні ЛЗ, включаючи його компоненти, обов'язково у деякій мірі присутній ризик. Ризик для якості є лише однією складовою загального ризику.

Ефективний підхід до управління ризиком для якості може у подальшому гарантувати пацієнтові високу якість лікарського засобу за допомогою встановлення превентивних заходів для ідентифікації та контролю можливих пов'язаних з якістю аспектів у ході розробки та виробництва. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 "Лікарські засоби. Управління ризиків для якості (ICH Q9)" рекомендує на цій стадії використовувати такі інструменти, як аналіз ризиків (наприклад, за допомогою системи HACCP - Hazard Analysis and Critical Control Points - аналіз ризиків і критичні контрольні точки), а також планування експерименту (Design of Experiments - DOE). З їх допомогою можна істотно скоротити обсяг і тривалість досліджень, як в лабораторному, так і в напівпромисловому (пілотному) масштабі.

Загальна схема типового процесу управління ризиками для якості наведена на рис. 2

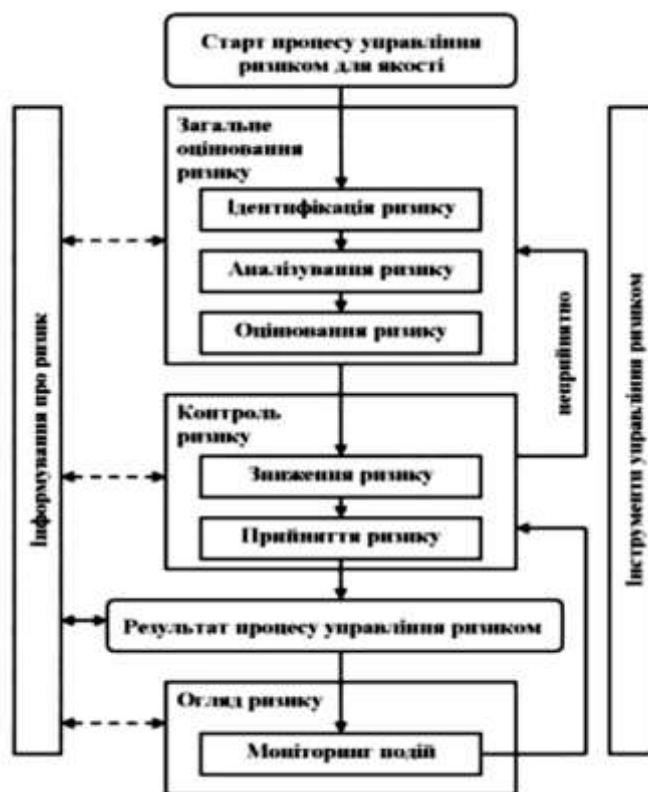


Рисунок 2 – Загальна схема типового процесу управління ризиками для якості

## Кваліфікація проекту (Design qualification, DQ)

Першим елементом валідації нових технічних засобів, систем або обладнання може бути кваліфікація проекту (Design Qualification - DQ).

Призначення кваліфікації проекту - зібрати ключову інформацію до останнього документа і одночасно дати оцінку всього проекту або його частин, щоб отримати передумови для успішної реалізації будівництва об'єкту.

Типовий обсяг робіт на цьому етапі:

- Опис системи (функція, параметри обладнання, особливі характеристики);
- Технічна документація (нормативні вимоги, документація по устаткуванню);
- Оцінка конструкції (конструкційні матеріали, оцінка ризику забруднень);
- Компоненти / елементи обладнання / системи;
- Аналіз можливих відмов / дефектів;
- Аналіз способу виготовлення (критичні параметри робіт при виготовленні обладнання, вимоги з калібрування)

### **Установча (інсталяційна) кваліфікація (installation qualification, IQ)**

Кваліфікацію монтажу (IQ) слід проводити для нових або модифікованих технічних засобів, систем і обладнання з обов'язковим вирішенням наступних елементів (але не обмежуватися ними):

- перевірку монтажу обладнання, трубопроводів, допоміжних систем і приладів на відповідність діючим технічним кресленням і специфікаціям;
- підбір та зіставлення інструкцій постачальника з експлуатації і роботи, а також вимог до технічного обслуговування;
- вимоги до калібрування;
- верифікацію матеріалів, використаних в конструкціях.

Складовою частиною протоколу про IQ повинна бути оцінка можливого ремонту частин обладнання з позиції їх значущості для виробництва і потреби їх подальшої перевірки.

Обсяг робіт на цьому етапі:

- Наявність достатньої документації;
- Наявність всіх елементів у постачанні;
- Правильність монтажу і підключень;
- Відповідність контактуючих матеріалів;
- Відповідність засобів вимірювань.

### **Функціональна кваліфікація (operation qualification, OQ)**

Кваліфікація функціонування повинна включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

- випробування, розроблені на підставі знань про процеси, системи й обладнання;
- випробування, що включають умову чи ряд умов, що охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів, які іноді відносять до умов "найгіршого випадку".

Обсяг робіт на цьому етапі:

- Прийнятність документації (інструкції з експлуатації, обслуговування);
- Випробування, що включають умову або ряд умов, що охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів;
- Спрацювання блокувань / сигналізацій.

### **Експлуатаційна кваліфікація (Performance qualification, PQ)**

Кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ) має відбуватися після успішного завершення кваліфікації монтажу та кваліфікації функціонування з обов'язковим вирішенням наступних елементів (але не обмежуватися ними):

- випробування з використанням матеріалів, що застосовують у виробництві, замінників з аналогічними властивостями або моделюючого препарату, розроблені на підставі знань про процес, а також про технічні засоби, системи чи обладнання;
- випробування, що включають умову або ряд умов, які охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів.

### **Кваліфікація технічних засобів, систем та обладнання**

Таблиця 1 – Перелік найбільш поширених типів виробничих систем і устаткування, які повинні проходити експлуатаційну кваліфікацію

Виробничі системи	Обладнання
Подача повітря (HVAC)	Автоклав
Очищена пара	Високотемпературна шафа
Неочищена пара	Тунельна піч для апірогенізації
Очищена вода	Ліофілізатор
Вода для ін'єкцій (ВДІ)	Безперервно-поточна центрифуга
Централізований вакуум	

### **Валідація процесу (Process Validation, PV)**

Валідація процесу, як правило, має бути завершена до дистрибуції та продажу лікарського препарату (перспективна валідація).

Відповідно до настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 кваліфікацію процесу (PQ), яка виконується для конкретного процесу виробництва обраного продукту, називають також валідація продукту (PV).

У правильності функціонування систем / технологічних процесів / роботи обладнання / результатів тестування можна переконатися шляхом проведення перспективних, паралельних або ретроспективних досліджень.

#### *1. Перспективна валідація (prospective validation).*

Валідація, що проводиться до початку серійного виробництва продукції, призначеної для продажу. Для перспективної валідації обов'язково проведення



всіх стадій кваліфікації (DQ, IQ, OQ, PQ) і валідації процесів і аналітичних методів.

Перспективна валідація має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

- короткий опис процесу;
- коротке зведення критичних етапів процесу, що підлягають дослідженню;
- перелік обладнання/технічних засобів, що використовуються (включаючи вимірювальне/контролююче/реєструюче обладнання), а також статус їх калібрування;
- специфікації на готову продукцію при випуску;
- перелік аналітичних методів, якщо необхідно;
- пропоновані точки контролю та критерії прийнятності;
- за необхідності додаткові випробування, які слід провести;
- план відбору проб;
- методи реєстрації та оцінки результатів;
- функції та обов'язки;
- пропонований часовий графік.

#### 2. Супутня валідація (*concurrent validation*).

Валідація, що проводиться в ході серійного виробництва продукції, призначеної для продажу. Для супутньої валідації обов'язково проведення всіх стадій кваліфікації (DQ, IQ, OQ, PQ) і валідації процесів і аналітичних методів.

#### 3. Ретроспективна валідація (*retrospective validation*).

Валідація процесу у випадку препарату, який уже розміщений на ринку, на підставі зібраних даних про виробництво, випробування і контроль серій. Ретроспективна валідація являє собою загальний метод для процесів, які вже використовуються у виробництві, але на початку використання не були валідовані.

#### 4. Ревалідація; повторна валідація (*re-validation*).

Повторення валідації процесу для забезпечення гарантії того, що зміни процесу/обладнання, внесені відповідно до процедур контролю змін, не вплинули несприятливо на характеристики процесу та якість препарату. Ревалідацію потрібна у всіх випадках при зміні упаковки, технології виробництва, обладнання або якщо процес міг би вплинути на ефективність або характеристики продукту. Для цієї мети рекомендується використовувати такі тести та аналітичні методи, які надають результати, придатні для прогнозу варіабельності вимірюваних характеристик.

Метод "найгіршого випадку" являє собою перевірку лімітів операцій за рахунок виконання або моделювання процесу в граничних умовах за

регульованими і запропонованими параметрами. З іншого боку часто буває неприйнятним контролювати вплив всіх регульованих і запропонованих параметрів, тому сьогодні потрібно проведення "найгіршого випадку" з критичними параметрами (наприклад, температура, час сушіння і т.п.).

*Валідація аналітичних методик.* Кожна аналітична та мікробіологічна методика, яка використовується для контролю якості сировини, напівпродукту або готового продукту повинна пройти валідацію.

*Валідація асептичних умов.* При виробництві стерильних лікарських засобів з використанням асептичних технологій до початку самого технологічного процесу необхідно підтвердити, що на всьому протязі процесу виготовлення препарату (тобто тривалість процесу), в продукт не потрапляє жоден мікроорганізм. Валідація асептичних умов проводиться за сценарієм імітації за допомогою поживних середовищ.

### **КОНТРОЛЬНІ ЗАВДАННЯ**

1. Визначити стадії валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі. Навести їх характеристику.
2. Визначити методологію управління ризиками у фармацевтичному виробництві.
3. Обґрунтувати валідацію аналітичних методик на фармацевтичному виробництві. Типи аналітичних методик, що потребують обов'язкової валідації.
4. Визначити та проаналізувати Валідацію процесу (Process validation, PV) фармацевтичного виробництва. Завдання та зміст процедури.
5. Визначити та проаналізувати Кваліфікації проекту (Design qualification, DQ) фармацевтичного виробництва. Завдання та зміст процедури.
6. Визначити етапи розвитку валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі, перспективи впровадження в Україні.
7. Визначити та проаналізувати установчу (інсталяційну) кваліфікацію (Installation qualification, IQ) фармацевтичного виробництва. Завдання та зміст процедури.
8. Визначити та проаналізувати функціональну кваліфікацію (Operation qualification, OQ) фармацевтичного виробництва. Завдання та зміст процедури.
9. Навести історію розвитку валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі. Сформулювати поняття валідація.
10. Сформулювати та охарактеризувати терміни "валідація" і "кваліфікація".
11. Визначити роль та призначення аналізу ризиків (Riskanalysis, RA) фармацевтичного виробництва. Загальні вимоги та зміст процедури.
12. Визначити та проаналізувати експлуатаційну кваліфікацію (Performance qualification, PQ) фармацевтичного виробництва. Завдання та зміст процедури..

- 13.Визначити та охарактеризувати технологічні процеси, що підлягають валідації на фармацевтичному виробництві.
- 14.Визначити та проаналізувати параметри валідації аналітичних методик на фармацевтичному виробництві, критерії оцінки.
- 15.Визначити та охарактеризувати основні стадії валідаційної діяльності у фармацевтичні галузі.
- 16.Визначити та проаналізувати кваліфікації проекту (Design qualification, DQ) фармацевтичного виробництва. Завдання та зміст процедури.
- 17.Валідація аналітичних методик на фармацевтичному виробництві. Сформулювати основні терміни та положення.
- 18.Визначити та проаналізувати кваліфікації монтажу (Installation Qualification, IQ) фармацевтичного виробництва. Завдання та зміст процедури.
- 19.Визначити параметри валідації аналітичних методик на фармацевтичному виробництві, сформулювати критерії оцінки.
- 20.Визначити аналіз і оцінку ризиків при проведенні валідації на фармацевтичному виробництві.
- 21.Визначити та проаналізувати типові етапи валідації мікробіологічних методів аналізу на фармацевтичному виробництві.
- 22.Навести структуру і зміст стандарту СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 "Лікарські засоби Належна виробнича практика". Додаток 15 "Кваліфікація і валідація".
- 23.Визначити та проаналізувати типові етапи валідації комп'ютерних систем (Computer Systems and Software Validation, CSV) фармацевтичного виробництва. Завдання та зміст процедури.
- 24.Визначити основні етапи валідації аналітичних методик на фармацевтичному виробництві. Навести типи аналітичних методик, що потребують обов'язкової валідації.
- 25.Визначити та проаналізувати експлуатаційну кваліфікацію (Performance qualification, PQ) фармацевтичного виробництва. Завдання та зміст процедури.

## **2. Пактичне заняття № 5-6. Тема: Організація валідаційної діяльності**

Існують кілька можливих методів організації валідаційної діяльності, один з них - організація групи з валідації. З цією метою керівництво призначає особу, відповідальну за валідацію, яка потім формує групу (бригаду, комісію). Група очолюється її керівником і до неї входять представники всіх відділів: розробки, виробництва, технічного, забезпечення якості та контролю. Склад групи повинен час від часу змінюватися, щоб дати можливість іншим працівникам генерувати нові ідеї та набути досвіду. Потім група з валідації складає програму, яка визначає область їх роботи, її пріоритети, графік, необхідні ресурси і т.і. Програма направляється на розгляд і схвалення у відділи

та служби, яких вона стосується. За остаточну перевірку і затвердження несе відповідальність посадова особа, що керує валідацією.

Типові етапи програми валідації:

1. Концепція валідації;
2. Обґрунтування валідації;
3. Підбір валідаційної групи;
4. Визначення предмета валідації:
  - 4.1. Вимоги до продукції;
  - 4.2. Визначення процесу;
  - 4.3. Визначення ключових факторів, від яких залежить якість;
  - 4.4. Прогноз за видатками;
  - 4.5. Документальне відображення важливих фаз.
5. Проведення роботи;
6. Оцінка результатів;
7. Звіт про валідації.

### **Концепція валідації**

Концепція валідації має значення в першу чергу для планування та оцінки валідації. Добре сформульована концепція запобігає у подальшому неефективній дискусії про потреби валідації та, якщо концепція спирається на стратегію всього підприємства, то вона стає регламентованою роботою, а не міфічною ознакою сучасного виробництва.

Концепцію валідації має підготувати та впроваджувати так звана "керівна група" - невелика група високо досвідчених фахівців, яка буде в стані:

- підготувати план валідації фірми;
- дати оцінку кожному нагоді за його значимості;
- затверджувати валідаційні протоколи і звіти.

Головну концепцію фірми повинно формально затвердити керівництво фірми, щоб проведення валідації не стало тільки предметом ентузіазму вузького кола фахівців. Валідація має стати "технологічним параметром" виробництва і контролю, що являє собою настільки серйозне питання, яке без підтримки керівництва є нездійсненним.

Оскільки в різних правилах і директивах існує різна термінологія, важливо, щоб у рамках фірми була прийнята загальна логіка і послідовність дій (найкраще у формі СОПів – стандартних операційних процедур, керівництва з якості і т.д.), яка повинна містити:

- термінологію фірми та використані стандарти;
- мету операцій валідації;
- відповідальність за валідацію в межах фірми;
- порядок присвоєння пріоритетів;
- вид і порядок проведення валідації (перспективна, паралельна, ретроспективна);
- порядок оцінки результатів.

Для забезпечення можливості координувати валідаційні роботи і раціонально управляти задіяними ресурсами необхідно створити на

підприємстві валідаційний комітет (або валідаційну комісію) - єдиний координуючий орган, який формуватиме політику з валідації, визначатиме цілі та пріоритетні задачі, здійснюватиме контроль виконання валідаційної програми. До складу комітету слід обов'язково включити вищий керівний персонал підприємства з виробництва, контролю та управління якістю.

### **Обґрунтування валідації**

Для розумного обґрунтування валідації рекомендується провести аналіз ризиків (фактичних і передбачуваних) так, щоб:

- валідація була спрямована дійсно на ключові проблеми;
- були встановлені відповідні пріоритети;
- валідація була дійсно ефективною (витрати).
- не допускався найменший ризик для пацієнта.

Недотримання відповідності з правилами може, однак, представляти серйозний ризик для фірми. Тому аналіз ризиків повинен бути спрямований на "області вразливості" по всьому процесу і визначати фактори ризику (обладнання, середовище, персонал, контроль процесу (або його відсутність) та процедури, які повинні дотримуватися.

### **Створення валідаційної групи**

Для організації валідаційної діяльності керівництво призначає особу, відповідальну за валідацію, яка потім формує групу (бригаду, комісію). Керувати валідаційною групою має досвідчена особа, яка зуміє координувати роботи і здійснювати максимально ефективно керівництво валідацією.

Членів валідаційної групи слід вибирати з людей, які будуть дійсно виконувати роботи, відповідають за процес або обладнання, будуть в остаточному підсумку обслуговувати обладнання або виконувати його технічне обслуговування та ремонт.

Специфічні обов'язки і відповідальність окремих підрозділів організаційної структури для валідації:

*Технічний ділянка* - монтаж, кваліфікація та сертифікація робочого і виробничого і устаткування і систем підтримки.

*Відділ досліджень* - проект, оптимізація і кваліфікація виробничого процесу (ліміти, специфікації).

*Виробничий відділ* - експлуатація та технічне обслуговування виробничого обладнання та допоміжних систем в рамках встановлених меж і у відповідності зі специфікаціями.

*Відділ забезпечення якості* - затвердження валідаційних протоколів і проведення моніторингу процесу, пробовідбір, аналізи або проведення аудиту виробничого процесу.

Перед кожною валідацією валідаційна група повинна підготувати для "керівної групи" обґрунтування валідації (найкраще і з урахуванням передбачуваних витрат), всі валідаційні протоколи і часовий план-графік валідації.

Після затвердження валідаційна група виконує:

- Власне валідацію і обробляє результати (складає звіт про валідації);
- Розробляє необхідну документацію (СОП, робочі інструкції);
- Розподіл плану для ремонтників;
- Організує навчання.

Один з можливих практичних підходів, що дозволяють прописати розподіл обов'язків у валідаційних групах, - складання матриці відповідальності персоналу (табл. 2, 3).

Таблиця 2 – Приклад матриці відповідальності щодо документального оформлення валідаційних випробувань

№	Валідаційна документація (вид/група випробувань)	Відповідальний за документ	Розробники	Особи, що перевіряють документ	Особи, що погоджують документ	Особа, яка затверджує документ
	Основний план валідації (валідаційний майстер-план)					
	Протоколи кваліфікації інсталяції (IQ) "чистих" приміщень					
	Звіт IQ "чистих" приміщень					
	Протоколи кваліфікації інсталяції технологічного обладнання					

Таблиця 3 – Приклад матриці відповідальності щодо організації, проведення та оформлення валідаційних випробувань

№	Валідаційна документація (вид/група випробувань)	Керівник валідаційних випробувань	Відповідальні виконавці	Відповідальний за протоколювання ходу і результатів валідації	Персонал, який притягається до оцінки результатів

### Предмет валідації

Найбільш часто з успіхом в якості об'єктів валідації виділяють:

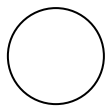
1. *Вимоги до продукції.* Критичним атрибутам якості продукції, пов'язаним з лікарською формою, порядком застосування, станом здоров'я пацієнта, і т.п. слід дати в ході валідації об'єктивну оцінку. Перераховані атрибути якості в

більшості випадків пов'язані безпосередньо зі специфікацією на готову продукцію або/й напівпродуктів.

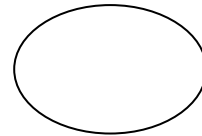
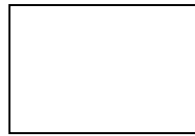
2. *Визначення процесу.* Найкраще виконати у формі графіка, який покаже взаємні зв'язки між окремими кроками процесу, елементами обладнання та енергоносіями (технологічна блок-схема).

3. *Визначення ключових факторів, від яких залежить якість.* Для визначення критичних кроків процесу необхідно виконати детальний аналіз процесу.

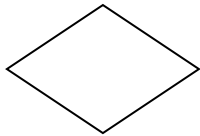
Ідеальною представляється форма блок-схеми з присвоєнням типових операцій (див. рис.4):



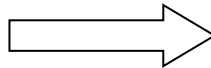
Початковий і кінцевий етапи



Етапи, види діяльності всередині процесу



Ситуації, що вимагають прийняття рішення



Напрямок від однієї діяльності до іншої

Оскільки типові операції мають розглядатися з точки зору їх впливу на готову продукцію, вводять їх категоризацію:

- Процеси теплопередачі - охолодження, випаровування, підігрів, опромінення, виморожування, стерилізація.
- Зміна структури - хімічні і ферментні реакції.
- Зміна стану - кристалізація, диспергування, розчинення, згущення, виморожування, нейтралізація.
- Зміна розміру - агломерація, змішування, нанесення плівкового покриття, пресування, подрібнення, кристалізація, згущення, емульгування, продавлювання, поділ на платівки, флокуляція, дроблення, гомогенізація, розмелювання, змішування, утворення пелет, пресування, нанесення порошку, осадження, просіювання.
- Процеси передачі вологості - дегідратація, висушування, випаровування, псевдозрідження, зволоження, виморожування, промивка, змочування
- Процеси сепарації - центрифугування, відстоювання, деаерація, дегазація, деодорізація, діаліз, витяжка, екстракція, фільтрування, іонообмін, пресування, просіювання, сортування, промивання.
- Процеси переносу (трансфер) - розподіл, наповнення, перегляд, відкачування, пробовідбір, зберігання, транспортування, зважування.

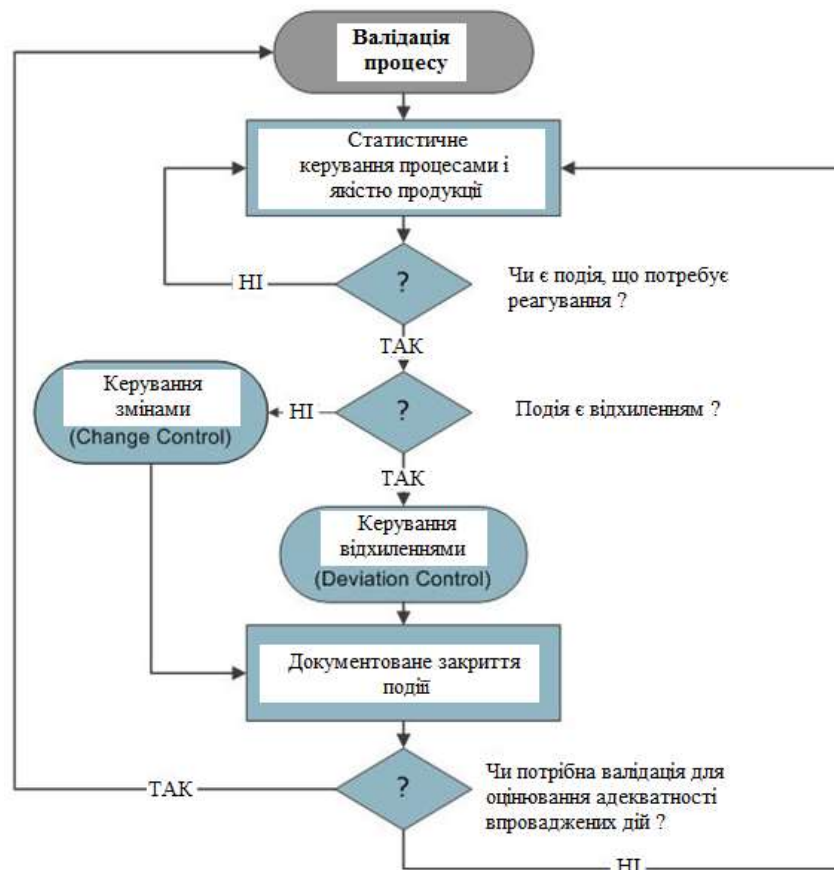


Рисунок 4 – Нагляд над валідованим об'єктом / процесом

У процесі, що проходить валідацію, слід критично оцінити кожну операцію з точки зору можливого впливу на якість напівпродукту і готової продукції. Подібна оцінка виконується на підставі різних типів експертного аналізу (діаграма Ісікави, систематична діаграма, Quality Function Deployment - QFD, Failure Mode and Effect Analysis - FMEA, і т. п.) або шляхом оцінки доступних параметрів.

Для всіх перелічених чинників слід навести:

- дослідження, які потрібно виконати;
- методологію;
- критерії прийнятності.

4. *Оцінка витрат.* Рекомендується дати реалістичну оцінку можливих витрат на валідацію.

5. *Документація з усіх важливих фаз.* Рекомендується скласти план валідації (валідаційну протокол), який повинен містити:

- Особи та їх обов'язки;
- Порядок проведення;
- Опис обладнання або процесу
- Міркування про контроль процесу;
- Визначення системи;
- Огляд протоколів і критеріїв прийнятності;
- Форми документації, СОП;



- Часовий план, оцінка витрат.

Для запису результатів валідації рекомендується заздалегідь підготувати формуляри протоколів, які повинні містити:

- Визначення систем, обладнання, процесів;
- Чітку методологію;
- Використані вимірювальні прилади;
- Мінімальні критерії прийнятності.

### **Проведення валідаційних робіт**

Для ретроспективної валідації ці операції в принципі ідентичні звичайним виробничим операціям, які ретельно провалідіровані. Якщо процес не занадто змінювався в ході виконання і використання, то для проведення ретроспективної валідації необхідно зібрати параметри процесу і результати, щонайменше, по 20 серіям.

У разі перспективної валідації необхідно ретельно проаналізувати порядок її проведення. Існує велика різниця в діапазоні і порядку проведення власне валідації, якщо є необхідність спочатку виконати оптимізацію процесу або ж тільки перевірити стан виробництва. При оптимізації необхідно перевірити кілька факторів, у яких передбачається вплив на продукцію, з метою визначення лімітів процесу.

Власне роботи з валідації повинні виконуватися відповідно до плану-графіка. Підконтрольні параметри слід одержувати відповідно до протоколів з використанням повірених, досить точних приладів.

Якщо валідація правильно запланована, то її виконання - така ж робота, як звичайне виробництво або контроль. Тим не менш, в рамках валідації буває необхідне проводити і часткову оптимізацію, що значно продовжує весь процес.

### **Оцінка результатів валідаційної роботи**

Для оцінки даних від валідації і результатів в значній мірі використовуються методи SPC (Statistical Process Control), ANOVA (Analysis of Variance) та інші статистичні методи, які дозволяють кваліфікувати процес. Якщо були прийняті критерії прийнятності, то проводиться їх порівняння з отриманими результатами і робляться висновки. На жаль, на практиці цей процес ніколи не виглядає так просто. Всі члени валідаційної групи повинні виконувати оцінку всіх отриманих результатів (хороших і поганих!) і переконатися, що:

- Були отримані результати досліджень;
- Були витримані мінімальні критерії прийнятності.

Якщо заздалегідь встановлені цілі не були досягнуті, необхідно переглянути або модифікувати систему або процес, або, якщо можливо, критерії прийнятності.

Ні в якому разі не рекомендується засекречувати або спотворювати результати. Такий підхід тільки знижує достовірність системи якості.

## **Звіт про валідацію**

Всі результати слід обробити і представити у формі заключного звіту. Його форма і обсяг повинні бути пропорційні зусиллям, витраченим на проведення валідації. Звіт про валідації повинен, щонайменше, містити наступні розділи:

*Розділ 1.* Мета (валідації) і попередні умови.

*Розділ 2.* Представлення всього процесу і його етапів (стадій), схема послідовності процесу, критичні стадії / ризики.

*Розділ 3.* Протокол валідації, затвердження.

*Розділ 4.* Кваліфікація установки, креслення.

*Розділ 5.* Кваліфікаційний протокол / звіт.

5.1. Етап 1

5.1.1. Ціль

5.1.2. Способи / методики, перелік методів виробництва, стандартних робочих методик і письмових методик, залежно від того, що необхідно.

5.1.3. Методики відбору проб і проведення випробувань, критерії прийнятності (детальний опис або посилання на встановлені методики, описані в фармакопеях).

5.1.4. Звіт.

5.1.4.1. Калібрування обладнання для проведення випробувань в процесі виробництва.

5.1.4.2. Необроблені дані випробувань.

5.1.4.3. Результати (зведення).

5.1.5. Затверджена або повторно кваліфікована процедура.

5.2. Етап 2 (аналогічно етапу 1).

5.N. Етап N.

*Розділ 6.* Характеристики продукції, дані випробувань серій, що пройшли валідацію.

*Розділ 7.* Оцінка, включаючи порівняння з критеріями прийнятності, і рекомендації (включаючи частоту проведення ревалідації / рекваліфікації).

*Розділ 8.* Сертифікація (затвердження)

*Розділ 9.* Якщо можливо, скорочена версія звіту про валідації для зовнішнього використання, наприклад, для подання в адміністративні уповноважені органи.

Протокол валідації і звіт можуть також включати копії звіту про стабільність препарату або їх зведення, копії документації з валідації очищення та аналітичних методів.

Не існує єдиного шляху для забезпечення доказу або впевненості в валідації процесу. Якщо виробник упевнений, що його продукція і технологічні процеси перебувають під статистичним контролем і відповідають правилам GMP, то забезпечення документованого обліку для валідації процесу має бути відносно простим за рахунок використання перспективних, поточних і ретроспективних даних з дослідно-промислового виробництва або поточного виробництва. Вибір процедур і методів, які варто використовувати для

забезпечення валідації, залишається за виробником, який несе повну відповідальність за продукцію.

### **КОНТРОЛЬНІ ЗАВДАННЯ**

1. Визначити стадії валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі. Навести їх характеристики.
2. Визначити та охарактеризувати план валідації фармацевтичного виробництва.
3. Визначити та проаналізувати етапи організації валідаційного процесу у фармацевтичному виробництві. Типова послідовність операцій для проведення успішної валідації.
4. Визначення концепції валідації фармацевтичного виробництва. Створення валідаційної групи. Вимоги до персоналу, що здійснюють валідацію.
5. Сформулювати та проаналізувати предмет і об'єкти валідації у фармацевтичній галузі.
6. Визначити етапи розвитку валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі, перспективи впровадження в Україні.
7. Сформулювати та охарактеризувати звіт про валідацію фармацевтичного виробництва.
8. Визначити рекомендації по організації процесу валідації аналітичних методик.
9. Сформулювати та охарактеризувати оцінку результатів валідаційної роботи на фармацевтичному виробництві.
10. Визначити послідовність операцій, яка рекомендується для проведення успішної валідації на фармацевтичному виробництві.
11. Визначити та охарактеризувати технологічні процеси, що підлягають валідації на фармацевтичному виробництві.
12. Навести належні фармацевтичні практики. Сформулювати етапи "життєвого циклу" лікарського засобу. Дати відповідні пояснення.
13. Визначити та проаналізувати сучасну концепцію валідації у фармацевтичному виробництві.
14. Навести структуру і зміст стандарту СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 "Лікарські засоби Належна виробнича практика". Додаток 15 "Кваліфікація і валідація".
15. Визначити та проаналізувати типові етапи програми валідації фармацевтичного виробництва. Їх характеристика.

### **3. Пактичне заняття № 5-6. Тема: Валідаційний майстер-план**

Валідаційний майстер-план (Validation Master Plan – VMP, ВМП) - головний документ усієї валідаційної програми, який містить відомості про обсяг робіт з валідації (фінанси, час, персонал, устаткування), розподіляє відповідальність та повноваження, зазначає, які об'єкти підлягають валідації; визначає характер та масштаби випробувань кожного об'єкта, в загальних

рисах описує методики випробувань та протоколи, яких необхідно дотримуватися при виконанні валідації, описує функціональні обов'язки учасників валідації, 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 валідації, опис дій, кількість виробничих циклів, дані вимірювань. У валідаційних звітах з окремих операцій роблять посилання на протоколи валідації 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 валідації, а також висновки та пропозиції щодо удосконалення. Результати, як правило, надають у вигляді візуалізованих звітів. Після завершення валідації або кваліфікації із задовільними результатами слід оформити офіційний письмовий дозвіл для переходу до наступної стадії кваліфікації або валідації.

Підприємство повинно так скласти ВМП, щоб описати всі свої операції з валідації, які будуть проведені протягом певного періоду (звичайно одного року). Якщо ж мова йде про опис валідації, пов'язаних з новою виробничою одиницею (або діючої одиницею після реконструкції), краще розробити самостійний ВМП.

Узагальнена схема життєвого циклу валідаційної діяльності підприємства зображена на рис. 5.

### **Призначення Валідаційний майстер план (ВМП, VMP)**

Вимоги до розробки документа типу VMP вперше з'явилися в рекомендації PI 006 "Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation" організація PICS (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme).

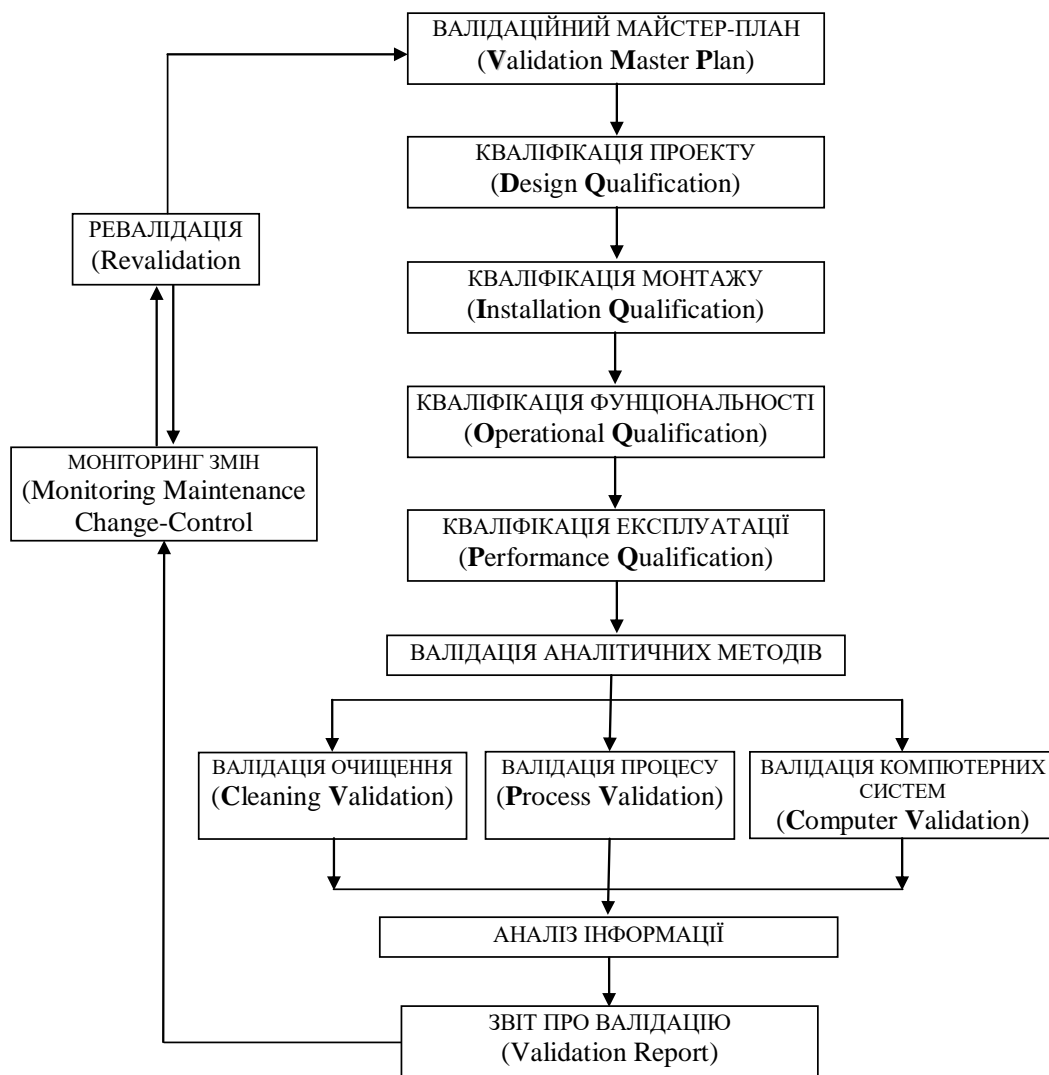


Рисунок 5 – Життєвий цикл валідації

Система валідаційної документації на підприємстві складається з:

- валідаційний Майстер План (VMP);
- валідаційні протоколи за окремими операціями (VP, validation protocols);
- валідаційні звіти за окремими операціями (VR, validation reports);
- зведений валідаційний звіт (SVR, summary validation report).

VMP розробляється для загальних валідаційних операцій і тому повинен у всіх випадках зв'язуватися з виробничими та невиробничими процесами. Оскільки поняття процес не завжди розуміється однозначно, для цілей валідації необхідно пояснити, що воно завжди стосується не менше трьох областей, оцінка яких повинна бути виконана у взаємозв'язку (тобто в рамках процесу). Маються на увазі наступні області:

- матеріали (всі матеріали, які в ході процесу витрачаються або необхідні для його проведення або з'являються як результат),

- обладнання (все обладнання, допоміжні системи та системи забезпечення, необхідні для проведення процесу),
- процедури (всі процедури і операції, що проводяться в рамках процесу).

В інструкції РІС (РН 1/96) наводиться рекомендований вміст VMP, яке включає наступну інформацію:

1. Вступ:

- Концепція валідації фірми;
- Концепція якості виробництва;
- Обсяг і призначення валідації;
- Пріоритети;
- Стандарти та процедури валідації;

2. Організація операцій з валідації:

- Відповідальність за окремі операції з валідації;
- VMP;
- Валідаційні протоколи;
- Проведення валідації;
- Підготовка звітів та документації;
- Затвердження протоколів і звітів;
- Контроль і оцінка;
- Тренінг персоналу.

3. Опис процесу виробництва:

- Специфікація продукції;
- Схеми виробництв і цехів;
- Опис процесу ( процедур).

4. Специфічні міркування про процеси:

- Критичні параметри продукції;
- Критичні параметри обладнання і систем;
- Критичні точки процесу.

5. Обсяг валідації (перелік):

- Продукція (PQ) ;
- Обладнання та системи (IQ , OQ , PQ) ;
- Процедури (OQ, PQ).

6. Ключові критерії прийнятності.

7. Форма валідаційної документації:

- Валідаційні протоколи (OQ, PQ);
- Звіти про валідації (IQ, OQ, PQ);
- Зведений звіт про валідацію.

8. Пов'язана документація:

- Специфікація;
- Виробничі правила і робочі інструкції;
- СОП;
- Решта документація, що пов'язана.

9. План - графік валідації:

- Процедури;

- Оснащення;
- Персонал (тренінг);
- Час;
- Ціна.

10. Контроль за змінами:

- Матеріалів;
- Обладнання;
- Процедур.

## **КОНТРОЛЬНІ ЗАВДАННЯ**

1. Визначити роль та призначення валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Завдання та зміст процедури.
2. Визначити стадії валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі. Навести їх характеристики.
3. Визначити та охарактеризувати систему валідаційної документації на фармацевтичному виробництві.
4. Визначити та проаналізувати етапи організації валідаційного процесу у фармацевтичному виробництві. Типова послідовність операцій для проведення успішної валідації.
5. Розібрати структуру та зміст валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва.
6. Охарактеризувати зміст структурного фрагменту "Вступ" валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Навести відповідні приклади.
7. Охарактеризувати зміст структурного фрагменту "Організація операцій з валідації" валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Навести відповідні приклади.
8. Охарактеризувати зміст структурного фрагменту "Опис процесу виробництва" валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Навести відповідні приклади.
9. Охарактеризувати зміст структурного фрагменту "Специфічні міркування про процеси" валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Навести відповідні приклади.
10. Охарактеризувати зміст структурного фрагменту "Обсяг валідації (перелік)" валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Навести відповідні приклади.
11. Охарактеризувати зміст структурного фрагменту "Ключові критерії прийнятності" валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Навести відповідні приклади.
12. Охарактеризувати зміст структурного фрагменту "Форма валідаційної документації" валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Навести відповідні приклади.

13. Охарактеризувати зміст структурного фрагменту "Пов'язана документація" валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Навести відповідні приклади.

14. Охарактеризувати зміст структурного фрагменту "План - графік валідації" валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Навести відповідні приклади.

15. Охарактеризувати зміст структурного фрагменту "Контроль за змінами" валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan (VMP)) фармацевтичного виробництва. Навести відповідні приклади.

#### **4. Пактичне заняття № 7-8. Тема: Валідація чистих приміщень для фармацевтичного виробництва**

Валідація чистих приміщень – перевірка і документальне підтвердження того, що фактичні значення параметрів повітря чистих приміщень відповідають значенням, встановленим нормативними документами для даного класу приміщень.

При виробництві лікарських засобів особливе значення має поняття "стерильність", що означає "відсутність живих мікроорганізмів". Для забезпечення стерильності на фармвиробництві технологічні операції при виробництві лікарських препаратів, які проходять фінішну стерилізацію, так і вироблених в асептичних умовах, повинні робитися в чистих приміщеннях або чистих зонах.

Чисті приміщення експлуатуються безперервно, тому важливе здійснення оцінки чистих приміщень за критичними параметрами, а також проведення регулярної ревалідації. Абсолютний контроль функціонування чистих приміщень при використанні може надати повний об'єм даних, що свідчить про їх надійність. Фахівці відділів валідації чистих приміщень проводять експертизи проектів чистих приміщень і виробництв з чистими приміщеннями, використовуючи при цьому ряд точних вимірювальних приладів. Вони виконують валідацію чистих приміщень і устаткування (ламінарні шафи, HEPA- фільтри) по усьому комплексу параметрів в побудованому, оснащеному і експлуатаційному станах (IQ - OQ - PQ).

Вимоги до чистих приміщень для асептичного фармвиробництва і виробництва лікарських засобів, які можуть бути піддані фінішній стерилізації, відрізняються. Технологічний процес розлива / наповнення (критичний процес) при виробництві лікарських засобів, що не піддаються фінішній стерилізації в упаковці, вимагає чистої зони класу А, оточеною чистою зоною класу В, щоб звести до мінімум ризик контамінації готової продукції частками і мікроорганізмами.

Для фармацевтичної продукції, яка проходить фінішну стерилізацію, встановлені менш жорсткі вимоги, зокрема, наповнення продуктами, що підлягають фінішній стерилізації, може проводитися у виробничому середовищі класу С, проте, при підвищеному ризику контамінації (якщо операції наповнення проходять повільно або упаковки мають широке горло, або



їх необхідно тримати відкритими більше декількох секунд до герметизації), наповнення так само повинне проводитися в чистій зоні класу А (але з довкіллям, принаймні, класу С). Вимоги до оснащеного і експлуатованого стану мають бути встановлені для кожного чистого приміщення або комплексу чистих приміщень.

До виробництва стерильних ЛЗ ставлять такі загальні вимоги:

1. Стерильну продукцію необхідно виробляти в чистих зонах, доступ у які персоналу і/або надходження обладнання, сировини і матеріалів має здійснюватись через повітряні шлюзи. Чисті зони слід обслуговувати таким чином, щоб вони відповідали стандарту чистоти; в них необхідно постачати повітря, що пройшло крізь фільтри відповідної ефективності.

2. Операції з підготовки компонентів первинного пакування, виготовлення продукції та дозування мають здійснюватися в окремих зонах чистої зони. Виробничі операції діляться на дві категорії: продукція остаточно стерилізується в первинному пакуванні; операції виконуються в асептичних умовах на декількох або всіх стадіях.

3. Чисті зони для виробництва стерильної продукції класифікуються відповідно до їх характеристик згідно з вимогами GMP та потреб відповідного рівня чистоти приміщень, що їх оточують з метою зниження до мінімуму ризику можливої контамінації стерильної продукції, що виготовляється, мікроорганізмами чи частинками вихідних чи інших матеріалів. Ці зони мають бути спроектовані так, щоб забезпечувати чітко визначений рівень чистоти повітря в оснащеному стані. Оснащений стан чистого приміщення — це умова, за якої система повністю підготовлена, виробниче обладнання встановлене і придатне до роботи, але персонал відсутній. Функціонуючий стан чистого приміщення — це умова, за якої система й обладнання функціонують у встановленому режимі з визначеною кількістю працюючого персоналу. Для виробництва стерильних ЛП, як правило, виділяють чотири класи.

Клас А — локальна зона для операцій, при яких контамінація може становити високий ризик для якості продукції (зона дозування, закупорювання ємностей, відкривання ампул і флаконів, змішування в асептичних умовах). Такі умови забезпечуються ламінарним потоком повітря на робочому місці (рівномірна швидкість повітря  $0,45 \text{ м/с} \pm 20\%$ ). Клас В – навколишнє середовище для зони класу А у разі виготовлення і дозування в асептичних умовах. Клас С і D — чисті зони для здійснення менш критичної стадії виробництва стерильної продукції (табл. 4).

Таблиця 4 – Класифікація чистих зон за максимально допустимою кількістю часток у повітрі

Клас чистоти	Максимально допустима кількість часток в $1 \text{ м}^3$ повітря, мкм			
	Оснащений стан		Функціональний стан	
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм

Клас чистоти	Максимально допустима кількість часток в 1 м <sup>3</sup> повітря, мкм			
	Оснащений стан		Функціональний стан	
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3500	0	3500	0
B*	3500	0	350 000	2000
C*	350 000	2000	3 500 000	20000
D*	3 500 000	20000	не нормується**	

Примітки: \*для досягнення зон класів чистоти B, C і D необхідна кратність обміну повітря, що враховує розмір кімнати, обладнання T і персонал, які в ній знаходяться. Для зон з класом чистоти A, B і C система постачання повітря повинна мати відповідні J фільтри типу HEPA;

\*\*вимоги і межі для зони залежать від характеру виконуваних операцій (табл. 5).

Таблиця 5 – Операції, які необхідно виконувати в зонах із різними класами чистоти

Клас чистоти	Технологічні операції
	<i>Технологічні операції для продукції, що стерилізується в первинному пакуванні</i>
A	Операції з продуктом (фасування продукції), коли необхідно виключити ризик для якості продукції внаслідок контамінації.
B	Зони, що оточують зону " A "
C	Приготування розчинів, коли необхідно виключити ризик для якості продукції внаслідок контамінації. Фасування продукції. Наповнення продуктом.
D	Приготування розчинів і підготовка компонентів первинного пакування для подальшого фасування, наповнення. Автоматичні пакувальні лінії за технологією "видування-наповнення-герметизація".
	<i>Технологічні операції для приготування продукції в асептичних умовах</i>
A	Приготування і фасування в асептичних умовах Приготування розчинів, що не проходять подальшу стерилізуючу фільтрацію. Операції по переробці і наповненню приготованих в асептичних умовах продуктів. Транспортування частково закритих первинних упаковок, наприклад, при ліофільній сушці до завершення закупорювання. Приготування і наповнення стерильних мазей, кремів, суспензій і емульсій, коли продукт знаходиться у відкритому виді і не підлягає подальшій фільтрації
B	Зони, що оточують зону " A "
C	Приготування розчинів, які підлягають фільтрації. Автоматичні пакувальні лінії за технологією "видування-наповнення-герметизація".
D	Робота з компонентами первинного пакування після миття. Операції з матеріалами після миття. Зони навколо ізолятора.

Допустима кількість часток для оснащеного стану має досягатися за 15–20 хв після завершення операцій та прибирання (при відсутності персоналу).

Допустима кількість часток для класу А у функціональному стані (див. табл. 4) повинна завжди підтримуватися в зоні, що безпосередньо оточує продукцію, якщо продукція чи відкрита ємність зазнають впливу навколишнього середовища.

Додатково здійснюють також мікробіологічний контроль (табл. 6) в стані, коли не проводять технологічних операцій (після валідації системи, очищення і санітарної обробки).

Таблиця 6 – Рекомендовані межі при мікробіологічному контролі частин зон у функціонуючому стані

Рекомендовані межі мікробіологічної контамінації				
Клас	Проба повітря, КУО/м <sup>3</sup> *	Седимінація на пластину (д=55 мм), КУО/4 год**	Контактні пластини (д=55 мм), КУО/пластина	Відбиток 5 пальців у рукавичці, КУО/рукавичка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Примітки. \*наведені середні значення; \*\*окремі пластини для седиментації можуть експонуватися менше 4 год.

За результатами контролю часток і мікроорганізмів можуть бути встановлені відповідні межі: попереджувальна межа та межа, що потребує вжиття заходів. У робочих методиках мають бути описані коригувальні дії, якщо ці межі перевищені.

Виробництво нестерильних ЛП рекомендується здійснювати у приміщеннях класів частоти С і Д (табл. 7) або у приміщеннях, в яких не проводиться контроль на вміст часток і мікроорганізмів, за умови відсутності контакту відкритої продукції з навколишнім середовищем. Нормативи максимального рівня вмісту часток та мікроорганізмів у повітрі повинні витримуватися в усьому виробничому приміщенні, коли воно знаходиться в оснащеному стані, а максимально допустима кількість життєздатних мікроорганізмів — відповідати нормативним вимогам у повітрі робочої зони, коли приміщення знаходиться у функціонуючому стані. Якщо технологічний процес і вид лікарської форми, що виробляється, не дозволяють забезпечити клас чистоти за максимально допустимою кількістю часток (див. табл. 3), у виробництві таких ЛП допускається встановлювати клас частоти лише за кількістю життєздатних мікроорганізмів в 1 м<sup>3</sup> повітря.

Таблиця 7 – Класифікація приміщень виробництва нестерильних ЛЗ за максимально допустимою кількістю часток та мікроорганізмів у повітрі

Клас чистоти	Максимально допустима кількість часток в 1м <sup>3</sup>		Максимально допустима кількість життєздатних мікроорганізмів
	0,5–5 мкм	>5 мкм	
C	350 000	2 000	100
D	3 500 000	20 000	200*

Примітка. \*у приміщеннях D класу чистоти максимально допустима кількість життєздатних мікроорганізмів у повітрі може становити 500 КУО/м<sup>3</sup>, якщо в процесі валідації доведено, що при цьому не відбувається погіршення якості ЛП за показником "мікробіологічна чистота".

### Валідація чистих приміщень

Основним параметром чистого приміщення, що вимагає перевірки при проведенні атестації на фармацевтичному виробництві, є клас чистоти приміщення по ISO (тип чистої зони). Для чистих зон класу А (ISO 4.8 по частках з розмірами > 5,0 мкм і ISO 5 по частках з розмірами >0,5 мкм) допустимі концентрації часток складають 20 і 3520 шт/м<sup>3</sup> відповідно. Для виміру низьких концентрацій часток з розмірами >5 мкм відбирається не менше 1м<sup>3</sup> повітря. Залежно від особливостей конкретного фармацевтичного виробництва і технологічного процесу, проводиться також перевірка параметрів мікроклімату (температура і вологість, стабільність підтримки параметрів мікроклімату), вимір витрати припливного і витяжного повітря і кратності повітрообміну і інших необхідних параметрів.

За наявності в чистій зоні класу " А" однонапрявленого потоку повітря, вимірюється швидкість повітряного потоку і оцінюється його рівномірність. Швидкість однонапрявленого потоку відповідно до правил GMP повинна знаходитися в межах 0,36-0,54 м/с. У закритих ізолюючих пристроях і ламинарних боксах допустимий однонапрявлений потік повітря з меншою швидкістю, при цьому перевірка проводиться на відповідність швидкості і витрати повітря технічної документації (проектній документації або паспорту боксу). При атестації в оснащеному і експлуатованому стані може також проводитися візуалізація повітряних потоків поблизу устаткування, що показує вплив частин устаткування, що виступають, на рух повітря і дозволяє оцінити ризик виникнення застійних зон. Ще одним важливим показником, що вимагає перевірки, являється цілісність фінішних HEPA- фільтрів. За наявності витоків в самих фільтрах або їх ущільненні досягнення приміщенням необхідного класу чистоти може бути ускладнене, ризик забруднення продукції різко зростає.

Випробування фільтрів на витік проводиться з використанням генератора аерозольних часток і дозволяє локалізувати витік і замінити або відремонтувати пошкоджені фільтри. При проведенні робіт по перевірці HEPA- фільтрів в ході атестації чистих приміщень на фармвиробництві фахівці лабораторії відразу ж інформують технолога і менеджера за якістю фармвиробництва про виявлені витіки, що дозволяє замінити або відремонтувати фільтри на місці і відразу

провести повторні випробування, що економить час і засоби. За наявності у власної служби якості усього необхідного устаткування для проведення моніторингу і атестації чистих приміщень, залучення сторонньої лабораторії дає додаткові переваги і масу нової інформації :

- Можливість проведення порівняльних випробувань;
- Підтвердження компетентності власної служби якості;
- Наявність протоколів незалежної акредитованої лабораторії, які підтверджують відповідність чистих приміщень вимогам GMP, знімають багато питань у процесі зовнішньої інспекції.

Звіт про проведені випробування чистих приміщень фармацевтичного підприємства включає протоколи вимірів і інформацію про відповідність приміщень вимогам GMP і проектній документації, а також, при необхідності, додаткову інформацію – первинні дані вимірів, ця візуалізація потоків тощо.

### **Валідація очищення**

Валідацію очищення слід проводити для того, щоб підтвердити ефективність процедури очищення. Обґрунтування вибраних меж для залишків препарату, що переносяться, миючих засобів, а також мікробної контамінації має логічно ґрунтуватися на властивостях матеріалів, що застосовуються. Межі мають бути такими, щоб їх можна було досягти і перевірити.

Для виявлення залишків або забруднювальних речовин слід використовувати валідовані аналітичні методи. Межа виявлення для кожного аналітичного методу має бути достатньою для того, щоб визначити встановлений допустимий рівень залишку або забруднювальної речовини.

Як правило, необхідно проводити валідацію лише процедур очищення поверхонь обладнання, що контактують з продукцією. Проте слід приділяти увагу і ділянкам, що не контактують із продукцією. Відрізки часу між використанням і очищенням, а також між очищенням і повторним використанням обладнання мають бути валідовані. Необхідно визначити час і способи очищення.

Для доказу того, що спосіб валідований, як правило, слід тричі послідовно виконати процедуру очищення і показати, що всі спроби виявилися успішними.

Зараження (або забруднення) виражається кількістю залишків в середовищі, в обладнанні або матеріалі. Зараження звичайно виражається як концентрація (число, обсяг) залишків на певній площі (поверхневе зараження) або в певному обсязі (об'ємне зараження).

Теоретично чистота розуміється як відсутність залишків в середовищі, в обладнанні або матеріалі. На практиці, однак, дуже складно довести повну відсутність забруднень, тому визначення чистоти виражається низьким ступенем зараження, яка нижче певної граничної концентрації залишків (так званий критерій прийнятності). Таке поняття "чистоти" має ту перевагу, що її можна практично досягти і оцінити.

В залежності від типу залишків розрізняють забруднення:

- фізичне (механічне)

- хімічне (розчинне)
- біологічне.

Більшість процедур очищення спрямоване на видалення лікарських (активних) речовин з поверхні обладнання і оснащення. В дійсності зараження може бути викликано різними типами залишків: активні речовини, продукти деградації, допоміжні речовини, механічні частки, технічні, миючі, дезінфікуючі засоби, мікроорганізми, пірогенні речовини.

### **Валідація очищення технологічного обладнання**

Очищення технологічного обладнання при виробництві лікарських засобів є найважливішою вимогою належної виробничої практики (GMP).

Валідацію очищення обладнання доцільно починати з розробки валідаційного майстер-плану очищення (ВМПО). ВМПО встановлює політику та основні вимоги до обсягу та порядку проведення валідації очищення, змісту, оформлення, затвердження, зберігання, контролю за змінами валідаційної документації, обліку аналізу ризиків, розподілу відповідальності і функціональних обов'язків, термінів проведення супутньої або повторної валідації тощо, тим самим дозволяючи підприємствам раціонально планувати ресурси, час і собівартість робіт з валідації очищення.

Необхідно також науково обґрунтувати і встановити допустимі межі вмісту залишків активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), миючих та дезінфікуючих засобів на поверхні обладнання після очищення (критерії прийнятності чистоти) із урахуванням використовуваних засобів, терапевтичної дози АФІ і / або токсичності, обсягу серії, площі поверхні використовуваного обладнання та ін. Вибір лікарського препарату(ів) для проведення валідації очищення обладнання від залишків АФІ повинен здійснюватися за принципом "найгірший випадок" згідно таких критеріїв:

- найбільш сильнодіючий продукт;
- продукт, який найважче розчинюється;
- продукт, який найважче очищується;
- новий продукт.

Валідація процедур очищення (CV – Cleaning validation) – документальне підтвердження того, що затверджені процедури очищення технологічного обладнання забезпечує чистоту технологічного обладнання, гарантовано нижче значень критерію прийнятності чистоти поверхонь обладнання, що мають прямий контакт з продуктом, за показниками "Візуальна чистота", "Залишкова кількість хімічних речовин "(наприклад, активні фармацевтичні субстанції (АФС), миючі та дезінфікуючі засоби), " Мікробіологічна чистота".

Мета валідації процедури очищення (CV) - документальне підтвердження гарантії відсутності перехресної контамінації подальшого виробленого лікарського препарату від механічних, хімічних і мікробіологічних забруднень.

Завдання валідації процедур очищення (CV):

1. Підтвердження ефективності методики очищення для уникнення перехресної контамінації подальшого продукту попереднім (хімічна, мікробіологічна і ін. Види контамінації).

2. Підтвердження можливості відтворення методики очищення і забезпечення при цьому ефективності очищення.

3. Підтвердження правильності стандартних робочих методик щодо виконання очищення.

4. Підтвердження можливості обладнання забезпечити дотримання всіх параметрів при проведенні процесу очищення.

5. Підтвердження можливості персоналу забезпечити виконання описаних стандартних робочих методик з очищення (включаючи навчання персоналу).

В ідеалі для очищення кожної одиниці обладнання після будь-якого виробленого продукту повинен бути використаний один процес. Однак на практиці може знадобитися проведення більш ніж одного процесу очищення, що пов'язано з різною хімічною активністю чинного і допоміжних речовин. Щоб здійснити більш одного процесу очищення, то необхідно розробити кілька СОП і контролювати їх виконання для кожного продукту.

При виробництві одного найменування лікарського засобу під час переходу від серії до серії очищення після кожної серії, як правило, не обов'язкова. Однак такі дії необхідно обґрунтувати і встановити інтервали часу між проведенням очисток із зазначенням використовуваних методів.

При переході до випуску іншого найменування лікарського засобу проведення очищення обладнання обов'язково, а застосовувані процедури повинні бути валідацію.

Валідацію процесу очищення обладнання проводять для кожної одиниці обладнання. Як правило, необхідно проводити валідацію лише процесу очищення поверхонь обладнання, безпосередньо контактують з продукцією. Валідацію вважають задовільною при послідовному отриманні трьох позитивних результатів.

### **Проведення процедури очищення обладнання**

Очистка обладнання повинна проводитися після закінчення виробничого циклу протягом часу, встановленого в СОП. У СОП повинні бути описані:

- спосіб очищення із зазначенням кожного критичного кроку;
- перелік ділянок обладнання, що вимагають підвищеної уваги;
- перелік знімних частин обладнання і опис проведення процедури розбирання, необхідної для ефективного очищення;
- список використаних миючих засобів та / або розчинників і їх концентрація;
- список інвентарю, застосовуваного для очищення обладнання;
- проведення візуальної перевірки чистоти обладнання;
- маркування, що використовується для позначення статусу устаткування.

Як додаток до СОП повинен бути прикладений зразок використовуваної заповнюється форми, в яку слід вносити записи про проведення очищення

обладнання. СОП повинна знаходитися на робочому місці.

Проведення валідації очищення обладнання включає в себе:

- проведення процесу очищення обладнання;
- візуальна перевірка чистоти обладнання на відсутність видимих забруднень;
- відбір проб;
- передача проб в хімічну та мікробіологічну лабораторію відділу контролю якості;
- заповнення протоколу валідації;
- аналіз ще двох серій продукту;
- аналіз отриманих результатів і порівняння їх з критеріями прийнятності;
- складання звіту про валідацію.

### **Протокол валідації очищення обладнання**

Перед проведенням валідації необхідно розробити протокол валідації процесу очищення, що включає наступні дані:

- мета процесу валідації;
- повноваження та відповідальність за проведення валідації та оцінку її результатів;
- найменування продукту, після закінчення виробництва якого буде проводитися валідація;
- опис всього використовуваного обладнання, включаючи допоміжні пристрої, із зазначенням найбільш важких для очищення місць (так звані "критичні зони");
- час, що минув між завершенням технологічного процесу і початком процесу очищення;
- опис процесу очищення обладнання або посилання на відповідну СОП;
- кількість послідовно проведених циклів очищення;
- будь-які вимоги до контролю;
- використовувані методики відбору проб або посилання на них;
- використовувані аналітичні методи з зазначенням меж кількісного виявлення, або посилання на відповідні методики або СОП;
- критерії прийнятності, включаючи обґрунтування їх встановлення;
- перелік інших продуктів, процесів та / або обладнання в разі застосування концепції "групування";
- вимоги до проведення валідації та подальшого моніторингу.

Під час проведення валідації процесу очищення члени групи з проведення валідації вносять до протоколу необхідні дані і отримані результати.

### **Звіт про валідації**

Після закінчення процесу валідації очищення і проведення всіх необхідних аналізів повинен бути складений звіт про валідацію. Звіт повинен включати: опис всіх відхилень в процедурах очищення або відбору проб у порівнянні з протоколом валідації; всі результати аналітичних випробувань, включаючи всі спостереження, зроблені під час валідації; висновок за



результатами випробувань з усіма необхідними рекомендаціями, зробленими на підставі отриманих результатів.

Звіт повинен бути розглянутий і узгоджений співробітниками тих же відділів, які розробляли і погоджували протокол валідації, і затверджений керівником підприємства. Процес очищення обладнання, для якого доведено його відповідність містяться в протоколі валідації критеріям прийнятності, вважається валідованого.

### **Відбір проб і оцінка результатів**

Відбір проб повинен проводитися після закінчення процесу очищення і сушки обладнання протягом часу, зазначеного в протоколі валідації. При проведенні процесу валідації очищення обладнання, воно повинно бути перевірено на наявність залишків активних фармацевтичних субстанцій, допоміжних речовин, миючих засобів. Спочатку слід провести візуальну перевірку обладнання на наявність видимих залишків.

Прямий відбір проб з поверхні (метод мазків) використовується для оцінки якості очищення тих поверхонь обладнання, з якими може стикатися продукт. Цей метод рекомендується використовувати для обладнання, що має нерівні поверхні або що не дає можливості отримати зразки методом змиву (млини, таблетпрес, гомогенізатори). Проби слід відбирати не менше ніж з п'яти ділянок за допомогою трафарету, що має стандартний розмір, наприклад, 25 см<sup>2</sup> або 100 см<sup>2</sup>, і тампона, просоченого розчинником для розглянутих активних речовин. Потім вміст тампона екстрагують і визначають кількісний рівень активної речовини в рідині. Далі потрібно розрахувати загальна кількість залишків, присутніх на поверхні. Цей кінцевий рівень забруднення повинен задовольняти критерію прийнятності, встановленим раніше при проведенні експериментальних досліджень.

Попередньо слід визначити також придатність матеріалу тампона і середовища, які використовуються для відбору проб. Вибір матеріалу тампона може вплинути на можливість точного відбору проби. Тому в експериментальних дослідженнях слід встановити, яка кількість активної речовини переходить з тампона в середу для відбору проб і / або розчинник. Важливо також переконатися, що навколишнє середовище для відбору проб і / або розчинник готові до використання (зовнішній вигляд, термін придатності і т.д.).

Метод змивів (аналіз останніх промивних вод - final rinse) зручний для оцінки ефективності очищення систем, до яких немає прямого доступу, або частин обладнання, які не можна знімати.

При використанні цього методу очищене і висушене обладнання промивають невеликою кількістю води очищеної або води для ін'єкцій. До води можна додати невелику кількість спирту або поверхнево-активних речовин для збільшення розчинення залишків активних речовин. Рідина для відбору проб слід вибирати, виходячи з розчинності активного речовини і її придатності для подальшого аналізу. Потім потрібно відібрати і оцінити проби рідини на вміст залишків активних речовин (в мг / мл), а потім розрахувати загальна кількість містяться в змивах залишків і порівняти отримані результати з критеріями

прийнятності. Часто в якості рідини для відбору проб використовуються проби води, використуваної для останнього ополіскування обладнання.

Для продуктів з високим вмістом мікроорганізмів, наприклад мазей або кремів, потрібне проведення мікробіологічних випробувань. Крім того, на вміст мікроорганізмів слід розглядати обладнання з конструкцією, в якій легко утримується і застоюється вода (кульові клапани, з'єднання труб). При відборі проб для проведення мікробіологічних досліджень слід використовувати стерильну рамку, стерильні тампони і / або контактні пластини (предметні скельця з нанесеною на них живильним середовищем - скла Родака).

Важливим питанням є оцінка ефективності процедур очищення щодо видалення залишків миючих засобів. Бажано отримувати дані від постачальників про будь-які критичні зміни в складі миючого засобу. В ідеальному випадку залишки миючих засобів не повинні бути виявлені.

Під час проведення валідації процесу очищення необхідно враховувати здатність миючого засобу до розкладання.

Якщо отримані результати не відповідають критерію прийнятності, не слід повторно проводити валідацію очищення. Необхідно ще раз оцінити ефективність процесу очищення, роботу операторів, використуване обладнання для оптимізації процесу очищення. Перед проведенням вторинної валідації необхідно відкоригувати процес очищення (миючі засоби, температура рідини для промивання, операції очищення), модифікувати обладнання та / або провести перепідготовку операторів.

#### **Встановлення меж вмісту залишків продуктів (критерії прийнятності)**

Підприємство саме повинне встановити допустимі межі вмісту залишків продуктів (критерії прийнятності), беручи до уваги використувані речовини і їх терапевтичну дозу.

До встановлення меж може бути застосований будь-який підхід:

- проведення валідації очищення для кожного з препаратів, що випускаються;
- групування препаратів і вибір препарату, що представляє "найгірший випадок";
- групування препаратів за групами ризику (наприклад, легкокорозивні препарати, препарати з подібною активністю, високотоксичні препарати, а також препарати, які важко виявити).

Згідно з рекомендаціями PIC / S допустима кількість залишків препарату має відповідати наступним критеріям:

- в максимальній добовій дозі препарату може містити не більше 0,1% середньої терапевтичної дози будь-якого виробленого перед ним препарату;
- в препараті не повинно міститися більше 10 ppm (particle per million) будь-якого іншого препарату;
- після завершення процедур очищення на обладнанні не повинно бути видимих слідів.

## КОНТРОЛЬНІ ЗАВДАННЯ

1. Навести класифікацію чистих приміщень у фармацевтичній промисловості.
2. Визначити основні вимоги до виробництва стерильних лікарських засобів. Навести операції, які необхідно виконувати в зонах із різними класами чистоти
3. Високоєфективна фільтрація повітря. Повітряні фільтри для чистих приміщень. Відповідні валідаційні процедури.
4. Навести основні вимоги до чистих приміщень згідно GMP.
5. Проаналізувати моніторинг чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям згідно GMP.
6. Вимірювання кількості часток згідно Стандарту ISO 14644-1.
7. Випробування чистих приміщень. Відповідні валідаційні процедури.
8. Валідація чистих приміщень. Основні етапи.
9. Валідація чистих приміщень: визначення та вимоги.
10. Розробити специфікацію для чистого приміщення класу С.
11. Валідація процесів санітарної очистки, фумігації та санітарної обробки.
12. Валідація процедур очищення (CV – Cleaning validation).
13. Охарактеризувати процедури відбіру проб і оцінки результатів при валідації процесів очищення.
14. Охарактеризувати необхідну документацію при підготовці та проведенні валідації процедур очищення.
15. Встановлення меж вмісту залишків продуктів (критерії прийнятності) при валідації процедур очищення.



## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для Студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] - Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. - 632 с. : іл. - (Серія "Національний підручник")..
2. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуешов, Є.В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с. : іл.
3. Validation of pharmaceutical processes / edited by James P. Agalloco, Frederick J. Carleton. – 3rd ed. - by Informa Healthcare USA, 2008. – 762 с.
4. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Харків: ПІРЕГ, 2001. – С. 58-67. – Доповнення 1. – 2004. – С. 2-4. – Доповнення 2. – 2008. – С. 85-100.
5. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2020 р. – 336с.
6. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів» – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2016 р. – 36с.
7. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016. – 15 p.
8. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Medicine (CVM), January 2011, Current Good Manufacturing Practices (CGMP) Revision 1. - 22 p.
9. Закон України "Про лікарські засоби" від 4 квітня 1996 року № 124/96-ВР.
10. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)». - Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2011 р. – 35 с.
11. Syed Imtiaz Haider. Pharmaceutical Master Validation Plan. The Ultimate Guide to FDA, GMP, and GLP Compliance. - ST. LUCIE PRESS, 2002. – 209 p.
12. Drugs and the pharmaceutical sciences. A Series of Textbooks and Monographs. Volume 129. Pharmaceutical Process Validation: An International Third Edition, Revised and Expanded, edited by Robert A Nash and Alfred H. Wachter. - 2003 by Marcel Dekker. – 883 p.