

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

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
З ОРГАНІЗАЦІЇ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ 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 ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
З ОРГАНІЗАЦІЇ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ 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 з організації самостійної роботи студентів 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, О.В.Харченко – Дніпро: ДВНЗ УДХТУ, 2023. – 47 с.

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

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

Навчальне видання

Методичні вказівки з організації самостійної роботи студентів з дисципліни "Валідація технологічного процесу та аналітичних методик" за освітнім рівнем "Магістр" для студентів спеціальності 226 "Фармація, промислова фармація"

Укладачі: ОХТІНА Оксана Володимирівна
КИСЕЛЬОВ Вадим Віталійович
ЗАДОРЖНИЙ Павло Вікторович

Авторська редакція
Комп'ютерна верстка

Підписано до друку. Формат 60x84 /16. Папір ксерокс. Друк різнограф.
Умовн.друк. арк.1,84 Обл.-вид. арк. 1.70. Тираж пр. Зам. № 457
Свідоцтво ДК № 5026 від 16.12.2015.

ДВНЗ "УДХТУ", 49005, Дніпро, 5, пр. Гагаріна, 8

Редакційно-видавничий комплекс

ЗМІСТ

Вступ	5
1. Перелік лекційних та практичних занять	6
2. Історичні аспекти валідації	7
3. Типові вимоги до валідації технологічного процесу	111
3.1. Процеси санітарної очистки, фумігація, санітарної обробки	13
3.2. Процеси стерилізації	14
3.3. Процес апірогенізації	14
3.4. Стерильний розлив	14
3.5. Пробна ферментація	14
3.6. Виробничі процеси (ферментації, випуск напівфабрикатів, очищення, розлив, ліофілізації)	15
4. Стадії валідації	15
4.1 Аналіз ризиків (risk analysis, ra)	16
4.2 Кваліфікація проекту (design qualification, dq)	17
4.3 Установча (інсталяційна) кваліфікація (installation qualification, iq)	18
4.4 Функціональна кваліфікація (operation qualification, oq)	18
4.5 Експлуатаційна кваліфікація (performance qualification, pq)	19
4.6 Кваліфікація технічних засобів, систем та обладнання.	19
4.7 Валідація процесу (process validation, pv)	20
5. Валідація. Якість як технологічний параметр	24
6. Організація валідаційної діяльності	29
6.1. Концепція валідації	30
6.2. Обґрунтування валідації	31
6.3. Створення валідаційної групи	32
6.4. Предмет валідації	34
6.5. Проведення валідаційних робіт	36
6.6. Оцінка результатів валідаційної роботи	37
6.7. Звіт про валідацію	37
7. Валідаційний майстер план	38
Література	47

ВСТУП

Предмет навчальної дисципліни "Валідація технологічного процесу" охоплює наступні основні об'єкти: кваліфікація і валідація виробничого устаткування, виробничого процесу, проведення аудиту, моніторингу, відбору проб, перевірка ключових етапів технологічного процесу на відповідність з поточними специфікаціями процесів і специфікаціями фінального продукту, рекваліфікація і ревалідація продукту, процесу.

Мета навчальної дисципліни – надати майбутнім інженерам-технологам, науковим співробітникам теоретичні та практичні основи новітньої концепції валідації технологічного процесу виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів і лікарських засобів, як ефективного інструменту забезпечення якості.

Викладання дисципліни "Валідація технологічних процесів" здійснюється після опанування студентами таких дисциплін як "Промислова технологія фармацевтичних препаратів", "Технологія біологічно активних речовин", "Обладнання хіміко-фармацевтичних виробництв", "Технологія чистоти у хіміко-фармацевтичному виробництві".

В результаті вивчення дисципліни студент повинен знати:

- Призначення, структуру та організацію валідаційних заходів фармацевтичного виробництва;
 - Загальну схему типового процесу управління ризиками для якості: загальна оцінка, контроль, інформування, огляд ризиків;
 - Основні стадії валідації, їхній зміст, призначення, послідовність виконання і організацію діяльності на фармацевтичному виробництві;
 - Призначення, структуру та організацію діяльності щодо валідаційного майстер-плану (Validation Master Plan - VMP);
 - Загальні методи планування, проведення заходів щодо валідації чистих приміщень для фармацевтичного виробництва;
 - Призначення, структуру національного стандарту належної виробничої практики (GMP) СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби Належна виробнича практика». Санітарно-гігієнічні норми фармацевтичної промисловості;
- та вміти:
- Користуватися нормативно-технічною документацією, науковою та довідковою літературою для вирішення виробничих завдань фармацевтичної галузі щодо організації валідаційних заходів;
 - Впроваджувати вимоги Належної виробничої практики (GMP) під час проектування нових виробництв активних фармацевтичних інгредієнтів і лікарських засобів та переоснащення діючих підприємств;
 - Аналізувати, оцінювати, контролювати і керувати ризиками для якості.
 - Планувати та проектувати окремі розділи валідаційного майстер-плану.

1 ПЕРЕЛІК ЛЕКЦІЙНИХ ТА ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

Теми лекційних занять

Назва теми	Кількість годин
Змістовий модуль 1 – Валідація технологічного процесу	
Тема 1.1 Визначення курсу в контексті загальної фармації	2
Тема 1.2 - Стандарти належної виробничої практики (GMP).	2
Тема 1.3 Стадії валідаційної діяльності у фармацевтичній галузі. Кваліфікація.	6
Тема 1.4 Валідація аналітичних методик	4
Тема 1.5 Валідація складських приміщень	2
Тема 1.6 Валідація чистих приміщень для фармацевтичного виробництва.	2
Тема 1.7 Організація валідаційної діяльності	2
Тема 1.8 Валідаційний майстер-план..	2
Тема 1.9 - Методи і інструменти управління ризиком	2
Разом	24

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
Разом:	24

Проробка окремих тем (розділів), які не викладаються на лекціях:

- Використання планування експерименту (Design of Experiments - DOE) при виконанні валідації
- Валідація процесів стерилізації: термічної, хімічної, радіаційної і стерилізуючої фільтрації.
- Валідація процесів підготовки води для фармацевтичних цілей
- Валідація комп'ютерних систем
- Метрологічні аспекти офіційних методик контролю якості лікарських засобів.
- Стандартизована процедура валідації аналітичних методик

2 ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ ВАЛІДАЦІЇ

Виробництво лікарських засобів значно 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 лікарських засобів. 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 в письмових джерелах відносять до 1648 р.), його використання у відношенні фармацевтичного виробництва є порівняно новим. Термін «валідація» став поширеним поняттям у 70-ті роки в США, а через кілька років дістався і до Європи, де валідація почала розвиватися в 80-і роки.

Аналіз наявних у періодичній пресі публікацій на цю тему показує, що 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, опублікованих спочатку в 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. Термін «валідація», з самого початку свого включення до Правил GMP, викликав багато запитань, суперечок і дискусій. Цей період тривав до 1986 р., доки FDA США не опублікувало «Керівництво з основних принципів валідації процесів» («Guideline on General Principles of Process Validation»).

У той час відзначається пік ряду проблем (рекламацій) при виробництві внутрішньовенних розчинів і парентеральних розчинів великого обсягу (Large

Volume Parenteral solutions - LVP) у більшості провідних виробників. Велика частина рекламаций підтверджувала нестерильних препаратів.

У період з 1972 по 1976 рр. FDA призначила спеціальну групу ("LVP Team"), яка займалася проблематикою інспекції виробництва парентеральних препаратів великого обсягу. Група констатувала наявність безлічі похибок в ході виробничих процесів, інсталяції обладнання, вентиляції і т.п. Практично жодна з фірм не проводила контроль на відповідність роботи обладнання очікуваному ефекту. На підставі такого досвіду була розроблена інструкція "LVP Regulations FDA", в якій містився ряд рекомендацій з питання забезпечення стерильності виробництва. Дана інструкція була у багатьох відношеннях контроверсною, і американська промисловість довго відмовлялася її визнати.

У період з 1976 по 1978 рр. FDA ввела так званий "Self Inspection Concept". Останній доручав довести за допомогою внутрішнього аудиту та інспекцій самих виробників правильність інформації про застосування обладнання для стерильного виробництва. Даний крок виявився вельми проблематичним, оскільки не було в наявності єдиної методики порівняння процесів та інформації.

У період з 1978 по 1979 рр. FDA розробила так званий "Concept of Validation". У даному документі наводяться методики контролю різних частин стерильного виробництва. Введення даних правил в дію внесло жах в ряди виробників, проєктантів і постачальників устаткування і компонентів. У багатьох випадках на превеликий подив виявилось, що процеси і зовсім невідконтрольні і не гарантують стерильність продукції з різних причин. Паралельно були повністю перероблені правила GMP.

Розробка методики валідації в цілому і її прийняття всіма сторонами в США тривали практично 20 років!

18 листопада 2008 в США був опублікований проєкт нової настанови FDA з валідації процесів при виробництві лікарських засобів (Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices). У настанові забезпечення якості лікарських засобів 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 лікарських засобів.

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

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

В даний час валідацію застосовують і вимагають її наявність не тільки для стерильних продуктів, але і для більшості фармацевтичних продуктів і процесів. Тому доцільно зрозуміти, що нового власне приносить валідація в порівнянні із звичайними методами контролю.

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 випробування, які забезпечують, що фінальний продукт буде відповідати специфікації.

Концепція валідації виробничих процесів вводить ще чотири наступних кроку:

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.

Таким чином валідація розширює область контролю в профілактичну сторону і тепер уже стає інструментом забезпечення якості. Здавалося, що введення валідації буде однозначно сприятиме поліпшенню фармацевтичного виробництва.

Що ж таке валідація?

Складність валідаційної діяльності проявляється й у надмірній кількості визначення терміну «валідація». Нижче наведено декілька таких визначень:

1. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013. «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Валідація - дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система, дійсно дають очікувані результати.

2. FDA США (US FDA, 2008): Валідація - отримання документованого доказу, що дає високу ступінь впевненості в тому, що процес буде постійно виробляти продукт, що відповідає попередньо встановленим вимогам і показникам якості.

3. Правила GMP Великобританії (Orange Guide, 1983): Валідація - дія по доказу того, що будь-який матеріал, процес, процедура, діяльність, обладнання або механізм, використовувані для виробництва або контролю (лікарських засобів), можуть, будуть і дозволяють досягати очікуваного результату.

4. Правила GMP країн-членів ЄЕС (ЄС Guide, 2002): Валідація - дії, які доводять у відповідність з принципами GMP, що будь-яка процедура, процес, обладнання, матеріал, діяльність або система дійсно приводять до очікуваних результатів.

Кваліфікація - дія з доказу того, що будь-яке обладнання працює належним чином і його робота дійсно призводить до очікуваних результатів.

5. Е.Егу, високопоставлений чиновник FDA США; «Довести, що процес працює - ось, коротко, що ми розуміємо під словом валідувати».

6. ОСТ 42-510-98 (Правила GMP РФ): Валідація - документоване підтвердження відповідності обладнання, умов виробництва, технологічного процесу, якості напівпродукту і готового продукту чинним регламентам і/або вимогам нормативної документації.

7. Валідація - це діяльність, в ході якої на підставі перевірки сутності явищ виявляється їх стандартність. Валідація процесу або обладнання сама по собі звичайно не становить проблеми. У більшості випадків, однак, валідація виявляє ряд проблем, пов'язаних з процесом або устаткуванням.

8. Валідація - документоване свідчення, яке забезпечує найвищу ступінь гарантії, що специфічний процес буде послідовно виробляти продукт, відповідний його зумовленим специфікаціям і якісним властивостям.

9. Валідація - область діяльності, пов'язана з отриманням переконливих задокументованих доказів того, що об'єкт, система або послуга в процесі функціонування дійсно здатні стабільно гарантувати нормативну якість і приводити до прогнозованим результатам.

10. Організований, задокументований здоровий глузд ("organized, documented common sense"). Chapman, K. G., A history of validation in the United States, Part I, *Pharm. Tech.*, (November 1991).

11. Валідація процесу (process validation) - документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і призводить до отримання лікарського препарату, який відповідає попередньо встановленим специфікаціям і характеристикам якості.

12. Кваліфікація процесу - це документальний доказ, що надає високий ступінь упевненості в тому, що процес виробляє продукт, відповідний своєї специфікації і атрибутів якості" (FDA, 1987).

13. Валідація процесу - це засіб, який забезпечує і надає документальний доказ того, що процеси (в межах своїх специфікованих і запланованих параметрів) здатні надійно відтворювати продукт необхідної якості (PIC PH 1/96).

До устаткування відноситься термін кваліфікація, який означає те ж саме що і валідація. Іншими словами, і процес і обладнання повинні працювати у відповідності зі своїм призначенням. Для доказу, що так воно і є і служить система послідовно виконуваних випробувань і перевірок, званих кваліфікація і валідація.

Слід сказати, що практична реалізація «валідаційної ідеології» зокрема у фармацевтичній галузі виявилася не такою бездоганною як її теоретичне призначення.

За кордоном термін «валідація» зазнав різкої критики давно. Але реакція промисловості та суспільства відстає від виключно агресивної активності «валідаційних» фірм, які в 80-90-ті роки минулого сторіччя довели «валідацію» до абсурду, закликаючи валідувати все. У підсумку процес валідації виявився важливішим мети - забезпечення якості лікарських засобів.

Поступово стало приходити розуміння, що сама по собі валідація нічого поліпшити не може, вона лише констатує факт відповідності або не відповідності заданим вимогам. А перевірка відповідності здійснювалася і раніше шляхом проведення випробувань (testing) або атестації (qualification).

Далі було обґрунтовано, що валідувати всі етапи створення лікарського засобу немає необхідності. У результаті в Європі з'явився додаток 15 до правилами GMP ЕС, де йдеться тільки про критичні процесах.

І нарешті з часом надбанням суспільства стали розміри витрат на «валідацію». І вони виявилися настільки великі, що змусили критично переглянути ставлення до валідації. Прийоми заробляти на «валідації» виявилися численні і різноманітні.

За оцінками різних експертних організацій витрати на ведення валідаційної діяльності для виробника складають від 7% до 26% (Peter K. Walter, Hyde Engineering + Consulting, Inc.). У результаті у 2007 р. в США був прийнятий стандарт ASTM E2500 «Standard Guide for Specification, Design and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment» - «Керівництво за завданням вимог, проектуванню і підтвердженню відповідності виробничих систем і устаткування фармацевтичних та біофармацевтичних підприємств». Мета стандарту полягає у спрощенні процедури «приймання, атестації (валідації)» - «commissioning, qualification, and validation activities» шляхом заміни її на «більш цілеспрямований і таким що додає практичної цінності комплекс робіт з атестації і випробувань» - «streamlined and practical valueadded set of verification and performance testing activities».

Більш того, недавно FDA було прийнято «Керівництво для промисловості. Атестація процесів: загальні принципи і методи» – «*Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices*».

Вся робота по створенню і експлуатації виробництв розділяється на три етапи:

Етап 1 - Розробка процесу виробництва лікарських засобів (Process Design);

Етап 2 - Атестація процесу (Process Qualification), яка поділяється на дві стадії:

- проектування та будівництво виробництва (Design of the Facility) і випробування (атестація) технологічних середовищ і обладнання до експлуатації (Qualification of Utilities and Equipment),

- випробування (атестація) в експлуатації (Performance Qualification).

Етап 3 - Безперервне підтвердження того, що виробництво в процесі експлуатації відповідає заданим вимогам (Continued Process Qualification).

Все це разом названо «Process Validation».

3 ТИПОВІ ВИМОГИ ДО ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Технологічний процес являє собою ряд взаємозалежних функцій і заходів і передбачає проведення всіляких конкретних дій і використання устаткування з метою одержати певний результат. Щоб забезпечити валідацію відтворюваності та сталості технологічного процесу, необхідно в повному обсязі, як правило, не менше 3 разів, провести заданий процес і скористатися валідованим обладнанням у відповідності з встановленим порядком дій. Процедура валідації вважається пройденою, якщо всякий раз перевірявся технологічний процес повністю і незмінно задовольняє всім критеріям приймального контролю. В ході валідації у багатьох випадках прийнято спеціально створювати умови з категорії «найгірший випадок», щоб переконатися у прийнятності технологічного процесу в екстремальній ситуації. Іноді для тестування виробничих систем в стані їх переходу в розряд «найгірший випадок» необхідний тривалий період, у зв'язку з чим відповідна оцінка повинна проводитися в рамках жорсткої програми довгострокового моніторингу.

До конкретних технологічних процесів, що підлягають валідації при виробництві фармацевтичних препаратів, можна віднести такі операції, як:

- санітарна очистка
- санітарна обробка
- фумігація
- апірогенізація
- стерилізація
- стерильний розлив
- ферментація
- виробництво напівфабрикату
- процес очищення
- розлив, закупорювання ковпачками, герметизація
- ліофілізація.

В умовах виробництва кожна з цих категорій може включати в себе кілька конкретних технологічних процесів. Наприклад, під час санітарної очистки здійснюється мийка лабораторного посуду, прибирання приміщення (підлог і стін), очищення обладнання, зокрема, санітарна очистка на місці (CIP) або санітарне очищення зовні (COP), чистка робочого одягу і т.д. Стерилізація може бути наступних типів: стерилізація на місці (SIP), стерилізація лабораторного посуду, стерилізація фільтрів, стерилізація паром, стерилізація жаром і т.п.

Технологічний процес що підлягає валідації має бути конкретним, і його чіткий опис має бути приведено у тому чи іншому виробничому регламенті. Кожна технологічна операції повинна мати детальну характеристику стосовно всього обладнання, параметрів технологічного процесу і технічних умов. Технологічне устаткування повинно мати повний опис його ідентичності та зазначені номери шифрів, конструкції, робочої продуктивності і фактичні діапазони робочих режимів. Щоб гарантувати повне відтворення технологічного процесу всякий раз з початку його функціонування, слід уточнити такі параметри процесу, як тривалість, рН, робочі об'єми і температури, кількісні виміри, технічні умови, допустимі межі коливання характеристик і т.д. Необхідно конкретизувати перелік керуючих пристроїв і проведених випробувань, а також їх специфікації. Параметри чистоти виробничих умов повинні бути визначені для кожної технологічної операції. Щоб технологічний процес вважався валідованим, він повинен не менше трьох разів поспіль продемонструвати незмінну відповідність всім технічним вимогам при виконанні всіх технологічних операцій протягом всього періоду перевірки.

Дуже важливо заздалегідь визначити специфікації для технологічного процесу, який має пройти валідацію. Більш того, під час валідації не менш важливим видається наявність вимірювальної апаратури для визначення всіх найважливіших параметрів технологічного процесу, на які були задані конкретні технічні умови. Завдання валідації технологічного процесу полягає в аналізі останнього при нормальному режимі роботи на підтвердження того, що цей процес контролюється.

Передбачається, що після завершення валідації технологічного процесу він залишається під контролем, якщо в нього не вноситься жодних змін. Підставою для

повторної валідації технологічного процесу можуть служити такі обставини, як доробка технологічного процесу, виявлені проблеми, заміна обладнання або виробничих систем. Дуже часто заходи щодо валідації вимагають проведення додаткових вимірювань, необхідних в умовах повсякденної роботи. Валідація повинна підтвердити стабільність технологічного процесу, сприяючи тим самим проведенню оцінки ефективності і продуктивності кожної технологічної операції з точки зору планованого результату.

Вкрай важливо, щоб протягом усього циклу валідаційних випробувань відповідні технологічні процеси проходили в умовах «реальної» обстановки, при якій буде забезпечуватися випуск серійної продукції. На період проведення валідації повинні бути задіяні всі регулярно використовувані периферійні сили і засоби, пов'язані з даним технологічним процесом (наприклад, виділена певна кількість співробітників підприємства, встановлено порядок проходу у виробничу зону і виходу з неї, активізований моніторинг стану зовнішнього середовища і персоналу відповідно до запропонованого графіком спостережень, забезпечено перехід системи подачі повітря на повсякденний режим експлуатації і т.д.).

3.1 Процеси санітарної очистки, фумігація, санітарної обробки

Валідація цих технологічних процесів передбачає проведення хімічних і мікробіологічних аналізів проб, що відбираються з певною періодичністю і в установлених місцях на території підприємства, включаючи окрему виробничу систему або одиницю обладнання.

Якщо мова йде про валідацію деяких процесів санітарної очистки, то обладнання або поверхні об'єктів можуть бути експоновані за відповідним забруднювачів (наприклад, за білковим розчином, штамом мікроорганізму), а сам процес виконаний у відповідності з конкретним затвердженим порядком дій і специфікаціями і потім протестований в цілях наочного підтвердження ефективності. Валідаційні заходи включають в себе збір рідких проб і змивів для досліджень на наявність залишкового продукту. До основних досліджень, проведеним в даному випадку, відноситься наступне: проби на залишковий білок, дослідження на ендотоксини, мікробіологічні дослідження (бактеріологічне навантаження), хімічні аналізи (включаючи хлор і фосфорну кислоту), залишковий вміст чистячих засобів, перевірка теплопровідності і визначення рН в залежності від характеру тестованого процесу санітарної очистки. Всі аналітичні методи випробувань мають пройти валідацію до того, як будуть використані для валідації технологічного процесу.

Основну увагу при валідації процесу санітарної очистки/санітарної обробки/фумігації прийнято приділяти кількісному визначенню активного діючого інгредієнту, що залишився від попереднього циклу, а також виявленню залишкової кількості миючого/чистячого засобу. Разом з тим, існує чимало тестів, які проводяться для виявлення цілого ряду інших потенційних забруднювачів. Тести такого роду проводяться на: присутність мікроорганізмів; наявність наповнювачів; забруднення ендотоксинами; контамінацію атмосферними частками; наявність залишкової кількості засобів санітарної обробки, мастильних матеріалів і пилу із зовнішнього середовища; забруднення, пов'язане з роботою устаткування; та залишкові промивні води. Не слід забувати і про варіанти розвитку ситуації за найгіршим сценарієм. Наприклад, якщо залишки чистячого засобу розподілені нерівномірно на тестованій поверхні, то вибір контрольних точок повинен здійснюватися належним чином.

3.2 Процеси стерилізації

Валідація стерильної фільтрації розчинів передбачає проведення мікробної провокаційної проби, за допомогою якої буде не тільки протестовано фільтр, але й зімітовано вкрай незначне запліднення мікроорганізмами, ймовірність якого не виключається в серійному виробництві. Після валідації процесу фільтрації важливо переконатися в тому, що ефективність роботи всіх змінних фільтрів буде відповідати точно такому ж рівню. Це можна зробити шляхом одночасної перевірки як цілісності фільтрів, так і випробувань їх робочих характеристик.

3.3 Процес апірогенізації

Валідація процесу апірогенізації (обробки жаром, колонкової хроматографії, іншого методу), припускає валідацію меж чутливості та кількісного визначення ендотоксинів; процедури контрольного введення ендотоксинів у пробні зразки; повного циклу апірогенізації згідно з установленим порядком дій; та аналізу проб на залишкові ендотоксини. Даний технологічний процес в цілому підлягає тестуванню не менше трьох разів, щоб надійно забезпечувався адекватне руйнування ендотоксинів і відповідність встановленим технічним вимогам (як правило, досягається 3-значне логарифмічне зниження вмісту ендотоксинів).

3.4 Стерильний розлив

В ході випробувань на стерильність розливу перевіряється стійкість процесу розливу з точки зору збереження асептичних умов шляхом проведення розливу з використанням поживного середовища, яке сприяє розмноженню бактеріальної та грибкової флори.

Процес розливу здійснюється по повній програмі відповідно до виробничого регламенту, щоб забезпечити щонайменше один повноцінний цикл розливу (включаючи створення ситуації з категорії «найгірший випадок» зважаючи на великий обсяг розливу й кількості флаконів). Протягом цього технологічного процесу проводиться моніторинг робочого приміщення і виробничої системи, і реєструються відповідні дані. Наповнені флакони поміщають в термостат, де вони перебувають під наглядом і тестуються на контаміанти з використанням валідованого тесту на стерильність.

Як правило, контейнер з живильним середовищем витримують в термостаті протягом 14 днів або більше при температурі 25-35°C. Розлив живильного середовища зазвичай відбувається двічі на рік під час роботи кожної зміни на кожній лінії розливу/закупорювання, однак така періодичність залежатиме від рішення контрольного органу. Обсяг випуску партії препарату повинен бути достатньо великим, щоб можна було виявити низькі рівні контамінації (наприклад, для отримання 95% довірчого інтервалу показник контамінації має бути 1/1000, 3000 одиниць).

3.5 Пробна ферментація

Проводиться повномасштабна ферментація на прикладі репрезентативного ферментативного процесу в цілях фактичної валідації його окремих компонентів,

включаючи стикувальні вузли, взяття проб, введення поживних речовин і т.п. Для цього готують ферментер і включають його для імітації технологічного процесу шляхом прогону поживних середовищ без інокуляту. Даний процес повинен відповідати положенням виробничого регламенту по здійсненню ферментації в повному обсязі. Для підтвердження результатів валідації необхідно забезпечити три успішних послідовних циклу на кожному етапі, що послужить переконливим доказом належного контролю за всіма маніпуляціями під час реального ферментативного процесу.

3.6 Виробничі процеси (ферментації, випуск напівфабрикатів, очищення, розлив, ліофілізації)

Необхідно забезпечити повний цикл виготовлення кожної конкретної виробничої серії препарату відповідно до виробничого регламенту, включаючи використання всіх сировинних матеріалів, роботу персоналу, підготовку технологічного устаткування і робочого приміщення, проведення виробничих випробувань, переробку проміжних матеріалів аж до остаточного тестування готової серії препарату з випущеної партії. Крім того, згідно запропонованому графіку спостережень, необхідно проводити моніторинг всіх виробничих систем (водопідготовки, подачі пари, автоклавування, моніторинг умов зовнішнього середовища і т.д.). Слід виготовити три послідовні серії препарату, причому всі виробничі потужності, обладнання, допоміжні системи, технічні умови на препарат і технологічний процес що валідується повинні показати свою придатність на всіх етапах.

4 СТАДІЇ ВАЛІДАЦІЇ

Для валідації не існує регламентованих простих інструкцій чи послідовності дій, які слід дотримуватися. Правила або директиви GMP вимагають тільки виконання і документального відображення валідації, в той час як порядок проведення строго не встановлюється. Разом з тим існуюча концепція валідації передбачає деяку типову послідовність операцій, які 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).

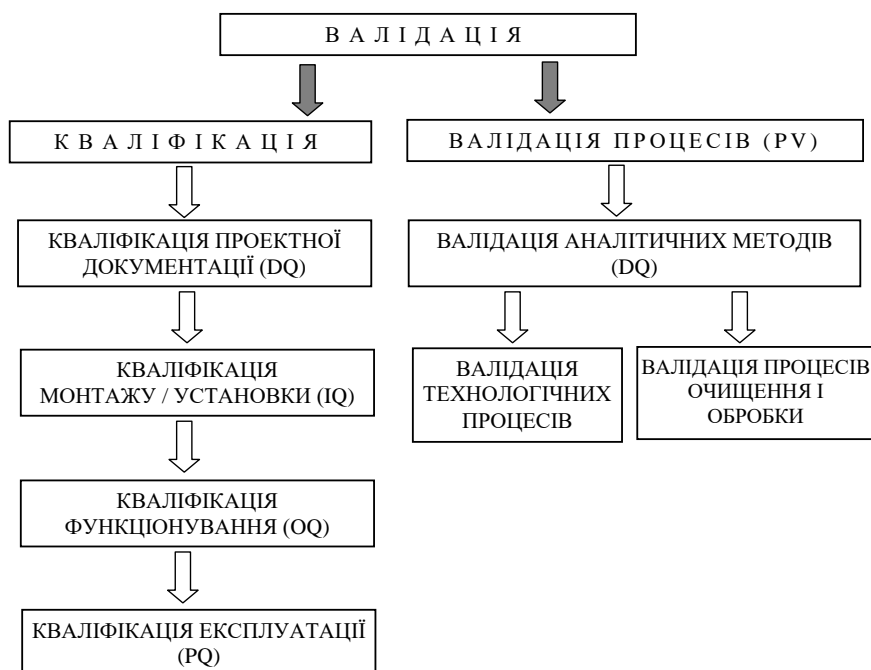


Рисунок 1 – Схема етапів валідації

4.1 Аналіз ризиків (RISK ANALYSIS, RA)

При виробництві та застосуванні лікарського засобу, включаючи його компоненти, обов'язково у деякій мірі присутній ризик. Ризик для якості є лише однією складовою загального ризику. Важливо розуміти, що якість продукції слід підтримувати протягом життєвого циклу препарату таким чином, щоб характеристики, які мають значення для якості лікарського засобу, залишалися такими ж як у препаратів, що використовувалися при клінічних випробуваннях.

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. Крім того, застосування управління ризиком для якості може сприяти прийняттю кращих та більш обґрунтованих рішень, може надати працівникам регуляторних органів більшу гарантію щодо можливостей компанії вирішувати питання з потенційними ризиками, а також може сприятливо вплинути на масштаб та рівень безпосереднього контролю з боку регуляторних органів.

Нова 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.

Гідність системи НАССР полягає в тому, що вона являє собою науковий і системний підхід до управління виробництвом, гарантовано забезпечує випуск продукції належної якості. Вона скорочує обсяг робіт за рахунок того, що працює з головним і ігнорує безліч другорядного. Її застосування забезпечує нове бачення і розуміння технологічного процесу. Система НАССР дозволяє надійно і ефективно знайти всі критичні етапи виробничого процесу, виявити небезпечні фактори, здатні перешкодити випуску продукції належної якості, визначити критичні (допустимі) межі технологічних параметрів, створити систему моніторингу та розробити комплекс попереджувальних і коригувальних дій (Corrective and Preventive Actions-CPA), за допомогою яких забезпечується управління процесом.

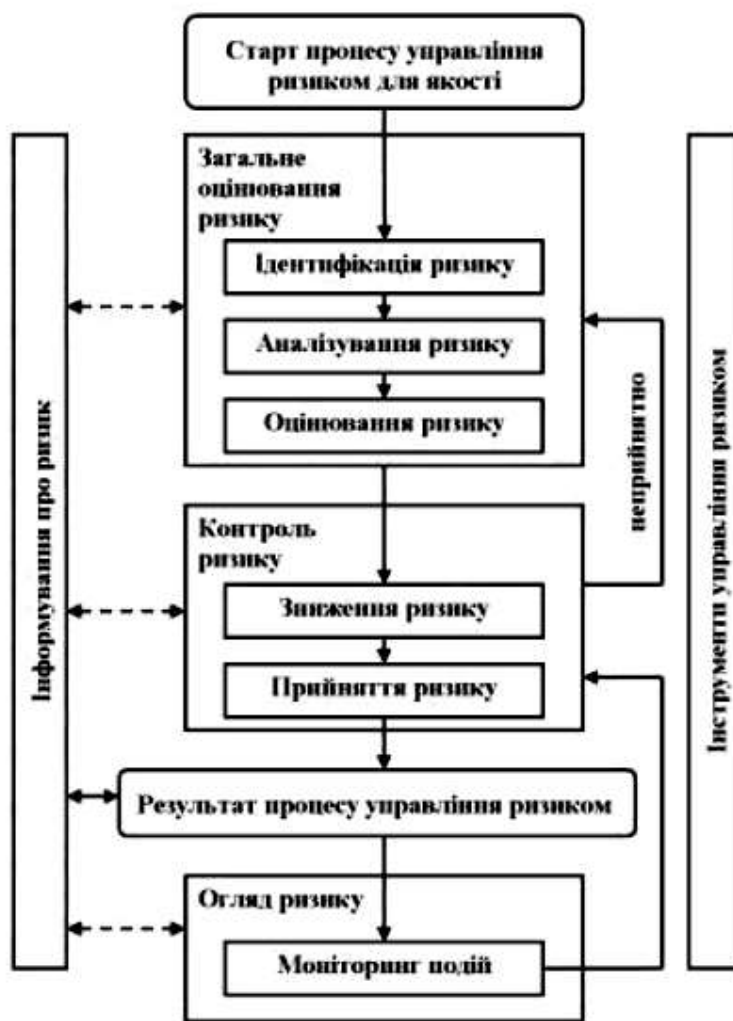


Рисунок 2 – Загальна схема типового процесу управління ризиками для якості

Більш детальна інформація з питань управління ризиками для якості у СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)».

4.2 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)

У разі виявлення серйозних помилок у проектній документації, слід вжити заходів щодо їх усунення ще на стадії підготовки проекту. Кваліфікація проекту повинна описувати технічні параметри оснащення або устаткування.

4.3 Установча (інсталяційна) кваліфікація (INSTALLATION QUALIFICATION, IQ)

Мета установчої кваліфікації полягає в демонстрації впевненості в тому, що технологічне обладнання та допоміжні системи в стані послідовно працювати в рамках передбачених проектом лімітів та відхилень. Кваліфікація установки (IQ) - це фаза процесу валідації, яку, як правило, проводить група технічних фахівців.

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

- а) перевірку монтажу обладнання, трубопроводів, допоміжних систем і приладів на відповідність діючим технічним кресленням і специфікаціям;
- б) підбір та зіставлення інструкцій постачальника з експлуатації і роботи, а також вимог до технічного обслуговування;
- с) вимоги до калібрування;
- д) 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.

4.4 Функціональна кваліфікація (OPERATION QUALIFICATION, OQ)

Після належної установки, пуску в експлуатацію і перевірки установки (IQ) даної системи потрібно проведення кваліфікації її функціонування. Кваліфікація функціонування - проведення і документальне відображення тестів, за допомогою яких доводиться, що дане обладнання, прилад або система виконують вимоги, наведені в специфікації.

Кваліфікація функціонування - це документована перевірка факту, що система або підсистема працюють у всіх межах процесу відповідно до передумов. (PIS PH 1/96)

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

а) випробування, розроблені на підставі знань про процеси, системи й обладнання;

б) 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.

Успішне завершення кваліфікації функціонування має сприяти остаточному оформленню методик калібрування, проведення робіт та очищення, навчання операторів, а також вимог до профілактичного технічного обслуговування.

4.5 Експлуатаційна кваліфікація (PERFORMANCE QUALIFICATION, PQ)

Експлуатаційна кваліфікація має за мету демонстрацію за допомогою відповідного тестування впевненості в тому, що фінальний продукт, що виходить з специфікованого процесу, досягає всіх вимог щодо функціональності і безпеки.

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

а) 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;

б) випробування, що включають умову або ряд умов, які охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів.

Хоча кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ) описана як окремий вид діяльності, у деяких випадках доцільно проводити її разом із кваліфікацією функціонування (OQ).

При цьому, якщо виробнича система оснащена автоматизованою системою моніторингу параметрів, або обробки даних, додатково повинна проводитися валідація комп'ютеризованої системи.

4.6 Кваліфікація технічних засобів, систем та обладнання

Необхідно мати дані, які обґрунтовують і підтверджують робочі параметри та межі для критичних змінних обладнання, що експлуатується. Крім того, слід задокументувати процедури з калібрування, очищення, профілактичного технічного обслуговування та експлуатації, навчання операторів, а також вести протоколи за цими видами діяльності.

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	

4.7 Валідація процесу (PROCESS VALIDATION, PV)

Забезпечення якості продукції досягається на підставі ретельного підходу до цілого ряду факторів, у тому числі і до вибору якісних матеріалів, вибору відповідного процесу, контролю процесу, міжопераційного контролю та контролю готової продукції. Специфіка полягає в тому, що деякі аналізи готової продукції мають обмежену чутливість або потрібне проведення руйнівного аналізу, або ж аналізи готової продукції не в змозі виявити всі відхилення, які можуть з'явитися в ході процесу і які можуть порушити як безпеку, так і ефективність лікарського засобу. У такому випадку виникає питання, як, власне, забезпечити якість продукції, якщо вихідний контроль не надає передбачуваної впевненості.

Для того, щоб вирішити названі проблеми і покликана кваліфікація і валідація, які спираються на три фундаментальних принципи:

- якість, ефективність і безпека лікарського засобу мають бути «вбудовані» в лікарський препарат на стадії його розробки;
- якість препарату не може бути гарантоване тільки за рахунок перевірки якості напівпродуктів і готової продукції;
- для підвищення впевненості в тому, що продукт буде відповідати всім специфікаціям за якістю, слід контролювати кожен крок виробничого процесу.

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 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» 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.

Теоретично кількість виконаних виробничих циклів і зроблених спостережень має бути достатньою, щоб дозволити встановити звичайну міру варіації і тенденції, а також забезпечити необхідну кількість даних для оцінки. Звичайно допускається, що для належної валідації процесу достатні три послідовні серії (тобто не вибірково)

в межах остаточно узгоджених параметрів. Така вимога вперше з'явилося у вказівках FDA (1987), а сьогодні вже стає звичайним для всіх державних наглядових органів. У деяких випадках її пояснюють (пародіюють) на підставі таких міркувань:

- один хороший результат для процесу – випадковість;
- два хороших результатів для процесу - питання досвіду;
- три хороших результату для процесу - це валідація.

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

- а) короткий опис процесу;
- б) коротке зведення критичних етапів процесу, що підлягають дослідженню;
- с) перелік обладнання/технічних засобів, що використовуються (включаючи вимірювальне/контролююче/реєструюче обладнання), а також статус їх калібрування;
- д) специфікації на готову продукцію при випуску;
- е) перелік аналітичних методів, якщо необхідно;
- ф) пропонувані точки контролю в процесі виробництва та критерії прийнятності;
- г) за необхідності додаткові випробування, які слід провести, разом із критеріями прийнятності й аналітичною валідацією;
- h) план відбору проб;
- і) методи реєстрації та оцінки результатів;
- j) функції та обов'язки;
- к) пропонуваній 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.

Такий тип валідації зустрічається не часто, і інспектори також не сприймають його позитивно. При визначенні числа повторень валідованих процесів або серій слід виходити з статистичного підходу SPC (Statistical Process Control). Для кожного параметру, що контролюється слід індивідуально визначати число повторів.

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.

Під час проведення ретроспективної валідації для оцінки постійності процесу, як правило, слід вивчити дані для 10-30 послідовних серій, проте за наявності відповідного обґрунтування кількість досліджуваних серій може бути зменшена. Дуже часто в даному випадку використовується метод статистичного управління процесами (SPC, Statistical Process Control).

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. Такий крок означає, що весь процес виконаний при мінімальних або максимальних допустимих умовах, при яких могли б з'явитися помилки процесу або при яких може бути поставлено під загрозу якість готової продукції. Такі тести виконуються в першу чергу для доказу того, що процес, що проходить в рамках лімітів операцій, є стандартним. У разі, якщо регульовані і запропоновані параметри при валідації (або і в ході процесу) не перевіряються, доказ необхідної надійності всього процесу в значній мірі обмежено.

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.). Отримані таким чином ліміти визначають здатність випускати продукцію необхідної якості. Будь-яке перевищення таких параметрів в ході поточного виробництва визначає можливість появи помилки процесу. З цієї точки зору виділення лімітів процесу за допомогою валідації - потужний інструмент забезпечення якості.

Валідація аналітичних методик.

Кожна аналітична та мікробіологічна методика, яка використовується для контролю якості сировини, напівпродукту або готового продукту повинна пройти валідацію. Це означає, що треба отримати докази придатності такої методики для контролю конкретного продукту і відповідно, гарантії отримання достовірних результатів. У цьому плані, вимоги GMP повністю збігаються з вимогами ISO 17025.

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.

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 процедур очищення, пов'язаних із дуже схожими препаратами та процесами, вважається допустимим вибрати репрезентативний ряд схожих препаратів і процесів. У таких випадках можна провести одне валідаційне дослідження з використанням підходу «найгірший випадок», при якому враховані всі критичні питання.

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 званій 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.

В рамках валідації процедур очищення необхідно крім визначення власне зараження визначити його характер і спосіб розсіювання, а також пояснити і спосіб, завдяки якому залишки потрапили на контрольовану поверхню або в певний матеріал або середовище.

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.

Останнім часом, поверхневе сприйняття принципів GMP зумовило гіпертрофовану увагу виробників до «євроремонту». Приміщення та обладнання - тільки одне з дев'яти вимог GMP. Міжнародні інспекції з контролю за фармацевтичними підприємствами відзначають, що найбільший відсоток помилок і недоліків припадає на лабораторний контроль (15%), очищення обладнання (14%), валідацію і виробничий контроль (13%), а також на ведення документації (11%). На будівлі і приміщення припадає лише 4% помилок. Таким чином, більше половини

недоліків у забезпеченні якості ліків відносяться до організації виробництва, його культурі та виробничій дисципліни, що не потребує великих інвестицій.

5 ВАЛІДАЦІЯ. ЯКІСТЬ ЯК ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПАРАМЕТР

Поняття валідації взагалі та валідації процесів створення медичного продукту зокрема необхідно розглядати виключно з точки зору гарантованого забезпечення якості фармацевтичної продукції.

Відмінність ліків від інших продуктів споживання полягає в тому, що у покупця відсутня можливість перевірити якість препарату при придбанні. Крім того, далеко не завжди бажання придбати цей товар залежить від споживача. Сплативши гроші і переконавшись у наслідку, що ці ліки його не влаштовують, пацієнт не може повернути ні препарат, ні гроші, ні своє здоров'я. Пацієнт змушений довіряти всім: розробнику, досліднику, виробнику, лікарю і т. д.

Така особливість ліків, як товару, на міжнародному рівні змусила учасників цього ринку (держава, фармацевтичні та страхові компанії, медичні установи) встановити вимоги до основних етапів функціонування медичної продукції: розроблення, випробування, реєстрації, виробництва, реалізації та застосуванню ліків.

З деяких пір людству стало зрозумілим, що якість медичного продукту автоматично не визначається формулою та кількістю активного фармацевтичного інгредієнта. Здатність лікарської речовини надавати лікувальну дію є лише його потенційною властивістю, що може значно змінюватися. При використанні різної вихідної сировини, допоміжних речовин, технологічних операцій, обладнання можуть бути отримані препарати, що відповідають вимогам специфікацій, що містять однакову кількість активного фармацевтичного інгредієнта, але при цьому мають різні швидкості вивільнення лікарської речовини з лікарської форми, а також швидкості і повноту всмоктування, а отже і різні споживчі властивості.

Усвідомлення цього феномена привело до становлення нової області людської діяльності - біофармації. Об'єктом вивчення якої є біологічна доступність лікарських засобів в залежності від безлічі факторів, у тому числі і технологічних. Відправним пунктом біофармації є визнання біологічного значення фармацевтичних процесів, що протікають при отриманні препаратів.

Як відомо, всебічна оцінка терапевтичної або профілактичної цінності лікарських засобів, тобто їх ефективності та відносної безпеки (нешкідливості), проводиться відносно нових препаратів до початку їх комерційного виробництва. Прийнятність же серійної продукції перевіряється за показниками якості, тобто за непрямыми, технічними (товарознавчими) характеристиками, викладеними у фармакопейних або інших офіційних стандартах. У відношенні інших споживчих товарів перевірка прийнятності серійної продукції пов'язана, хоча б частково, з прямим визначенням споживчих властивостей.

Купуючи ліки, споживач найчастіше не може захистити себе від потенційно небезпечного для здоров'я і життя товару, якщо такий йому буде запропонований. Він практично позбавлений можливості вибрати з наявних у продажі аналогічних товарів оптимальний для себе варіант по співвідношенню якості / ціна У багатьох

випадках він також не може і утриматися від покупки, якщо не знаходить підходящий за цим показником товар.

Як правило, до ліків непридатні сучасні способи вирішення конфліктів, що виникають в результаті виробництва і реалізації дефектної продукції, наприклад гарантійне обслуговування. Виявивши в процесі споживання в куплених ліках дефект, споживач не може "відремонтувати" його або поміняти на інший, бездефектний. Практично виключена можливість офіційної реалізації за "зниженими цінами" субстандартних ліків, препаратів із закінченим або стікаючим терміном придатності.

Оскільки основний вид контролю якості ліків є руйнівним, вкрай рідко використовується сортування на основі 100% перевірки сумнівних за якістю серій (партій) з видаленням бракованої продукції. З цієї причини не тільки споживач, але і виробник зацікавлені в тому, щоб виключити або хоча б звести до мінімуму ймовірність виготовлення неякісних ліків.

У загальнодержавному масштабі використання малоефективних або надмірно дорогих ліків веде до невиправданих витрат органів охорони здоров'я та окремих споживачів, знижує результати терапії або профілактичних заходів, підриває довіру суспільства до виробників, до працівників аптечної мережі та в цілому до системи охорони здоров'я.

Виходячи з цих міркувань у всіх країнах, що мають дієздатні державні органи охорони здоров'я, лікарський ринок регулюється, перш за все з метою забезпечити безпеку і ефективність обертання на ньому препаратів, прийнятний рівень їх якості. Поряд з цим у багатьох країнах в тій чи іншій мірі регулюється номенклатура допущених в продаж медикаментів виходячи з оцінки їх необхідності для охорони здоров'я. У ряді держав регулюються ціни на медикаменти, а також рівень і форми сумісної оплати, тобто тієї частини вартості ліків, яку оплачує сам споживач зі своєї кишені. У різній мірі регулюються і інші сторони торгівлі медикаментами, зокрема пов'язані з маркуванням, інформацією і просуванням ліків в продаж, порядком їх відпустки, правилами оптової та роздрібною торгівлі і т.п.

Комплекс заходів щодо забезпечення ефективності та безпеки фармацевтичних продуктів, а також їх відповідності офіційним вимогам за показниками якості для стислості часто іменується "системою забезпечення якості". На національному рівні така система включає фармацевтичне законодавство, порядок реєстрації продуктів і ліцензування підприємств з виробництва, імпорту, оптової та роздрібною торгівлі, фармакопейну програму, лабораторну службу (незалежні від виробництва контрольні-аналітичні лабораторії, інститути, центри), інспекторат, програму моніторингу несприятливих реакцій ліків. На рівні виробничого підприємства, інтегрована з науковими дослідженнями, центральним елементом системи забезпечення якості є GMP. До іншим елементів цієї системи відносяться фармацевтична розробка - розробка прописи, технології та специфікацій якості, масштабування / валідація, оцінка та вибір постачальників.

В останні десятиріччя зміст поняття "Якість фармацевтичних продуктів" розширився. Якщо раніше він зводився, в основному, до відповідності фармакопейним або іншим офіційним стандартам, то в даний час під якістю

фармацевтичних продуктів розуміють їх відповідність всім умовам реєстрації за прописом, умовам виготовлення (технологія, виробнича площа, кадри) і властивостям. Лише в цьому випадку можна розраховувати на те, що кожна дозована форма - таблетка, ампула і т.п., викличе передбачуваний терапевтичний або профілактичний ефект описаний в інструкції по застосуванню.

Згідно сучасним уявленням, необхідні споживчі властивості фармацевтичних продуктів (якість, ефективність, безпека) створюються в ході їх розробки і випробувань, з дотриманням правил GLP і GCP фіксуються актом їх реєстрації, яка здійснюється відповідно до певних правил. У процесі серійного виробництва ці властивості підтримуються за допомогою дотримання правил GMP, а також державного інспектування і зберігаються в мережі розподілу завдяки слідуванню правилам GSP, GDP та GPP. На кожному етапі створення, виготовлення та розподілу ліків приймаються специфічні для цього етапу заходи запобігання помилок і відхилень в роботі, що негативно впливають на якість (Рис 3), Такий чином слід говорити про перманентність процесу забезпечення якості, який охоплює весь життєвий цикл лікарського продукту, суттю якої є безперервність.



Рисунок 3 - Перманентність процесу забезпечення якості

Кожному з найважливіших аспектів придатності до застосування лікарських препаратів відповідає кодекс професійної діяльності. Правила GMP забезпечують дотримання фармацевтичних аспектів якості, правила GCP дозволяють об'єктивно оцінити, перш за все, ефективність, правила GLP сприяють досягненню безпеки препаратів. Як показує досвід індустриальних країн, успіхи фармацевтичної промисловості в розробці та введенні в практику нових ефективних препаратів і відповідному розширенні збуту багато в чому пов'язані з суворим дотриманням вимог, закладених у ці кодекси. І навпаки, препарати, розроблені і вироблені без дотримання міжнародно визнаних правил, не можуть бути зареєстровані в країнах, ринки яких найбільш перспективні для експорту, а тому і не можуть експортуватися у ці країни.

У ланцюжку забезпечення якості з трьох провідних кодексів професійної діяльності найбільш універсальними є правила GMP, оскільки вони застосовуються до всіх препаратів, тоді як GLP і GCP стосуються, в основному, тільки нових,

оригінальних. У директиві ЕС89/341/ЕЕС наголошується, що "якість лікарських продуктів повинна визначатися дотриманням принципів GMP".

Керівний принцип GMP полягає в тому, що якість закладається у процесі виготовлення продукції, а не тільки проходить перевірку в готовому продукті. Тому, створюються гарантії того, що препарат не тільки відповідає кінцевим технічним умовам, але й того, що він виготовляється у відповідності з тим же порядком дій і при тих же умовах всякий раз, коли здійснюється його випуск.

Існує чимало способів контролю даного процесу, тим більше що валідація складає саме той розділ правил GMP, завдяки якому забезпечується контроль як за станом технологічних систем, обладнання та процесів, так і за порядком проведення випробувань, що дозволяє випускати незмінно якісну продукцію.

Таким чином філософія загальних правил розробки, виробництва і споживання медичного продукту у відношенні валідації зводиться до безперервної стандартизації умов охорони здоров'я людства.

Валідація реалізує концепцію GMP про перенесення центру ваги з контролю якості готового продукту на забезпечення якості процесу.

Перед початком валідації процесу, виробниче обладнання, контрольні прилади, а також склад повинні бути кваліфіковані. Склад лікарського засобу повинен бути детально вивчений і кваліфікований на етапі розробки, включаючи попередні дослідження, вивчення сумісності активних інгредієнтів та допоміжних речовин, а також готового лікарського засобу та пакувального матеріалу, вивчення стабільності тощо.

Повинні бути валідованими також і інші аспекти виробництва, включаючи критичні елементи обслуговування (вода, повітря, азот, електроенергія і т.п.) і допоміжні операції, такі як очищення обладнання і санітарна обробка приміщень). Попередніми умовами для успішної валідації є належне навчання та мотивація персоналу.

Існують два основні підходи до самої валідації процесу: експериментальний та аналітичний підходи.

Експериментальний підхід є придатним як до перспективної, так і до супутньої валідації, включає наступне:

- Проведення широких випробувань продукції.
- Випробування, що моделюють процес.
- Провокаційні випробування / найгірший випадок.
- Контроль фізичних параметрів процесу.

Для виробництва нестерильної продукції частіше за інші використовують підхід валідації процесу, заснований на випробування готової продукції в більшому обсязі, ніж це потрібно при звичайному контролі якості. Це випробування включає відбір проб в набагато більшій кількості, ніж це потрібно для звичайного контролю якості і проведення випробування за звичайними специфікаціям. Так, наприклад, кілька сотень таблеток (замість десятків) з однієї серії можуть бути зважені, щоб визначити однорідність дозування. Результати потім статистично обробляються, щоб підтвердити стандартність розподілу і визначити номінальне відхилення від середньої маси, оцінити довірчі межі для конкретного результату і для однорідності

всієї серії. Якщо довірчі межі відхилень знаходяться всередині офіційно допустимих, формується тверда впевненість у тому, що будь-яка випадкова вибірка буде відповідати офіційним специфікаціям.

Подібним чином можуть бути валідовані стадії змішування або гранулювання при виробництві таблеток з низьким дозуванням активного фармацевтичного інгредієнта. Продукцію (проміжну або готову) можна час від часу випробовувати за нестандартними характеристиками. Так, невидимі частинки в парентеральних препаратах можуть бути визначені за допомогою електронних приладів, або таблетки / капсули можуть бути випробувані на профіль розчинності, хоча такі випробування не проводяться для кожної серії.

Випробування, що моделюють процес, використовуються головним чином для валідації розливу в асептичних умовах парентеральних препаратів, які не можуть бути простерилізовані в первинній упаковці. Це випробування пов'язано з наповненням ампул розчинами поживних середовищ при звичайних умовах з наступною інкубацією і контролем росту мікроорганізмів. За сучасними стандартами прийнятний рівень контамінації не повинен перевищувати 0,1%.

Провокаційні експерименти проводяться для визначення стійкості процесу, коли параметри наближаються до критичних меж. Використання вихідної сировини в широких межах параметрів його якості в експериментальних серіях дає можливість оцінити, до яких меж процес все ще забезпечує виробництво готової продукції, що відповідає вимогам специфікацій.

Фізичні параметри процесу контролюються в звичайних виробничих циклах, щоб отримати додаткову інформацію про процес і його надійності. Додаткові температурні датчики встановлюються в автоклав або сухожаровий стерилізатор (на додаток до звичайно використовуваним датчикам), що дозволяє глибше вивчити розподіл тепла для різних завантажень. Вимірювання динаміки проникнення тепла рекомендуються для ін'єкційних препаратів з підвищеною в'язкістю або з обсягом більше 5 мл. Таблетковий процес, обладнаний датчиками тиску, буде корисний для збору статистичних даних про наповнення матриці і, отже, про однорідність маси таблеток.

Аналітичний підхід до валідації процесів заснований на зборі та обробці великого масиву інформації щодо багатьох серій препарату. Якщо виробництво триває гладко протягом усього періоду перед валідацією, то збираються і статистично обробляються дані контролю в процесі виробництва і результати випробувань готової продукції. Результати, включаючи дані вивчення можливостей процесу, аналіз тенденцій і т.п., покажуть, чи знаходиться процес у стані контролю чи ні.

Для ретроспективної валідації можуть бути використані графіки контролю якості. Для цих цілей розглядаються разом дані 10-25 або більше серій, переважно проведених за період не більше 12 місяців. (Серії, відбраковані в процесі звичайного контролю якості, не включаються до такої огляд, так як вони належать до іншої «категорії», а дослідження причин невдачі проводиться окремо). Вибираються критичні параметри якості готової продукції, наприклад, значення кількісного вмісту або активність, однорідність дозування, час розпадання або ступінь

розчинення. Аналітичні результати такого параметра для серій вибираються з попередньої документації з аналізу серій і об'єднуються, при цьому результати кожної серії розглядаються як підгрупи. Підсумкове середнє значення та контрольні межі розраховуються і складається графік або таблиця.

Аналіз графічної інформації дає можливість оцінити надійність технологічного процесу. Процес вважається надійним, якщо дані графіка або таблиці вписуються в контрольні межі, а варіабельність окремих результатів постійна або має тенденцію до зменшення. В іншому випадку, необхідно дослідження і, можливо, удосконалення процесу.

Надійність процесу підтверджується, якщо тривалий час не було відхилень, скарг, повернень, непередбачених побічних реакцій і т.п. Можна вважати, що процес пройшов ретроспективну валідацію, якщо результати статистичного аналізу позитивні та задокументовано відсутність серйозних проблем. Однак слід підкреслити, що такий підхід непридатний для виробництва стерильних препаратів.

Кожен новий процес повинен бути валідований перед затвердженням для комерційного (серійного) виробництва.

Для функціонуючих виробництв стерильної продукції повинні бути валідовані всі процеси, що впливають на стерильність і виробниче навколишнє середовище; найважливішою є стадія стерилізації. Для виробництва нестерильної продукції повинні бути валідовані критичні процеси. Наприклад, при виробництві таблеток і капсул, що містять малі дози сильнодіючих речовин повинні бути валідовані процедури змішування і грануляції щодо однорідності дозування, для інших твердих лікарських форм - процедури пресування (таблетки) і наповнення (капсули) щодо однорідності дозування за масою.

6 ОРГАНІЗАЦІЯ ВАЛІДАЦІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Валідацію не слід проводити як самоціль або для задоволення державних наглядових органів. Валідація надає виробнику впевненість у процесах, обладнанні і матеріалах, виходячи з якої він може формувати довіру замовників чи державних наглядових органів.

Для валідації не існує простих інструкцій чи послідовність, яку слід дотримуватися. Правила або директиви GMP вимагають тільки виконання і документального відображення валідації, в той час як порядок проведення жорстко не регламентується.

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.

Обговорювана нижче програма валідації ілюструє типову послідовність операцій, яку зазвичай проводять з позитивним результатом.

Типові етапи програма 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.

Відповідальність за проведення валідаційних робіт як правило покладена на Відділ забезпечення якості. Для координації діяльності структурних підрозділів створюється валідаційна комісія і валідаційні групи.

6.1 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 РІС 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 4 - Структура організації валідаційної діяльності

6.2 Обґрунтування валідації

До початку валідації слід мати достатню причину в її необхідності. Для пошуку такої причини рекомендується відповісти на наступні питання:

Чи призведе це до поліпшення управління виробництвом?

Чи призведе це до поліпшення якості продукції?

Чи призведе це до поліпшення наших знань про процес?

Чи призведе це до пояснення можливих слабких сторін процесу?

Чи допоможе нам це при дотриманні правил?

Яку допомогу принесе це нашій фірмі?

Чи знизяться за рахунок цього накладні витрати?

Чи справді це необхідно?

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.

Іншими словами, при обґрунтуванні валідації необхідно оцінити, що може дати збій в кожному кроці процесу і до яких наслідків це може призвести.

Якщо є необхідність валідації всіх процесів, то, швидше за все це нездійсненно, та й недоцільно. Тому дуже важливо визначити пріоритети, які дозволять зосередити сили і кошти для дійсно важливих проблем. Природно єдиного рецепту для визначення пріоритетів не існує. Зазвичай з відомих причин перевага віддається стерильній продукції.

6.3 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 процесу зазвичай виглядають наступним чином:

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. 1, 2).

Таблиця 1 - Матриця 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 2 - Матриця відповідальності щодо організації, проведення та оформлення валідаційних випробувань

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

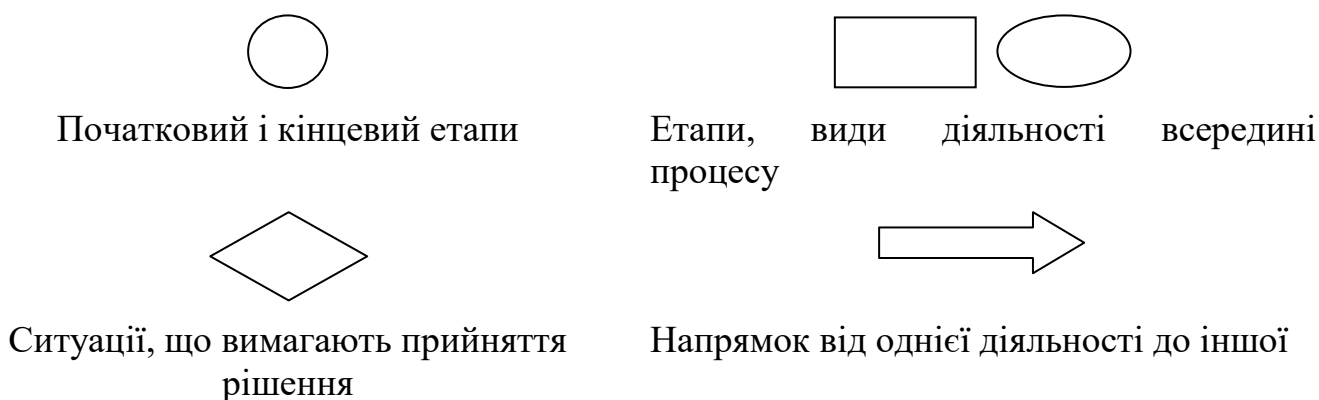
6.4 Предмет валідації

Найбільш важливим для планування валідаційної діяльності є точне визначення об'єкта валідації з точки зору можливого впливу на якість напівпродукту і готової продукції. Найбільш часто з успіхом в якості таких об'єктів 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/ї 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:



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

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.

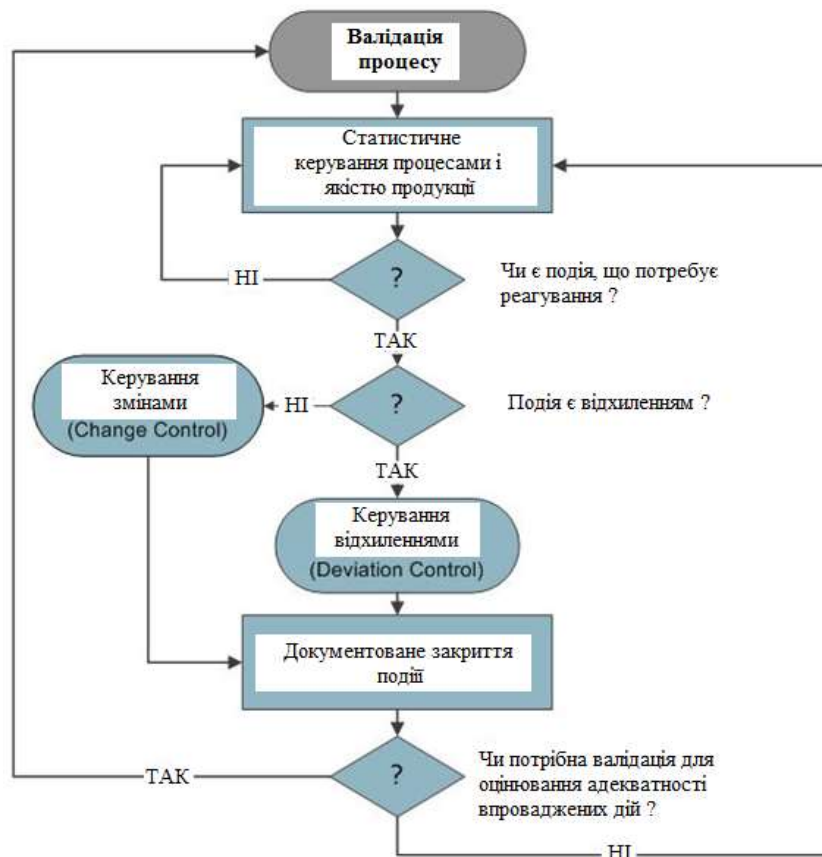


Рисунок 5 – Нагляд над валідованим об'єктом / процесом

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 і поставити перед собою питання: "Що ми отримуємо за ці гроші?"

5 - Документація з усіх важливих фаз. Для успішного проведення валідації рекомендується скласти план валідації (валідаційну протокол), який повинен містити наступне:

- 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.

При складанні валідаційного протоколу слід зважити всі аспекти процесу та способи їх перевірки. Добре підготовлена валідація повинна мати план-графік (наприклад, у формі мережевого або більш простого векторного - причинно-слідчого - графіка). Дотримання плану-графіка повинна забезпечувати керівна група.

6.5 Проведення валідаційних робіт

Проведення валідаційних тестів, випробувань і операцій знаходиться в прямій залежності від обраного способу валідації. Для ретроспективної валідації ці операції в принципі ідентичні звичайним виробничим операціям, які ретельно провалідировані. 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.

Природно, що число таких параметрів впливає на загальний обсяг робіт, які, тим не менш, можна виконувати з високою цілеспрямованістю з використанням статистичної підготовки експериментів. Для оптимізації можна також скористатися і процесами, які виконуються в лабораторних і експериментальних умовах, а також на дослідно-промисловому виробництві.

Якщо ж перспективна валідація проводиться на виробничих серіях, то важливо заздалегідь виконати оцінку інформації про процес (або зі свідчень відділу досліджень і розробок, даних щодо оптимізації або даних з діючого виробництва) таким чином, щоб число серій, що перевіряються не було занадто високо (FDA і PIC вимагають не менше 3 серій).

У разі, якщо буде проводитися ретроспективна валідація, то повинні бути представлені діючі дані щонайменше від 20 серій, які будуть в змозі довести відтворюваність процесу з достатньою надійністю (стандартність 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.

6.6 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.

6.7 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.

7 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.

Валідаційний майстер-план був вперше запроваджений в інструкції організації Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) PH 1/96 "Principles of Qualification and Validation in Pharmaceutical Manufacture".

Валідаційний майстер-план є документом, що описує філософію, стратегію і методологію підприємства при проведенні валідаційних діяльності.

Проведення всіх операцій з валідації - досить складна мультидисциплінарна проблема, що вимагає співпраці експертів різних спеціальностей, тому надзвичайно важливо мати координуючий документ – ВМП рівня стандарту підприємства.

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. 6

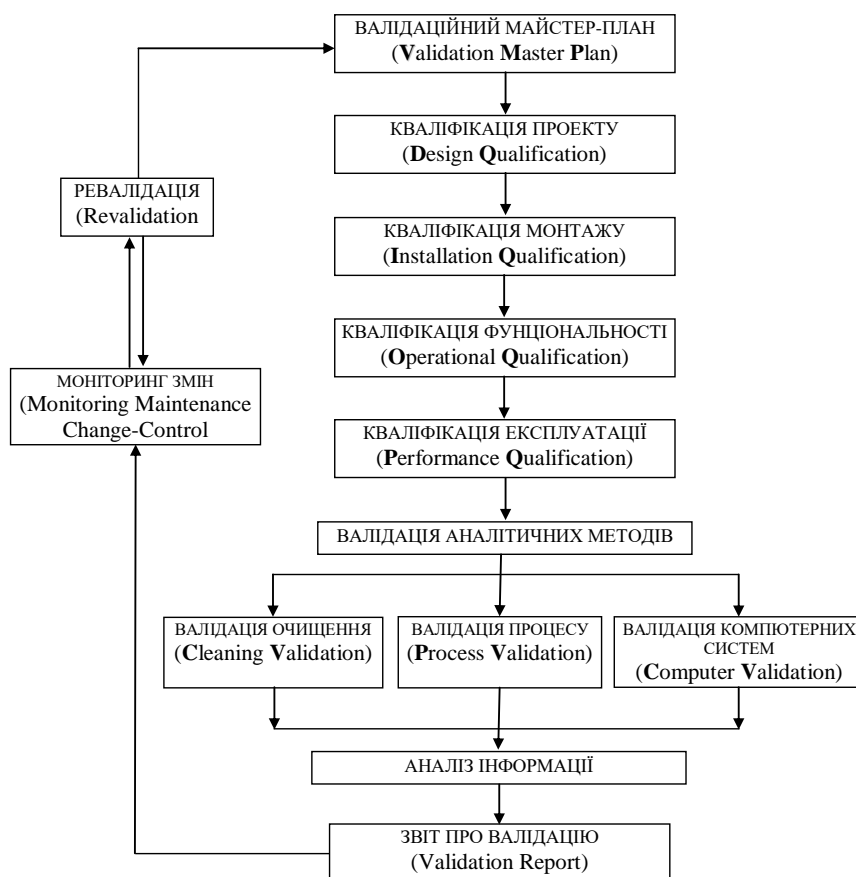


Рисунок 6 - Життєвий цикл валідації

Валідаційний майстер план (ВМП) концентрує філософію фірми щодо валідаційної діяльності і координує всі кваліфікаційні / валідаційні заходи щодо забезпечення виробництва фармацевтичних продукції відповідно до прийнятих міжнародних стандартів. Він також визначає відповідальність за валідаційні процедури і допомагає планувати необхідні заходи.

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 PIC / S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme).

Система валідаційної документації на підприємстві складається з наступних частин:

- 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).

Для розробки VMP важливо вже в початковій фазі підготовки нової виробничої одиниці призначити "валідаційну комісію". Членами комісії мають бути фахівці з області реалізації (проектанти, техніки тощо), технологи (що знають процес виробництва), представники відділень QA/QC і фахівці з різних областей (валідація, мікробіологія тощо).

Крім розробки VMP, комісія повинна організувати всі валідаційні операції і виконувати оцінку отриманих результатів. Бажано, щоб комісія прийняла головні правила по своїй роботі. Ідеальним представляється опис у формі Стандартної операційної процедури фірми (SOP).

В інструкції PIC (PH 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.

VMP на сьогоднішній день - один з головних документів для проведення валідації. Його наявності вимагають компетентні державні органи. Рівень розробки плану безпосередньо відображає здатність фірми (виробника) чітко визначити вимоги процесу виробництва і контролювати його хід. Детально розроблений VMP - одна з головних передумов послідовного проведення всіх валідаційних операцій і контролю за ними.

8 ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1.	Визначення якого поняття наведено? Валідація процесу у разі препарату, який вже розміщений на ринку, на підставі зібраних даних про виробництво, випробування і контроль серій			
	1	Ревалідація	3	Супутня валідація
	2	Ретроспективна валідація	4	Перспективна валідація
2.	Розташуйте стадії валідації фармацевтичного процесу у логічній послідовності			
	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Експлуатаційна кваліфікація</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-left: 10px;">1</div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Функціональна кваліфікація</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-left: 10px;">3</div>	
	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Інсталяційна кваліфікація</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-left: 10px;">2</div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Кваліфікація проекту</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-left: 10px;">4</div>	
	1	4-2-3-1	3	2-4-3-1
	2	4-2-1-3	4	1-3-2-4
3.	Визначення якого поняття наведено? дія з доказу того, що будь-яке устаткування працює належним чином і його робота дійсно приводить до очікуваних результатів			
	1	кваліфікація	3	мониторінг
	2	валідація	4	верифікація
4.	Що не є елементом контролю ризиками:			
	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Ідентифікація ризику</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-left: 10px;">1</div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Прийняття ризику</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-left: 10px;">3</div>	
	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Зниження ризику</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-left: 10px;">2</div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Оцінювання ризику</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-left: 10px;">4</div>	
	1	1	3	3
	2	2	4	4
5.	У якому році поняття «валідація» було внесено до правил GMP?			
	1	1963	3	1979
	2	1957	4	2001
6.	Перспективна валідація, що не завершена до початку серійного виробництва і продовжується під час виробництва називається ...?			
	1	ретроспективною	3	супутньою
	2	верифікаційною	4	робочою
7.	Яке число серій успішних випробувань з валідації рівномірності розподілу і проникнення жару зі застосуванням мікробних контрольних проб є прийнятним, якщо автоклав розрахований на 3 різних варіанти завантаження (А, В, С), для чого використовується три різних циклу стерилізації (№ 1, 2, 3). Для стерилізації завантаження А потрібно цикл № 1, для завантаження В - цикли № 2 і № 3, а для завантажень С - цикл № 3 ?			
	24			
8.	В чому полягає мета проведення валідаційної діяльності фармацевтичного виробництва?			
	1	Адекватність роботи устаткування	3	Забезпечення конкурентоспроможності продукції
	2	Поліпшення управління якістю	4	Забезпечення гарантії якості
9.	Головним документом виробника ліків, що забезпечує комплексну валідаційну діяльність є ...			
	1	валідаційний майстер-план	3	план управління якістю
	2	майстер-план верифікації	4	настанова GMP з валідації
10.	Який з елементів послідовної схеми валідації відсутній? <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-right: 10px;">?</div> ⇒ <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-right: 10px;">DQ</div> ⇒ <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-right: 10px;">IQ</div> ⇒ <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-right: 10px;">OQ</div> ⇒ <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">PQ</div> </div>			

	1	RQ	3	PV
	2	RA	4	RV
11.	Що не є етапом життєвого циклу фармацевтичного продукту?			
	1	Розробка продукту	3	Комерційне виробництво
	2	Аналіз продукту	4	Зняття з виробництва
12.	Яке з понять характеризує діяльність відділу технічного контролю (ВТК) фармацевтичного підприємства?			
	1	Верифікація	3	Ретроспективна валідація
	2	Валідація	4	Тестування
13.	Яку функцію виконує будь-який аудитор?			
	1	Верифікація	3	Валідація
	2	Перспективна валідація	4	Тестування
14.	Які параметри ЧП вимірюють за допомогою термоанемометру?			
	1	Швидкість повітря	3	Температуру ламінарного потоку
	2	Однонаправленість потоку	4	Витрати повітря
15.	Які з об'єктів є обов'язковими під час проведення валідації процесу: 1. Матеріали; 2. Персонал; 3. Приміщення; 4. Обладнання; 5. Стандартні операційні процедури?			
	1	1-2-3	3	2-3-4
	2	2-3-5	4	1-4-5
16.	Кваліфікація, що має за мету проведення і документальне відображення тестів, за допомогою яких доводиться, що дане обладнання, прилад або система виконують вимоги, наведені в специфікації називається ...			
	1	Експлуатаційна кваліфікація	3	Установча кваліфікація
	2	Кваліфікація функціонування	4	Інсталяційна кваліфікація
17.	Валідація процесів у чистих приміщеннях повинна слідувати за ...			
	1	Кваліфікацією проекту	3	Інсталяційною кваліфікацією
	2	Ревалідацією чистого приміщення	4	Кваліфікацією операцій
18.	Що не є елементом загального оцінювання ризику:			
	Ідентифікація ризику 1		Прийняття ризику 3	
	Аналіз ризику 2		Оцінювання ризику 4	
	3			
19.	Визначення якого поняття наведено? систематичне використання інформації для встановлення небезпеки щодо аспекту ризику або для опису проблеми			
	1	Ідентифікація ризику	3	Управління ризиком
	2	Аналіз ризику	4	Оцінка ризику
20.	Що не є елементом послідовності: 1) HACCP; 2) HAZOP; 3) FMECA; 4) FDA; 5) FTA; 6) FMEA; 7) WHO?			
	1	2-5	4	4-7
	2	1-7	5	5-6
	3	3-6	6	1-4
21.	Визначення якого поняття наведено? процес встановлення якісного і кількісного зв'язку між вірогідністю події і тяжкістю шкоди			
	1	Ідентифікація ризику	3	Аналіз ризику
	2	Управління ризиком	4	Оцінка ризику
22.	Для доказу того, що спосіб є валідованим, як правило, слід . . . послідовно виконати процедуру очищення і показати, що всі спроби виявилися успішними			
	1	двічі	3	Декілька раз

	2	тричі	4	періодично
23.	Визначення якого поняття наведено? Документована демонстрація упевненості в тому, що технологічне устаткування і допоміжні системи в стані послідовного працювати в рамках передбачених проектом лімітів і відхилень			
	1	функціональна кваліфікація	3	Установча кваліфікація
	2	Кваліфікація проекту	4	експлуатаційна кваліфікація
24.	Який з елементів послідовної схеми валідації відсутній?			
	1	RQ	3	RV
2	PV	4	IQ	
25.	Яке число серій успішних випробувань з валідації рівномірності розподілу і проникнення жару зі застосуванням мікробних контрольних проб є прийнятним, якщо автоклав розрахований на 3 різних варіанти завантаження (А, В, С), для чого використовується два різних циклу стерилізації (№ 1, 2). Для стерилізації завантаження А потрібно цикл № 1, для завантаження В - цикли № 1 і № 2, а для завантажень С - цикл № 2 ?			
	24			
26.	Розташуйте поняття у логічній послідовності: 1) <u>кваліфікація проекту</u> , 2) аналіз ризиків, 3) настановна кваліфікація, 4) функціональна кваліфікація, 5) експлуатаційна кваліфікація			
	1	1-2-3-4-5	3	3-1-5-2-4
	2	2-1-3-4-5	4	2-1-5-4-3
27.	Першим елементом валідації нових технічних засобів, систем, процесів або обладнання є ...			
	1	IQ	3	DQ
	2	PQ	4	OQ
28.	Що не є елементом послідовності: 1) тестування, 2) валідація, 3) інсталяція, 4) верифікація, 5) варіюляція, 6) кваліфікація, 7) атестація?			
	5			
29.	Що не входить до мінімальної інформації основного плану валідації фірми: 1. Концепція валідації; 2. Організаційні структури; 3. План підготовки персоналу; 4. Опис технічних засобів, систем, устаткування і процесів; 5. Форма документації; 6. Планування і складання графіку; 7. Контроль змін; 8. Посилання на нормативні документи.			
	3			
30.	Розташуйте стадії валідації фармацевтичного процесу у логічній послідовності.			
	1	2-3-4-1	3	2-4-1-3
2	4-1-2-3	4	3-4-1-2	
31.	Яку функцію виконує лікар призначаючи пацієнту конкретні лікарські препарати?			
	1	Верифікація	3	Перспективна валідація
	2	Валідація	4	Тестування
32.	Визначення якого поняття наведено? документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно і з відтворними результатами і приводить до отримання лікарського препарату, який відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і характеристикам якості			
	1	Функціональна кваліфікація	3	Інсталяційна кваліфікацією
	2	Валідація процесу	4	Перспективна валідація
33.	Для успішного проведення ретроспективної валідації мають бути представлені дані щонайменше від ... серій, які будуть в змозі довести відтворюваність процесу з достатньою надійністю			

	1	3	3	10
	2	5	4	20
34.	Визначення якого поняття наведено? документально відбита перевірка комплектності технічної документації, відповідності устаткування затвердженим специфікаціям, коректності його установки, підключення і обв'язування			
	1	Експлуатаційна кваліфікація	3	Функціональна кваліфікація
	2	Операційна кваліфікація	4	Кваліфікація установки
35.	Рівень вібрації у чистих приміщеннях вимірюється за допомогою ...			
	1	Віброклатрону	3	Акселерометру
	2	Децибелометр	4	Анемометру
36.	Яку функцію виконує особа, що підписує акт прийняття в експлуатацію чистого приміщення?			
	1	Верифікація	3	Перспективна валідація
	2	Валідація	4	Тестування
37.	З якою метою фармацевтичні підприємства проводять валідаційну діяльність ?			
	1	Поліпшення якості ліків	3	За для виконання правил GMP
	2	Гарантування якості ліків	4	Забезпечення рівня стерильності 10 ⁻⁶
38.	Визначення якого поняття наведено? графічний інструмент, що дозволяє наочно і систематизовано аналізувати взаємозв'язок наслідків (effects) і причин (causes), які породжують ці сліdstва або впливають на них.			
	1	Діаграма рибного кістяка	3	Діаграма кленового листка
	2	Діаграма Ісікави	4	Діаграма Кантера
39.	Якщо процес не занадто змінювався в ході виконання і використання, то для проведення ретроспективної валідації необхідно зібрати параметри процесу і результати, щонайменше, по ... серіям			
	20			
40.	Для проведення PQ АВТОКЛАВУ типові випробування рівномірності розподілу і проникнення жару зі застосуванням мікробних контрольних проб повинні бути задовільно виконані ... рази(ів) поспіль.			
	1	3	3	10
	2	5	4	20
41.	Яке число серій успішних випробувань з валідації рівномірності розподілу і проникнення жару зі застосуванням мікробних контрольних проб є прийнятним, якщо автоклав розрахований на 4 різних варіанти завантаження (А, В, С, D), для чого використовується три різних циклу стерилізації (№ 1, 2, 3). Для стерилізації завантаження А потрібно цикл № 1, для завантаження В - цикли № 2 і № 3, а для завантажень С і D - цикл № 3 ?			
	30			
42.	Кваліфікація, що має за мету демонстрацію за допомогою відповідного тестування впевненості в тому, що фінальний продукт, що виходить з специфікованого процесу, досягає всіх вимог щодо функціональності і безпеки називається ...			
	1	Експлуатаційна кваліфікація	3	Установча кваліфікація
	2	Кваліфікація функціонування	4	Інсталяційна кваліфікація
43.	Першим елементом валідації нових технічних засобів, систем, процесів або обладнання є ...			
	1	Інсталяційна кваліфікація	3	Установча кваліфікація
	2	Кваліфікація функціонування	4	Кваліфікація проекту
44.	Що є елементом контролю ризиками:			
	Ідентифікація ризику		1	Прийняття ризику
	Зниження ризику		2	Оцінювання ризику
				4

2,3				
45.	Який з елементів послідовної схеми влідації відсутній?			
	1	OQ	3	RV
2	PV	4	IQ	
46.	Яку функцію виконує особа, що підписує акт прийняття об'єкту до експлуатації?			
	1	Верифікація	3	Валідація
2	Перспективна валідація	4	Тестування	
47.	Які з об'єктів є обов'язковими під час проведення валідації процесу: 1. Матеріали; 2. Стандартний порядок дій; 3. Приміщення; 4. Обладнання; 5. Персонал?			
	1	1-2-3	3	2-3-4
	2	2-3-5	4	1-4-5
48.	В чому полягає мета проведення валідаційної діяльності фармацевтичного виробництва?			
	1	Адекватність роботи устаткування	3	Забезпечення конкурентоспроможності продукції
2	Забезпечення якості процесу	4	Поліпшення управління якістю	
49.	Відповідальність за проведення валідаційних робіт як правило покладена на ...			
	1	Відділ забезпечення якості	3	Відділ менеджменту
2	Відділ маркетингу	4	Виробничий відділ	
50.	Який з елементів послідовної схеми влідації відсутній?			
	1	DQ	3	НАССР
2	AQ	4	HAZOR	
51.	Визначення якого поняття наведено? Проведення процесу при таких умовах і обставинах (для параметрів процесу, режимів роботи обладнання), які мають максимальні шанси викликати відхилення процесу або невідповідність продукту в порівнянні з ідеальними умовами			
	1	Прицезійність умов	3	Відхилення процесу
2	Робастність процесу	4	Найгірший випадок	

ЛІТЕРАТУРА

1. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2020 р. – 336с.
2. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів» – Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2016 р. – 36с.
3. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016. – 15 p.
4. 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.
5. Закон України "Про лікарські засоби" від 4 квітня 1996 року № 124/96-ВР.
6. 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.
7. Syed Imtiaz Haider. Pharmaceutical Master Validation Plan. The Ultimate Guide to FDA, GMP, and GLP Compliance. - ST. LUCIE PRESS, 2002. – 209 p.
8. 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.
9. Бармина А. Рекомендации профессионалов. Квалификация и валидация в свете требований GMP // Еженедельник АПТЕКА. – 2008. – № 17 (638). – С. 84-85.