

РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Харитоненко Г.І.¹, Кузьміна Г.І.¹, Прасол А.В.¹, Лісовий В.М.¹, Ковалевська О.І.¹, Вахітова Л.М.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: kharitonenko.gi@rnutd.edu.ua

²Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ досліджень нуклеофільних реакцій, м Київ, Україна, e-mail: lubovvakhitova@gmail.com

Валідація є процесом (діяльністю), що триває протягом всього життєвого циклу продукту і забезпечує гарантовану якість продукту з урахуванням усіх можливих змін, що виникають з часом. Доведено, що важливим елементом у підготовці до проведення валідації є обґрунтоване визначення критичних параметрів технологічного процесу й установлення припустимих відхилень показників якості продуктів, що отримуються на кожній стадії. Запропоновані алгоритми валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів та схема визначення критеріїв прийнятності для показників якості. Розроблені плани валідації технологічних процесів, які містять необхідні форми записів й охоплюють всі необхідні підходи до забезпечення встановлених критеріїв якості. Розроблені підходи та форми документів були ефективно використані при проведенні валідації ряду технологічних процесів виробництва стерильних лікарських засобів на хіміко-фармацевтичному заводі.

Ключові слова: валідація, технологічний процес, критерії прийнятності, варіабельність технологічних параметрів.

DEVELOPMENT OF APPROACHES TO VALIDATION OF TECHNOLOGICAL PROCESS OF MANUFACTURE OF STERILE MEDICINES

Kharitonenko G.I.¹, Kuzmina G.I.¹, Prasol A.V.¹, Lisovyi V.M.¹, Kovalevska O.I.¹, Vakhitova L.M.²

¹Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: kharitonenko.gi@rnutd.edu.ua

²L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Nucleophilic Reaction Research, Kyiv, Ukraine, e-mail: lubovvakhitova@gmail.com

Validation is a process (activity) that lasts throughout the life cycle of the product and provides guaranteed product quality, taking into account all possible changes that occur over time. It is proved that an important element in the preparation for validation is a reasonable determination of the critical parameters of the technological process and the establishment of permissible deviations of product quality indicators obtained at each stage. Algorithms of validation of technological process of production of sterile medicines and the scheme of definition of criteria of acceptability for quality indicators are offered. Plans for validation of technological processes have been developed, which contain the necessary forms of records and cover all the necessary approaches to ensuring the established quality criteria. The developed approaches and forms of documents were effectively used in the validation of a number of technological processes for the production of sterile drugs at the chemical-pharmaceutical plant.

Key words: validation, technological process, acceptance criteria, variability of technological parameters.

Для лікарських засобів надзвичайно важливим є питання забезпечення їх належної якості у процесі виробництва. Ефективно організована валідація технологічних процесів за міжнародними стандартами є обов'язковою складовою життєвого циклу виробництва лікарських засобів, одним із процесів у системі управління якістю сучасних фармацевтичних компаній та поєднує у собі підходи, що викладені у правилах Належної виробничої практики (GMP) та стандартах ISO серії 9000 [2, 3, 4]. Вона спрямована, в першу чергу, на отримання продукції гарантованої якості, доведеної ефективності та встановленої безпеки [1, 6, 7-10]. Валідація технологічних процесів у відповідності до вимог належної виробничої практики проводиться з метою доказу того, що процес, дії персоналу та функціонування систем, які забезпечують даний технологічний процес в

повній мірі відповідають своєму призначенню та дозволяють отримати очікувані результати.

Особливо серйозного ставлення до забезпечення гарантованої якості вимагають стерильні лікарські засоби. Загальні вимоги до організації валідації технологічних процесів виробництва таких препаратів наведені у ряді нормативних документів та методичних матеріалів [2, 4, 7-10], однак практичний досвід свідчить, що їх виконання є досить складним і вимагає належного забезпечення процесу валідації необхідними ресурсами – спеціальним обладнанням та високо кваліфікованими спеціалістами.

Мета дослідження: визначення оптимального обсягу робіт з валідації технологічних процесів виробництва стерильних лікарських засобів та їх документування таким чином, щоб гарантовано підтвердити, що всі критичні параметри, які можуть негативно вплинути на якість продукції, що виготовляється, знаходяться під контролем та ними, в разі необхідності, можна керувати.

Матеріали і методи дослідження.

Матеріалами даного дослідження є державні стандарти України, міжнародні стандарти, інші нормативні документи щодо теоретичних та практичних аспектів, які стосуються валідації технологічних процесів, а також фактичні плани, процедури та звіти з валідації технологічних процесів виробництва стерильних лікарських засобів на хіміко-фармацевтичному заводі. При валідації технологічних процесів були застосовані фізичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні та мікробіологічні методи досліджень. Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

Результати досліджень.

Знайдено рішення, яке б дозволило виконати і документувати роботи з валідації у необхідному для забезпечення належної якості обсязі, у визначені терміни та з мінімальними для підприємства витратами.

1. Визначення термінів проведення валідаційних робіт

Як правило, розробка технології виробництва лікарського засобу є досить тривалим процесом, під час якого технологічні параметри можуть суттєво змінюватись з метою досягнення запланованих критеріїв якості під впливом набутого досвіду з урахуванням отриманих результатів. Починати проведення валідації технологічного процесу доцільно тоді, коли він повністю зрозумілий, тобто визначені ключові параметри та встановлено критерії їх прийнятності. Таким чином, на цьому етапі не має передбачатися внесення суттєвих змін. Враховуючи, що дані з валідації технологічного процесу (крім процесів стерилізації) не вимагаються в повному обсязі на стадії проведення клінічних досліджень, але є складовою частиною досьє на етапі реєстрації лікарського засобу, доцільним бачиться організація проведення валідації на етапі завершених клінічних досліджень, коли технологія виготовлення вже розроблена та апробована, є в наявності специфікації та методи контролю, а препарат знаходиться у фазі нагляду регуляторних органів. Отже, далі незначна варіабельність деяких показників технологічного процесу можлива лише при масштабуванні у виробничі умови при виготовленні препарату в обсязі стандартної серії. Якщо, все ж таки, при впровадженні у виробництво передбачаються зміни параметрів ведення процесу (крім процесів стерилізації), на цьому етапі пропонується проведення валідації тих стадій технологічного процесу та параметрів, які перш за все забезпечують безпеку лікарського засобу та мають гарантовано залишитись незмінними, наприклад, стерильність продукту чи матеріалів первинного пакування, відсутність механічних включень та пірогенів тощо. Повна ж валідація інших параметрів має бути проведена не менш, ніж на трьох послідовних серіях, у подальшому, після відпрацювання таких параметрів у виробничому масштабі. Тоді ж проводять і повну валідацію процесів стерилізації.

2. Визначення об'єктів валідації технологічних процесів

Забезпечення якості при виробництві стерильних лікарських засобів безпосередньо пов'язане зі специфікацією на продукцію, що виготовляється, та, в першу чергу, з вимогами, що стосуються стерильності продукту.

Згідно загальних принципів забезпечення якості [11], об'єктами валідації при виробництві стерильних лікарських засобів є наступні стадії:

- забезпечення відповідних умов виробництва (класів чистоти) – моніторинг середовища по кількості часток, що знаходяться у повітрі робочої зони, перепадів тиску, кількості мікроорганізмів у повітрі та на поверхнях, мікробіологічний контроль операторів;
- підготовка обладнання – стерилізація всіх задіяних одиниць обладнання та допоміжного устаткування. Методи стерилізації такого обладнання мають бути валідованими. Методи дезинфекції зовнішніх поверхонь обладнання, поверхонь чистих приміщень, допоміжного матеріалу, що не контактує з продуктом, також мають бути валідованими. З метою зменшення обсягів робіт на цій стадії валідації та раціонального використання ресурсів доцільно врахувати при проектуванні та застосовувати при рутинному процесі виробництва фармакопейні методи стерилізації [5];
- технологічний процес виробництва – контроль критичних точок на всіх стадіях (наприклад, підготовки ампул/флаконів, приготування розчину препарату, стерилізуючої фільтрації, наповнення ампул/флаконів, контролю на механічні вклучення, маркування ампул/флаконів, пакування у споживчу тару). При валідації власне технологічного процесу забезпечити зменшення обсягів робіт та економічного використання ресурсів можливо за умови врахування позитивних результатів кваліфікації основних одиниць обладнання (наприклад, стадія підготовки та стерилізації допоміжних матеріалів,

з'ємних частин обладнання може бути валідована в рамках кваліфікації стерилізатора).

Обов'язковими умовами, за яких об'єкт може бути валідований, є кваліфікація критичного технологічного обладнання, систем та чистих приміщень, застосування валідованих аналітичних методик, залучення до валідації належним чином навченого персоналу. Результати валідації вважаються прийнятними, якщо дані валідації відповідають критеріям прийнятності при виробництві не менш, ніж трьох послідовних серій препарату. При цьому слід акцентувати увагу на необхідності валідації серій стандартного розміру та врахувати передбачені варіації застосованого технологічного обладнання/схем (наприклад, можливість приготування розчину для ін'єкцій у одному чи другому (але однотипному) реакторі).

3. Визначення основних елементів валідації технологічних процесів

Надзвичайно важливим етапом у підготовці до проведення валідації технологічного процесу є:

- визначення критичних параметрів ведення процесу, що можуть впливати на якість готового продукту, та їх допустимих відхилень;
- встановлення відповідних показників якості та їх критеріїв прийнятності для контролю продуктів, отриманих на кожній стадії технологічного процесу.

З позиції цього доцільно проводити оцінку кожної стадії технологічного процесу ще на етапі розробки лікарського засобу, і саме ці напрямки потребують детальної уваги при проведенні валідації. Необхідно зазначити, що всі технологічні параметри розподіляються на варіабельні, тобто ті, що можуть відхилитись від номінального значення в рамках допустимих відхилень протягом одного технологічного процесу, та стабільні, тобто такі, дотримання яких гарантовано забезпечується роботою обладнання та які протягом одного технологічного процесу зберігають задане значення. До перших, наприклад, можна віднести температуру, тиск,

pH, до других – швидкість роботи автомата, кількість обертів мішалки, час перемішування. Параметрами операційного контролю мають бути як варіабельні, так і стабільні технологічні параметри. При валідації технологічного процесу для варіабельних технологічних параметрів слід моделювати ситуацію «найгіршого випадку», тобто встановлювати максимально допустимі відхилення параметрів в межах критеріїв прийнятності (валідація «рівня дій») [11].

На рисунку 1 приведено розроблений нами алгоритм валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів. Методологічна основа запропонованого алгоритму полягає в наступному:

- 1) критичні параметри технологічного процесу встановлюють при фармацевтичній розробці;
- 2) встановлені параметри диференціюють на стабільні та варіабельні;
- 3) для варіабельних параметрів встановлюють допустимі відхилення;
- 4) перевіряють та підтверджують визначені параметри в точках допустимих відхилень;
- 5) проводять контроль отриманого на кожній стадії технологічного процесу продукту із встановленням допустимих меж для показників якості на етапі валідації.

Для кожної стадії технологічного процесу з урахуванням його специфіки можуть бути розроблені технологічні карти. Розробка та ведення технологічних карт параметрів операційного контролю дозволяють прослідкувати як проходив технологічний процес та як змінювались показники від серії до серії. Параметри, які отримують за результатами здійсненої операції, мають свідчити, що процес пройшов у запланованих умовах. Таким чином, досягається одержання даних, які дозволять гарантувати, що процес є повністю передбачуваним, контрольованим, а отриманий продукт буде мати гарантовану якість.



Рисунок 1. Алгоритм валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів.

Валідацію процесу можна зробити більш ефективною та послідовною за рахунок використання форм, що ідентифікують зміну ключових показників якості на кожній стадії технологічного процесу при виготовленні конкретної серії лікарського засобу. Контроль цих показників показує, що кожна операція чи стадія технологічного процесу має свою мету та забезпечує знаходження контрольованих параметрів в межах критеріїв, встановлених у специфікації. Наприклад, зменшення концентрації домішки можна послідовно і кількісно прослідкувати на стадіях кристалізації та фільтрації. Інший приклад – за рахунок використання певного набору фільтрів, послідовні операції фільтрації розчину та відповідний контроль

якості продукту після кожної такої операції дозволяють прослідкувати динаміку зміни кількості механічних домішок та мікроорганізмів та забезпечують на кінцевій стадії відповідність специфікації ін'єкційного препарату за показниками «механічні включення» та «стерильність». Так можна прослідкувати, як послідовно змінюється певний показник якості та як поступово досягається встановлений критерій прийнятності. Нами запропоновано методичний підхід до проведення валідації в частині встановлення критеріїв прийнятності для показників якості (рис. 2).



Рисунок 2. Схема встановлення критеріїв прийнятності для показників якості

Доведено, що допустимі межі для показників якості при проведенні валідації мають бути встановлені найвужчими (див. п.5 алгоритму валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів). Ці межі, а також допустимі відхилення параметрів технологічного процесу підтверджуються під час проведення валідаційних робіт. При серійному виробництві доцільно встановлювати критерії прийнятності для показників якості більш ширшими, ніж при валідації. Таким чином досягається гарантоване забезпечення якості продукції. Оскільки під час зберігання

продукції протягом терміну придатності показники якості можуть змінюватись, пропонується розширити допустимі межі (критерії прийнятності) цих показників на підставі даних з вивчення стабільності лікарського засобу.

Зрозуміло, що межі для критеріїв прийнятності в останньому випадку не мають перевищувати критеріїв, встановлених Фармакопеєю. Запропонований нами методологічний підхід для встановлення припустимих меж для показників якості на кожному етапі валідації та подальшого промислового виробництва гарантовано забезпечить отримання продукту передбачувано високої якості.

4. Документування процесу валідації

На етапі підготовки до проведення валідації виникає необхідність розробки єдиного документу з валідації. Одним із основних документів вищого рівня є програма підприємства з валідації. Вона має бути чітко встановлена та документована в основному валідаційному плані (ОВП) підприємства. Метою розробки такого плану є встановлення цілей валідації, відповідальних осіб, обсягів та термінів виконання робіт. Крім того, ОВП має містити всі дослідження щодо перевірки критичних параметрів у такій послідовності та за допомогою таких засобів, які б дозволили підтвердити відповідність встановленим критеріям прийнятності.

Нами розроблено основний план проведення валідації технологічних процесів виробництва стерильних лікарських форм, що містить необхідні форми записів та охоплює всі необхідні підходи щодо забезпечення встановлених критеріїв якості. В процесі виконання роботи нами були створені шаблони та форми записів робочих документів з валідації. Розроблені підходи та форми документів були ефективно застосовані при проведенні валідації технологічних процесів виробництва стерильних лікарських засобів на хіміко-фармацевтичному заводі.

Висновки.

1. Показано, що валідація спрямована на якість через всі функціональні операції / стадії технологічного процесу та дозволяє гарантувати постійну відповідність визначених критеріїв.

2. Розроблений, обґрунтований та практично апробований алгоритм валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів із визначенням критичних параметрів технологічного процесу та встановленням допустимих відхилень показників якості. Зазначений алгоритм дозволяє провести валідацію у необхідному для забезпечення належної якості обсязі, у визначені терміни та з мінімальними для підприємства затратами.

3. Розроблено методологічний підхід до встановлення критеріїв прийнятності для показників якості продукції на стадії валідації та подальшого промислового виробництва. За пропонуваного підходу забезпечує отримання продукту передбачувано високої якості.

Список літератури.

1. Бармина А. Рекомендации профессионалов. Квалификация и валидация в свете требова- ний GMP // Еженедельник АПТЕКА. – 2008. – № 17 (638). – С. 84-85.
2. Настанова 42-3.5-2004. Валідація процесів. Належна виробнича практика. – К.: МОЗ України, 2004. – 12 с.
3. Системи управління якістю. Вимоги: (ISO 9001:2000, IDT): ДСТУ ISO 9001-2001. – [На заміну ДСТУ ISO 9001-95, ДСТУ ISO 9002-95, ДСТУ ISO 9003-95; чинний від 2001-06-27]. – К.: Держспоживстандарт України, 2001. – 33 с. – (Національний стандарт України).
4. Настанова 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: МОЗ України, 2001. – 82 с.

5. European Pharmacopoeia, 5th ed. Volume 1. Strasbourg: Council of Europe, France. – 2004. – 901 p.
6. Final Concept Paper. Q 10: Pharmaceutical Quality Systems dated 9 September 2005. – ICH SC, 10 November 2005. – <https://www.ich.org/>
7. Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products: Main Principles. – World Health Organization technical Report Series. – 2003. – № 908. – <http://www.who.int>
8. Good manufacturing practice for sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. WHO Technical Report Series, # 902. Annex 6 – World Health Organization. – 2002. – 220 p.
9. PIC/S Recommendations PI 006-3 «Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation». – 2007. – 26 p. <http://www.picscheme.org/index.php>.
10. PIC/S Recommendations PI 007-3 «On the validation of aseptic processes». – 2007. – 17 p. <http://www.picscheme.org/index.php>.
11. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, 2nd updated edition. Good Manufacturing Practice and inspection. — World Health Organization. – 2007. – 409 p.