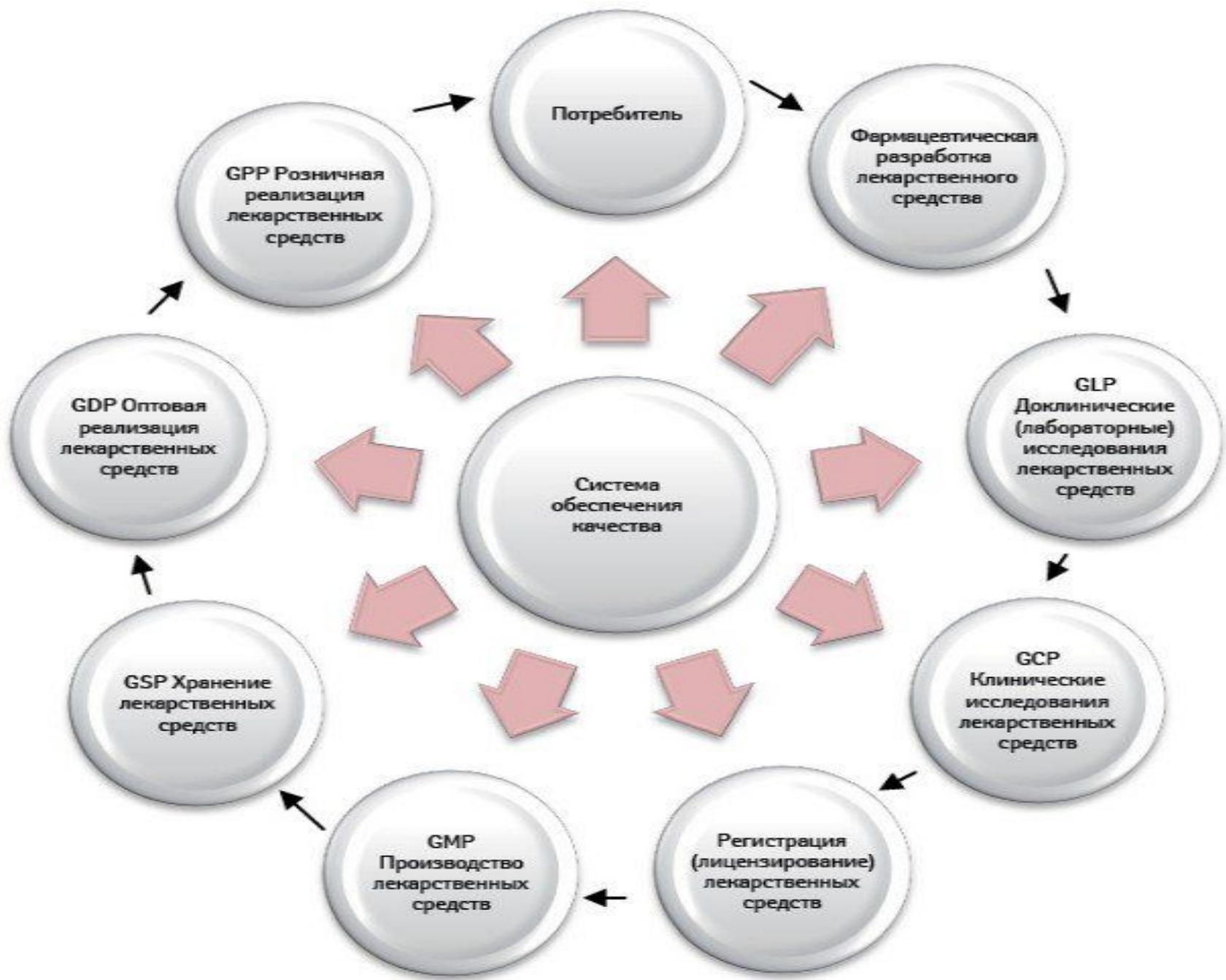
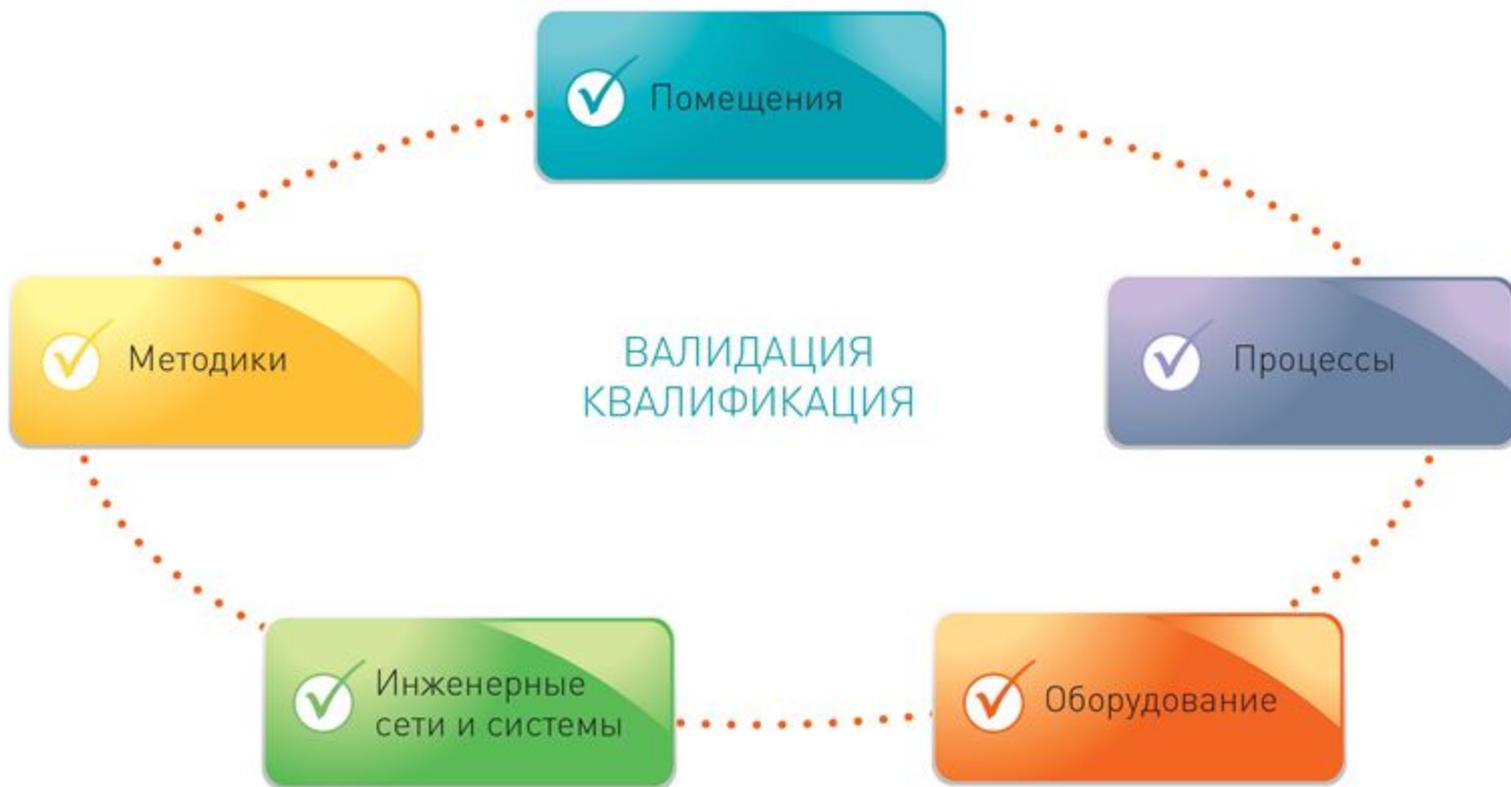


# ВАЛИДАЦІЯ

ЛЕКЦІЯ №1





- До начала работ по валидации процесса необходимо завершить квалификацию критического оборудования и вспомогательных систем. Квалификацию обычно проводят по следующим этапам (по отдельности или в совокупности):
- квалификация проекта: документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению.
- квалификация монтажа: документально оформленное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или модифицированных) выполнен в соответствии с утвержденным проектом, рекомендациями изготовителя и (или) требованиями производителя лекарственных средств.
- квалификация функционирования: документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (установленные или модифицированные) функционируют в соответствии со своим предназначением во всех предусмотренных режимах работы.
- квалификация эксплуатации: документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с установленными требованиями и характеристиками процесса.

# ВАЛИДАЦИЯ

## КВАЛИФИКАЦИЯ

## ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССОВ (PV)

КВАЛИФИКАЦИЯ  
ПРОЕКТНОЙ  
ДОКУМЕНТАЦИИ (DQ)

ВАЛИДАЦИЯ  
АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

КВАЛИФИКАЦИЯ  
МОНТАЖА/УСТАНОВКИ  
(IQ)

ВАЛИДАЦИЯ  
ТЕХНОЛО-  
ГИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕССОВ

ВАЛИДАЦИЯ  
ПРОЦЕССОВ  
ОЧИСТКИ/  
ОБРАБОТКИ

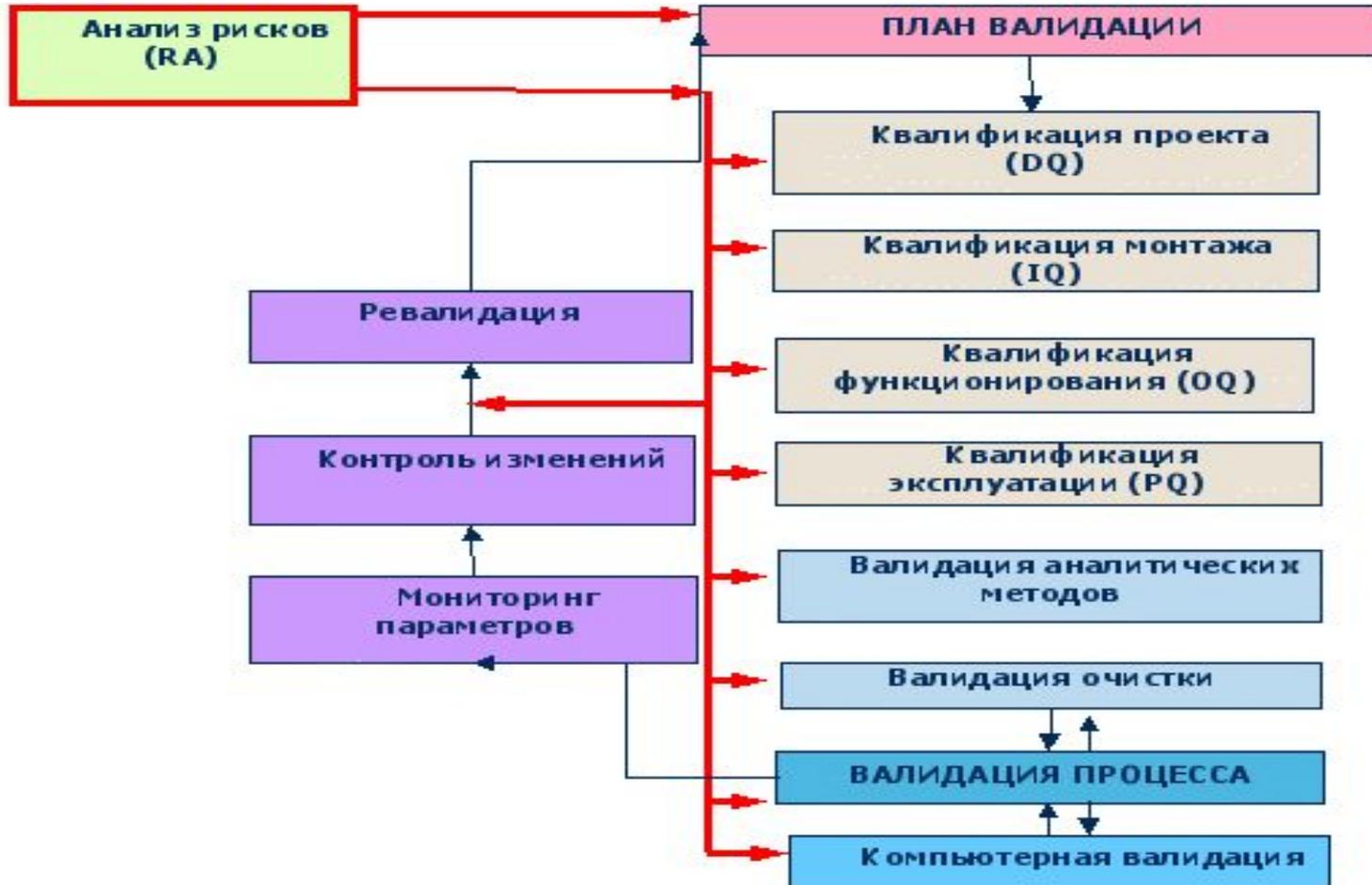
КВАЛИФИКАЦИЯ  
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ  
(OQ)

КВАЛИФИКАЦИЯ  
ЭКСПЛУАТАЦИИ  
(PQ)

- *Технологический регламент* – это нормативный документ, в котором изложены технологические методы, технические средства, нормы и нормативы изготовления лекарственного средства. На основании технологического регламента осуществляется серийное производство химико – фармацевтической продукции. Технологический процесс производства лекарственных средств состоит из отдельных, следующих одна за другой стадий производства.
- *Стадия производства* – совокупность технологических операций, приводящих к получению промежуточного продукта (на конечной стадии – готового продукта). Например, процесс получения таблеток включает следующие производственные стадии: смешивание, гранулирование, прессование. Каждая стадия, в свою очередь, представляет собой сочетание ряда последовательных технологических операций.
- *Технологическая операция* – часть технологического процесса, связанная с обслуживанием одного из основных видов оборудования. Например, в производстве таблеток такими операциями являются: измельчение ингредиентов, взвешивание, просеивание, увлажнение смеси, подлежащей гранулированию и т. д.
- *Технологическая схема* производства должна наглядно (графически в виде блок-схемы) отображать последовательность выполнения работ в данном производстве с подразделением их по стадиям и операциям технологического процесса, указанием основных материальных и энергетических коммуникаций (поступление сырья, подача пара, воды, мест образования отходов, стоющих вод,

# Руководство по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения.

Утверждено 26 сентября 2017 (вступает в силу 29.03.2018 (6 месяцев с момента опубликования))



- По определению PIC/S, **валидация** это:  
«Действия, которые в соответствии с принципами [GMP](#) доказывают, что определенная методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам».
- **Валидация**
- Исследования по валидации должны способствовать надлежащей практике производства; их следует проводить в соответствии с установленными процедурами. Результаты и заключения должны быть оформлены протоколами.
- Если вводят новую производственную рецептуру или новый способ изготовления, то должны быть предприняты действия, демонстрирующие их пригодность для серийного производства. Должно быть доказано, что установленный процесс при использовании специфицированных веществ и оборудования позволяет постоянно получать продукцию требуемого качества.
- Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или материалов, которое может повлиять на качество продукции и/или воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию.
- Процессы и процедуры следует подвергать периодической критической ревалидации, чтобы гарантировать, что они по-прежнему способны приводить к ожидаемым результатам.

# *ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА*

- Валидация процесса производства является документированным подтверждением того, что процесс в пределах установленных параметров может выполняться эффективно и воспроизводимо приводить к получению лекарственного препарата, соответствующего установленным спецификациям и показателям качества.

- процедура, дающая высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, метод или система будет последовательно приводить к результатам, отвечающим заранее установленным критериям приемлемости; в частности, валидация технологических процессов проводится с использованием образцов не менее трех серий реального продукта с целью доказательства и предоставления документального свидетельства, что процесс (в пределах установленных параметров) обладает повторяемостью и приводит к ожидаемым результатам при производстве полупродукта или готового продукта требуемого качества; валидация аналитических методов состоит в определении: точности, воспроизводимости, чувствительности, устойчивости (межлабораторная воспроизводимость), линейности и других метрологических характеристик

- **Валидация необходима при:**

- внедрении новых средств производства, контроля качества, систем обеспечения производства;
- внедрении новых лекарственных средств;
- изменении в средствах производства, системах обеспечения, технологии, методиках;
- периодической проверке функционирования

# Общие положения

- Независимо от используемого при разработке лекарственного препарата подхода, традиционного или расширенного, до начала реализации лекарственного препарата на рынке необходимо валидировать процесс его производства. В исключительных случаях допускается проведение сопутствующей валидации.
- Валидация процесса должна подтвердить, что процесс правильно разработан и способен обеспечивать качество продукции.
- Валидация должна охватывать все предназначенные для реализации дозировки и все производственные участки, используемые для производства товарного продукта.
- Для различных дозировок, размеров серии и размеров упаковки может быть приемлем выбор крайних вариантов (брекетинг), тем не менее, валидация должна выполняться на всех предлагаемых производственных участках. Данные по валидации процесса должны подтверждать пригодность процесса для всех продуктов и на каждом производственном участке.
- Валидация должна проводиться в соответствии с требованиями GMP, полученные данные должны быть собраны по месту производства и доступны для инспекции, если предоставление их в регистрационное досье не требуется (как это указано в разделе VIII настоящего Руководства).

- **Валидация сама по себе не улучшает качества продукции. Ее результаты могут либо повысить степень гарантии качества, либо указать на необходимость совершенствования условий производства.**
- **Организация работ и ответственность определены разделом 7 Стандарта отрасли ОСТ 42-510 (GMP).**
- **Каждое предприятие-производитель должно определить, какая работа по валидации необходима для доказательства того, что в его конкретном случае все критические условия/параметры, используемые при производстве лекарственных средств, находятся под контролем.**
- **Валидации подлежат:**
  - **1. Технологические процессы.**
  - **2. Аналитические методы.**
  - **3. Процессы очистки оборудования, коммуникаций и др.**
  - **4. Процессы санитарной обработки помещений и др.**
  - **5. Технологическое и лабораторное оборудование.**
  - **6. Инженерные системы, непосредственно влияющие на качество полупродукта и готового продукта (обеспечение чистым воздухом, водой, паром, инертным газом, сжатым воздухом и др.).**
  - **7. "Чистые" помещения и зоны, "холодные" комнаты и др.**
  - **8. Компьютерные системы, связанные с процессом и контролем**

Результаты валидации оформляются Отчетом о проведении валидации. *Отчет оформляется отдельно для каждого конкретного вида продукта.*

- ***Валидации не подлежат:***
- 1. Оборудование, не влияющее на качество полупродукта и/или готового продукта.
- 2. Инженерные системы, непосредственно не влияющие на качество продукта, но обеспечивающие устойчивость процесса производства (системы энергообеспечения, паро- и водоснабжения и др.).
- 3. Общие конструктивные элементы зданий и помещений.
- 4. Вспомогательные компьютерные системы, непосредственно не связанные с процессом производства.

# Квалификация (Qualification).

- Начальный этап валидации, который проводится для проверки и оценки проектной документации и условий производства (оборудование, инженерные системы, помещения и др.) на соответствие требованиям нормативной и технической документации.
- Квалификация проводится в указанной последовательности по следующим стадиям:
- Квалификация проектной документации (**Design Qualification - DQ**). Проводится проверка и оценка документации на соответствие требованиям Стандарта отрасли ОСТ 42-510 (GMP).
- Квалификация монтажа (**Installation Qualification - IQ**). Проводится проверка и оценка качества монтажа/установки технологического и лабораторного оборудования, инженерных систем, (чистых помещений и др. Квалификация функционирования (**Operational Qualification - OQ**). Проводится проверка и оценка работоспособности технологического и лабораторного оборудования, инженерных систем, оснащенных чистых помещений и др.
- Квалификация эксплуатации (**Performance Qualification - PQ**). Проводится проверка и оценка надежности и эффективности эксплуатационных параметров технологического оборудования, инженерных систем, функционирующих (чистых) помещений и др.

- а) иногда работы по квалификации на стадиях OQ и PQ возможно и целесообразно проводить одновременно (например, для "холодных" комнат, инкубаторов, холодильников). В этом случае, допускается оформлять объединенный валидационный протокол OQ/ PQ;
- б) квалификация технологического оборудования на стадии OQ может проводиться как с использованием, так и без использования имитатора препарата;
- в) квалификация технологического оборудования на стадии PQ проводится с использованием имитатора препарата или одной серии реального продукта (при необходимости и целесообразности) с целью завершения квалификации.
- Валидация процессов (Process Validation - PV).
- Завершающий этап валидации, который проводится после выполнения всех стадий квалификации условий производства (оборудование, инженерные системы, помещения и др.) в зависимости от вида валидации.
- PV проводится отдельно по каждому процессу с использованием образцов не менее трех серий реального продукта.
- Валидации подлежат как вновь создаваемые (реконструируемые), так и действующие производства (производственные участки, цеха и т.п.).

## . Этапы валидации:

- 1. Квалификация (Qualification).
- 2. Валидация процессов (Process Validation - PV).
- Результаты всех стадий квалификации (DQ, IQ, OQ, PQ) и валидации процессов (PV) оформляются (обязательно во время проведения работ) **валидационными протоколами.**

# . Виды валидации:

- **Перспективная валидация.** Проводится на вновь вводимом или реконструируемом производстве перед его пуском. При перспективной валидации обязательно проведение всех стадий квалификации (DQ,IQ,OQ,PQ) и валидации процессов и аналитических методов.
- **Сопутствующая валидация.** Проводится аналогично перспективной во время серийного производства, если оно не было валидировано ранее. При сопутствующей валидации обязательно проведение всех стадий квалификации (DQ,IQ,OQ,PQ) и валидации процессов и аналитических методов.
- **Ретроспективная валидация.** Валидация процессов и аналитических методов проводится **во время серийного производства** нестерильных лекарственных средств (если оно не было валидировано ранее) на основе анализа ранее полученных документально подтвержденных данных.
- **Повторная валидация** (ревалидация).
  - а) Проводится в плановом порядке в сроки, устанавливаемые предприятием в Отчете о проведении валидации.
  - б) Проводится до возобновления производства в случаях изменения документации и/или условий производства, которые могут повлиять на качество полупродукта и готового продукта, Объем валидационных

# Валидация оборудования

- Все производители оборудования указывают набор определенных характеристик своего продукта.
- Сюда относят: требуемые условия эксплуатации, вес, геометрические размеры, параметры сети питания и многое другое.
- Для пользователей наибольший интерес представляют диапазон работы, **точность и стабильность**.
- Последних два параметра наиболее часто исследуются в ходе валидации, как наиболее критичные для качества продукта.

*Валидация оборудования состоит в подтверждении соответствия параметров точности заявленной в спецификации.* Таким образом, если оборудование было впервые установлено, следует провести его валидацию. Для некоторых типов оборудования валидацию следует проводить также после каждого перемещения

## Валидация процесса

- Традиционная валидация процесса
- Традиционная валидация процесса, как правило, выполняется по завершении фармацевтической разработки и (или) разработки процесса, после масштабирования производственного процесса и до начала реализации готовой продукции.
- В рамках жизненного цикла процесса некоторые исследования по валидации могут быть выполнены на опытно-промышленных сериях до масштабирования процесса. Следует отметить, что размер опытно-промышленной серии должен соответствовать, по меньшей мере, **10 % от размера серии промышленного масштаба** (то есть коэффициент масштабирования должен быть не более 10).
- Для твердых пероральных лекарственных форм размер опытно-промышленной серии, как правило, должен быть не менее 10 % от максимального размера серии промышленного масштаба или 100 000 единиц в зависимости от того, что больше (при этом для ветеринарных препаратов при предоставлении обоснования минимальный размер опытно-промышленной серии может быть меньше, чем 100 000 единиц).
- Если предполагаемый размер промышленной серии менее 100 000 единиц, прогностическое значение результатов валидации, полученных на опытно-промышленных сериях может быть ограничено, и использование такого подхода должно быть обосновано. Для других лекарственных форм размер опытно-промышленной серии должен быть обоснован с учетом риска для пациента, обусловленного несоответствием качества для данной лекарственной формы.

- Проведение полных валидационных исследований на опытно-промышленных сериях, в целом, считается нецелесообразным, поэтому для каждого лекарственного препарата должен быть разработан план валидации процесса для последующего выполнения валидации на сериях промышленного масштаба; может быть приемлемым также выбор крайних вариантов (брекетинг). План валидации процесса должен быть включен в регистрационное досье. В план валидации включают *описание производственного процесса, перечень выполняемых испытаний и критерии приемлемости, описание дополнительных элементов контроля в процессе, данные, которые должны быть собраны*. Обоснование плана валидации, выбранного для процесса, должно быть представлено в подразделе 2.3 модуля 2 «Резюме общего технического документа» регистрационного досье лекарственных препаратов. Сведения по валидации процесса на момент подачи заявления на регистрацию должны быть представительны для предлагаемого процесса в промышленном масштабе для нестандартных продуктов, например, для биологических (биотехнологических) продуктов или если заявителем предлагается нестандартный метод производства (как это приведено в разделе VIII и приложении № 2 к настоящему Руководству).
- В таких случаях данные на ряд последовательных серий промышленного масштаба должны быть представлены до утверждения регистрационного досье. Количество серий должно быть обосновано, исходя из изменчивости процесса, сложности процесса (продукта), знаний о процессе, полученных в ходе разработки, подтвержденным

- Должны быть представлены данные по валидации как минимум трех серий промышленного масштаба, если не обосновано иное количество серий. Может оказаться достаточным данных по одной или двум сериям промышленного масштаба, при наличии данных по опытно-промышленным сериям и соответствующего обоснования, как изложено выше.
- Валидационные исследования должны включать **критические этапы** процесса, включая, при необходимости, проведение дополнительных испытаний.
- ***Непрерывная верификация процесса***
- В качестве альтернативы традиционной валидации процесса может быть использован подход непрерывной верификации процесса, при котором пригодность процесса постоянно контролируется и оценивается. Подход непрерывной верификации процесса может быть использован дополнительно к традиционной валидации процесса или заменять ее.
- Подход непрерывной верификации процесса является научным и основанным на оценке рисков подходом для проверки и подтверждения в режиме реального времени того, что процесс, проводимый в рамках установленных параметров, по утвержденной документации, постоянно приводит к получению продукции, соответствующей всем критическим показателям

- Для внедрения и поддержания непрерывной верификации процесса требуются знание и понимание процесса. Масштаб и степень применения непрерывной верификации процесса будут зависеть от ряда факторов, включая следующие:
- а) наличие предварительных знаний по разработке и производству для аналогичных продуктов и (или) процессов;
- б) степень понимания процесса, полученная в ходе исследований при его разработке и в результате опыта коммерческого производства;
- в) сложность продукта и (или) производственного процесса;
- г) уровень автоматизации процессов и используемых аналитических технологий;
- д) сведения (при необходимости), основанные на жизненном цикле продукта, устойчивости процесса и опыте коммерческого производства для существующих продуктов.
- Обоснование пригодности и целесообразности подхода непрерывной верификации процесса должно быть включено в раздел «Фармацевтическая разработка» регистрационного досье лекарственного препарата и подтверждено данными по крайней мере лабораторных или опытно-промышленных серий. Описание системы непрерывной верификации процесса, включая подлежащие контролю параметры процесса и показатели материалов, применяемые для контроля аналитические методики, должно быть включено в регистрационное досье с перекрестной ссылкой на раздел «Валидация» (как это указано в приложении № 1 к настоящему Руководству). Фактические данные, получаемые в ходе непрерывной верификации процесса промышленного масштаба, должны быть доступны при проведении инспекции производственного участка. Заявитель должен определить и обосновать выбор критических стадий процесса и завершить валидационные исследования до начала реализации продукции. Должно быть представлено обоснование количества серий, которые будут использованы для валидации в зависимости от сложности и ожидаемой изменчивости процесса и имеющегося опыта производственного участка. Непрерывная верификация процесса считается наиболее подходящим методом валидации непрерывных процессов.

- Непрерывная верификация процесса может быть введена на любом этапе жизненного цикла продукта. Этот подход может быть использован при первоначальном коммерческом производстве, для проверки валидированных процессов как часть процедуры управления изменениями или в поддержку процесса постоянного улучшения.
- Выполнение непрерывной верификации процесса осуществляют с соблюдением принципов и требований правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Фармацевтические системы качества (PQS) могут дополнять требования правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.
- Тем не менее, вопросы, относящиеся к самой процедуре соблюдения правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза и фармацевтической системы качества не должны включаться в регистрационное досье, поскольку оценка данных вопросов выполняется при инспектировании промышленного производства лекарственных препаратов на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

1. Валидация процесса начинается уже на стадии его разработки. Полностью процесс валидируется при внедрении его в коммерческое производство. Затем периодически проверяется его валидированность, т. е. способность устойчиво производить продукцию надлежащего качества.
2. С самого начала разработки процесса необходимо проводить анализ рисков, способных помешать выпуску продукции надлежащего качества. Систему управления процессом (контроль процесса) следует создавать с учетом выявленных рисков. При этом валидация процесса также проводится с учетом выявленных рисков, в том числе и для ситуаций относящихся к «наихудшему случаю».

Согласно современному подходу к обеспечению качества лекарственных препаратов, каждый фармацевтический продукт проходит четыре последовательных стадии жизненного цикла

1. Разработка продукта и процесса его производства (Product and Process Design);
2. Внедрение продукта и процесса в коммерческое производство (Technology Transfer);
3. Коммерческое производство продукта (Manufacturing);
4. Снятие продукта с производства (Product Descontinuation).

# Разработка фармацевтического продукта и процесса его производства

- На первой стадии жизненного цикла производится сбор данных о процессе и достигается его глубокое понимание (Process Knowledge and Understanding). Определяется совокупность оптимальных значений технологических параметров, с помощью которых гарантируется получение продукта заданного качества. С помощью анализа рисков выявляются критические этапы производственного процесса и критические технологические параметры.
- Также определяется стратегия управления производственным процессом (Process Control), которая позволит эффективно и надежно поддерживать технологические параметры в заданной области значений.
- Рекомендуется на этой стадии использовать такие инструменты, как анализ рисков, а также планирование эксперимента (Design of Experiments –DOE). С их помощью можно существенно сократить объем и продолжительность исследований, как в лабораторном, так и в полупромышленном (пилотном) масштабе. Более того, они позволяют эффективно выявить изменчивость и взаимозависимость технологических параметров, а также выработать эффективные меры контроля критических этапов процесса.
- От разработчиков требуется предоставить многократно проверенные (статистически достоверные) доказательства того, что, несмотря на любые **допустимые** изменения сырья, материалов, технологических сред (вода, пар, сжатый воздух), качества производственной среды, технологических параметров, персонала и др., процесс будет гарантированно обеспечивать продукцию надлежащего качества. Для этого разработчику сначала требуется определить:
- а) научно и экспериментально обоснованные **количественные и качественные** требования (диапазоны допустимых значений) ко всем элементам производственного процесса, соблюдение которых позволит гарантировать выпуск продукции надлежащего качества;
- б) перечень **контрольных мер** (мер по управлению процессом), с помощью которых обеспечивается удержание всех элементов производственного процесса внутри их диапазонов допустимых значений, и, тем самым, гарантируется выпуск продукции надлежащего качества;
- Именно эти две составляющих технологической разработки образуют так

- Технологическое пространство процесса содержит, с одной стороны, требования ко всем элементам технологического процесса, т.е. к сырью и материалам, помещениям, оборудованию и технологическим средам, производственной среде, всем этапам технологического процесса, персоналу и др., а с другой – меры управления процессом, направленные на гарантированное обеспечение надлежащего качества продукции.
- Самым тщательным образом следует обрабатывать именно контрольные функции. Для этого необходимо проводить испытания в искусственно создаваемых ситуациях (наихудший случай- Worst Case), которые соответствуют наихудшим (граничным) значениям допустимых диапазонов технологических параметров. Эффективность мер контроля (управления) технологическим процессом следует многократно проверять для получения надежного результата.
- Чтобы свести к минимуму число повторных испытаний, уже на ранних стадиях в исследованиях и разработках рекомендуется применять планирование экспериментов (Design of Experiments – DOE). DOE позволяет получить статистически достоверную информацию о взаимной зависимости различных технологических параметров и значительно сократить объем и продолжительность работ. DOE также дает возможность кратчайшим путем выявить область оптимальных значений технологических параметров.

-

- Рекомендуется применять и различные инструменты анализа рисков, в частности, систему НАССР (Hazard Analysis and Critical Control Points). Достоинство этой системы состоит в том, что она представляет собой научный и системный подход к управлению производством, гарантированно обеспечивающий выпуск продукции надлежащего качества. Она сокращает объем работ за счет того, что работает с главным и игнорирует множество второстепенного. Ее применение обеспечивает новое видение и понимание технологического процесса. Система НАССР позволяет надежно и эффективно найти все критические этапы производственного процесса, выявить опасные факторы, способные помешать выпуску продукции надлежащего качества, определить критические (допустимые) пределы технологических параметров, создать систему мониторинга и разработать комплекс предупредительных и корректирующих действий (Corrective and Preventive Actions-САРА), с помощью которых обеспечивается управление процессом.
- Весь процесс технологических исследований и разработок рекомендуется строго документировать в соответствии с надлежащей практикой документирования (Good Documentation Practice).

# *Квалификация эксплуатации (Performance Qualification – PQ).*

- PQ- является вторым элементом стадии квалификации технологического процесса и проводится на стадии его внедрения в промышленное (коммерческое) производство. PQ выполняется в реальных производственных помещениях, на реальном технологическом оборудовании и с реальными системами технологических сред (каждые из которых предварительно квалифицированы), с персоналом, обученным вести производственный процесс, с использованием реальных процедур управления производственным процессом, а также с использованием реального сырья и материалов, для того, чтобы произвести коммерческие партии готовой продукции.
- Успешное выполнение PQ должно подтвердить правильность определения технологического пространства процесса (Design Space) и продемонстрировать, что промышленный производственный процесс проводится так, как ожидалось.
-

- Успешное выполнение PQ, показывает, что достигнут важный пункт в жизненном цикле продукции. Т.к. именно успешное выполнение PQ является обязательным условием для начала промышленного производства и коммерческой реализации продукта. Принятие решения о начале коммерческой реализации продукции следует делать на основе данных, полученных при производстве промышленных партий. Данные, полученные на стадиях лабораторных и пилотных исследований, могут дать дополнительное обоснование для принятия такого решения. При принятии решений учитывается общий уровень знаний о процессе, имеющийся на предприятии, а также предыдущий опыт производства аналогичной продукции. Применение статистических методов позволяет определить необходимое и достаточное число партий продукции, которое должно быть наработано при проведении PQ для получения статистически достоверной информации, подтверждающей валидированность процесса.
- Во многих случаях PQ предполагает использование большего объема отбора проб и проведения большего числа тестов, чем в обычном производстве. Уровни мониторинга процесса и проводимых испытаний должны быть такими, чтобы подтвердить однородность качества продукта во всей партии. Предполагается, что таким более высоким уровнем тестирования следует сопровождать всю стадию квалификации процесса.
- Обращается внимание на то, что если в процессе производства используются материалы с ограниченным сроком действия (например, фильтры или хроматографические сорбенты), то повторное их использование без потери качества продукта, может быть подтверждено соответствующими лабораторными исследованиями. Однако, при выполнении PQ в коммерческом производстве, следует подтвердить установленные сроки годности таких материалов.

-

- **Протокол квалификация эксплуатации (Protocol PQ).**

- Для этой стадии валидации процесса необходимо наличие письменного документа (протокола), который определяет требования к условиям производства, мерам контроля, отбору проб и тестированию, а также ожидаемым результатам. Рекомендуется, чтобы этот документ содержал следующее:
  - - описание условий производства, включая технологические параметры, их предельные значения и требования к сырью и материалам.
  - - перечень данных, которые собираются при испытаниях, когда и как они оцениваются;
  - - перечень тестов, которые выполняются в процессе производства и критерии приемлемости для каждого значительного этапа производства;
  - - план отбора проб, включая точки отбора проб, число проб, частоту отбора проб для каждой операции. При этом необходимо, чтобы число проб было достаточным, чтобы получить статистически достоверную информацию о качестве продукции как внутри одной партии, так и сравнительную между партиями;
  - - критерий для принятия обоснованного заключения о том, что процесс обеспечивает производство продукции надлежащего качества (этот критерий должен включать описание статистических методов, используемых для оценки всех собранных данных, а также порядок учета и обработки данных о выявленных отклонениях);
  - - данные о проекте производственных помещений, о квалификации технологического оборудования и систем технологических сред, об обучении персонала и о проверке сырья и материалов;
  - - статус валидации аналитических методов, используемых при измерениях, выполняемых в процессе производства, контроле качества полупродуктов и готовой продукции;
  - - проверку и утверждение соответствующими службами предприятия и отделом контроля качества.
- 

- **Выполнение работ по протоколу квалификации эксплуатации и составление отчета.**

- Работы по протоколу PQ не начинаются до проверки и утверждения протокола PQ соответствующими отделами и отделом контроля качества. Отклонения от протокола PQ, должны быть обоснованы, рассмотрены и утверждены всеми указанными отделами.
- Производственный процесс должен выполняться в соответствии с условиями регламента. Партии продукции при PQ следует нарабатывать в нормальных условиях и с тем же производственным персоналом, который будет работать на всех участках производства при коммерческом выпуске продукта. Нормальные производственные условия, должны включать в себя технологические среды (такие как, например, сжатый воздух и вода фармацевтического качества), материалы, персонал, качество производственной среды и производственные процедуры.
- После выполнения работ по протоколу PQ следует своевременно составить отчет о выполненных работах. В него необходимо включать:
  - - обсуждение и рассмотрение всех аспектов протокола;
  - - итоговый обзор и анализ собранных данных, как это предписывается протоколом;
  - - оценка любых неожиданных наблюдений и полученных дополнительных данных, которые не были указаны в протоколе;
  - - обзор и обсуждение всех несоответствий производственного процесса (таких как отклонения и расхождение результатов испытаний) или любой другой информации, способной поставить под сомнение валидированность процесса;
  - - детальное описание любых корректирующих действий или изменений, которые необходимо было предпринять в существующих технологических операциях и мерах контроля;
  - - ясное заключение о том, что полученные данные показывают, что процесс отвечает условиям, определенным в протоколе и, что процесс находится в соответствующем состоянии контроля. Это заключение необходимо делать, на основании документированных доказательств для того, чтобы получить разрешение на процесс и на реализацию партий продукции, выпущенной при PQ. Если это не достигнуто, то в отчете следует указать, что необходимо сделать, чтобы достичь такое состояние при повторном PQ.
- - включать данные о проверке и утверждении отчета всеми обозначенными отделами и отделом контроля качества.

# Комбинированный подход

- Допускается использование также комбинированного подхода, заключающегося в применении традиционного подхода к валидации и непрерывной верификации процесса для различных стадий производства. В регистрационном досье должно быть четко определено, какой подход к валидации используется на различных стадиях производственного процесса. Количество серий и размер серий, требуемых для валидации, будут зависеть от степени использования непрерывной верификации процесса. К нестандартным процессам (как это указано в разделе VIII настоящего Руководства), для критических операций которых не используется непрерывная верификация процесса, должны применяться требования к валидации процесса, приведенные в подразделе 1 раздела V настоящего Руководства, при отсутствии другого обоснования. 14 4. Верификация проектного поля
- Проектное поле обычно разрабатывается на основе лабораторных или опытно-промышленных серий. При масштабировании коммерческий процесс, как правило, проводят и валидируют в определенной области проектного поля, которая определена как целевой интервал или нормальный рабочий диапазон. В течение жизненного цикла продукта изменение параметров и характеристик процесса в пределах проектного поля (то есть в пределах рабочих диапазонов процесса и показателей качества материалов) может привести к появлению более высоких или не выявленных при разработке неизвестных рисков. По этой причине, а также в зависимости от того, как изначально было определено проектное поле и валидирован процесс, может потребоваться подтверждение пригодности новой области в рамках проектного поля (путем предоставления доказательств того, что все показатели качества продукции все еще соответствуют установленным критериям), то есть «верификация проектного

- Если не было показано что параметры, изученные при разработке проектного поля, масштабируются независимо от масштаба производства, а процесс был валидирован с использованием традиционного подхода, потребуется верификация проектного поля и включение в регистрационное досье плана верификации. Применение непрерывной верификация процесса может способствовать подтверждению пригодности проектного поля в течение жизненного цикла продукта. В этом случае верификация проектного поля должна рассматриваться как часть системы непрерывной верификации процесса
- В зависимости от изменчивости параметров и характеристик процесса и их перемещения по проектному полю (то есть колебаний в пределах оптимальных рабочих параметров (валидированных диапазонов) или в новой области проектного поля с появлением более высокого или неизвестного риска) план верификации может включать показатели качества (QA) и параметры процессов (PP's), не включенные в систему рутинного контроля процесса (например, мониторинг или испытания тех QA и PP's, которые, как ожидается, будут зависеть от масштаба производства и, если применимо, от оборудования). Нет необходимости верифицировать все области проектного поля или допустимые пределы проектного поля.
- В принципе, должно быть верифицировано более одной области проектного поля, но поэтапный подход для корректировки утвержденного проектного поля в течение жизненного цикла продукта также является приемлемым.

# Масштабирование

- Во избежание повторения длительных и дорогостоящих испытаний необходимо должным образом организовать сбор информации и данных о ходе исследований при разработке, оптимизации и масштабировании процесса. Данную информацию представляют для обоснования того, что масштабирование процесса может быть достигнуто без потери качества при проведении промышленного процесса.
- Если размеры серий предлагаются в определенных диапазонах, следует привести обоснование того, что изменение размера серии не окажет отрицательного влияния на критические показатели качества готовой продукции. Предполагается, что эти параметры, изложенные в плане валидации процесса при изменении размера серии будут проверены повторно, если не предоставлены доказательства того, что процесс независим от масштаба, или если не используется непрерывная верификация процесса.

# Пострегистрационный контроль изменений

- Необходимо установить четкие процедуры для управления изменениями, предлагаемыми для производственного процесса. Такие процедуры являются частью требований правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза и в регистрационном досье обычно не указываются. Процедуры контроля изменений должны обеспечивать получение достаточного количества данных, собранных с помощью утвержденной стратегии контроля, для подтверждения того, что измененный процесс позволяет получать продукцию требуемого качества и обеспечивать тщательное документирование и утверждение всех элементов, связанных с изменением, включая оценку необходимости внесения изменений в регистрационное досье.
- Более подробная информация об изменениях, требующих внесения в регистрационное досье, приведена в приложениях №№ 19 и 20 к правилам регистраци

# **Общая схема проведения валидации на действующем производстве**

## **Объект валидации Предварительный этап**

Аналитические методы Квалификация лабораторного оборудования на стадиях IQ и OQ.

Технологические процессы Квалификация на стадиях IQ,OQ и PQ.

Вспомогательные процессы (очистка, санитарная обработка и др.) Валидация эффективности очистки и др. процессов.

Инженерные системы (обеспечение чистым воздухом, водой, паром, инертным газом, сжатым воздухом и др.) При необходимости, квалификация отдельных элементов систем, в т.ч. (например, критические зоны, фильтры) и компьютерных подсистем.

Производственные и лабораторные помещения ("чистые" помещения и зоны, "холодные" комнаты и др.) Квалификация на стадии DQ и IQ.

## **Основной этап**

Валидация фармакопейных и не фармакопейных методов.

Валидация каждого процесса (с оформлением валидационных протоколов PV).

Валидация каждого процесса (с оформлением валидационных протоколов PV).

Квалификация системы в целом (IQ,OQ и PQ).

Квалификация помещений в оснащем состоянии (протоколы OQ) и в функционирующем состоянии (протоколы PQ).

# Для планирования валидации используется документация

1. Проектная документация, разработанная в установленном порядке.
2. Приемно-сдаточная документация, подтверждающая завершение строительно-монтажных и пусконаладочных работ;
3. Регламенты, фармакопейные статьи, стандартные операционные процедуры, производственные инструкции, спецификации и сертификаты соответствия (оборудование, сырье, материалы, конструкции, средства измерений и др.);
4. Обязательным элементом планирования является разработка форм валидационных протоколов, отчетов, методик.

**Основным документом планирования валидации является валидационный план (ВП).**

- 4.1. Требования к составлению ВП и ответственность определены разделом 7 Стандарта отрасли ОСТ 42-510 (GMP).
- 4.2. Каждое предприятие определяет методику проведения валидации исходя из специфики производства. ВП должен корректироваться по результатам контроля за изменениями на действующем производстве.
- 4.3. ВП должен содержать описание работ по валидации в целом и относящимся к критическим условиям/параметрам, их организационную структуру (этапы, стадии) и график их выполнения.

Рекомендуемое содержание ВП дано в приложении "Г".

- 5.5. ВП позволяет:
  - 5.5.1. Руководству предприятия знать, что входит в программу по валидации, необходимые для этого время и денежные средства, состав исполнителей и привлекаемых организаций или экспертов.
  - 5.5.2. Членам группы по валидации знать свои задачи и ответственность.
  - 5.5.3. Инспекторам GMP понять подход предприятия к валидации, структуру и организацию всей работы по валидации.

# Примерное содержание валидационного плана (Рекомендуемое)

Валидационный план включает в себя следующие положения, информацию, документы:

1. Цели и задачи валидации (политика предприятия в отношении проведения валидации).
2. Распределение ответственности за проведение валидации/квалификации, написание и утверждение валидационных протоколов, и др.
3. Термины и определения.
4. Нормативные ссылки.
5. Организационная структура (сценарий) валидации, включая:
  - 5.1. Вид, стадии и этапы валидации/квалификации.
  - 5.2. Место и время проведения работ. Привлекаемые сторонние организации и/или эксперты.
  - 5.3. Формы валидационных протоколов, отчетов, сводных таблиц и др.
  - 5.4. Калибровка/поверка средств измерений.
  - 5.5. Перечень работ по валидации процессов и квалификация условий производства (технологическое и лабораторное оборудование, инженерные системы, "чистые" помещения и др.). При этом обосновывается исключение отдельных объектов/процедур валидации.
  - 5.6. Требования к персоналу, учесть в проведении валидации/квалификации.
  - 5.7. Условия периодической корректировки валидационного плана.
6. Описание предприятия, производства/участка, процесса, оборудования, инженерных систем, продукта и др. (в т.ч. даются ссылки на другие документы).
7. Перечень методик проведения испытаний (измерений, отбора проб и др.). Критерии оценки результатов, критические условия/параметры.
8. График проведения работ рекомендуется оформить в виде таблицы с указанием наименования объекта валидации/квалификации, стадии/этапов, валидаторов, ответственных за согласование/утверждение протоколов, времени и места, идентификация СОПов, стоимости и т.п.
9. Необходимые приложения (чертежи, схемы и др.).

# Схема валидации процесса в регистрационном досье должна

- **содержать следующую информацию:**
- краткое описание процесса с указанием критических стадий или критических параметров, которые необходимо контролировать в ходе валидации;
- спецификацию на готовую продукцию;
- подробные сведения о аналитические методы (ссылка на соответствующую часть регистрационного досье) контроль, предлагается в процессе производства, и критерии приемлемости;
- дополнительные испытания, которые должны быть проведены (с предлагаемыми критериями приемлемости и сведениями с валидацией аналитических методик, при необходимости);
- план отбора проб: где, когда и как отбирать пробы;
- подробные сведения о способах протоколирования и оценки результатов;
- график проведения.

# WBS/ Валидация чистых зон



