



НФаУ

**КВАЛІФІКАЦІЯ І ВАЛІДАЦІЯ У
ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ТА
БІОТЕХНОЛОГІЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ**

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ І
САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**

Харків

НФаУ

2025

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КВАЛІФІКАЦІЯ І ВАЛІДАЦІЯ У
ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ТА
БІОТЕХНОЛОГІЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ І
САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

Харків
НФаУ
2025

УДК 615:543.062:006.015.5(072)

Автори: С. І. Трутаєв, О. С. Кухтенко

Рецензенти: Хохленкова Н. В., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри Біотехнології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків

*Рекомендовано ПМК з технологічних освітніх компонент
Національного фармацевтичного університету
(протокол № 6 від 06.05.2025 р.)*

Трутаєв, С. І. Кваліфікація і валідація у фармацевтичному та біотехнологічному виробництві : метод. рек. для практ. занять і самостійної роботи / С. І. Трутаєв, О. С. Кухтенко. – Харків : НФаУ, 2025. – 77 с.

Методичні рекомендації розроблено для здобувачів вищої освіти і містять необхідні матеріали, як для роботи на практичних заняттях, так і для самостійної підготовки та самооцінювання. Структура рекомендацій забезпечує послідовне вивчення матеріалу та закріплення знань. Зокрема, вони включають: питання для обговорення на занятті, що сприяють інтерактивній взаємодії під час заняття; практичні завдання, орієнтовані на формування професійних навичок; а також теоретичні питання у вигляді тестів для ефективного закріплення кожної теми освітньої компоненти.

Методичні рекомендації рекомендовані для здобувачів вищої освіти закладів вищої освіти фармацевтичного та біотехнологічного профілю і фармацевтичних факультетів закладів вищої освіти медичного профілю III–IV рівнів акредитації, аспірантів, наукових співробітників, інженерів та проєктантів.

УДК 615:543.062:006.015.5(072)

© С. І. Трутаєв, О. С. Кухтенко
© НФаУ, 2025

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	4
Вступ	5
ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 1. Кваліфікація у фармацевтичному (біотехнологічному) виробництві.....	6
ТЕМА 1. Кваліфікація та валідація: загальні положення.....	6
ТЕМА 2. Загальні принципи документування робіт з валідації на фармацевтичному підприємстві.....	10
ТЕМА 3. Кваліфікація, як початковий етап валідації.....	19
ТЕМА 4. Чисті приміщення у фармацевтичному виробництві.....	30
ТЕМА 5. Персонал: вимоги, відповідальність.....	39
Примірний перелік питань до проведення контролю ЗМ 1.....	46
ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 2. Валідація у фармацевтичному (біотехнологічному) виробництві.....	48
ТЕМА 6. Валідація процесів виробництва лікарських форм.....	48
ТЕМА 7. Валідація аналітичних методик.....	56
ТЕМА 8. Валідація очищення.....	61
Примірний перелік питань до проведення контролю ЗМ 2.....	71
Список використаної літератури.....	73

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

DQ – Design qualification (кваліфікація проекту);

FAT – Factory acceptance testing (приймальні випробування на підприємстві-виробнику);

GMP – Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика);

HVAC – Heating, Ventilation, & Air Conditioning (Опалення, вентиляція та кондиціювання);

IQ – Installation Qualification (кваліфікація монтажу);

ISO – International Organization for Standardization (Міжнародна організація зі стандартизації);

LOAEL – lowest observed adverse effects level (Найнижчий спостережуваний рівень несприятливих ефектів);

NOAEL – no observed adverse effect level (відсутність спостережуваного рівня несприятливих ефектів);

OQ – Operation Qualification (кваліфікація функціонування);

PQ – Performance Qualification (кваліфікація експлуатації);

SAT – Site acceptance testing (приймальні випробування на виробничій ділянці);

SOP/СОП – Standard Operating Procedure (стандартна операційна процедура);

URS – User requirements specification (специфікація вимог користувача);

VMP – Validation Master Plan (Валідаційний майстер-план);

АМ – аналітична методика;

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ДФУ – Державна фармакопея України.

ВСТУП

Фармацевтична та біотехнологічна галузі відіграють критично важливу роль у забезпеченні здоров'я населення, вимагаючи від виробників найвищого рівня якості, безпеки та ефективності своєї продукції. Гарантія цих показників на всіх етапах життєвого циклу продукту – від розробки до випуску – є фундаментальним принципом Належної виробничої практики.

Ключовими інструментами забезпечення та документального підтвердження відповідності виробничих та контрольних процесів встановленим вимогам є кваліфікація та валідація. Кваліфікація обладнання, інженерних систем та приміщень слугує необхідною передумовою, яка підтверджує їх правильну інсталяцію, функціонування та відповідність специфікаціям. Валідація ж процесів, методик та систем надає високий ступінь впевненості в тому, що вони послідовно та відтворювано дають результати, що відповідають заздалегідь визначеним критеріям якості. Ці підходи є невід'ємною частиною фармацевтичної системи якості та забезпечують надійність, відтворюваність та цілісність усіх операцій.

Ці методичні рекомендації розроблено з метою надання системного уявлення про принципи, підходи та практичні аспекти кваліфікації та валідації у сучасному фармацевтичному та біотехнологічному виробництві. Видання має на меті ознайомити з практичними аспектами майбутньої професійної діяльності здобувачів вищої освіти відповідних спеціальностей у засвоєнні теоретичних основ та формуванні практичних умінь, необхідних для розуміння та реалізації вимог GMP у сфері кваліфікації та валідації.

Набуті знання та сформовані уміння стануть міцним фундаментом для успішної професійної діяльності у високорегульованій галузі фармацевтичного та біотехнологічного виробництва, де якість є безапеляційним пріоритетом.

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 1.
КВАЛІФІКАЦІЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ
(БІОТЕХНОЛОГІЧНОМУ) ВИРОБНИЦТВІ

ТЕМА 1. КВАЛІФІКАЦІЯ ТА ВАЛІДАЦІЯ:
ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Мета. Сформуванати у здобувачів вищої освіти базове розуміння сутності, важливості та взаємозв'язку кваліфікації та валідації в контексті фармацевтичного виробництва. Розкрити ключові поняття, принципи та нормативні основи кваліфікації та валідації, а також ознайомити з їхнім значенням для забезпечення якості, безпеки та ефективності продукції.

Теоретичні питання для розгляду на занятті

Блок 1: Кваліфікація

1. Розкрийте сутність поняття «кваліфікація». Мета проведення в фармацевтичній промисловості.
2. Основні етапи, з яких складається процес кваліфікації. Обґрунтування доцільності та важливості кожного етапу.
3. Обговорення порівняльного аналізу між кваліфікацією та валідацією: принципові відмінності та взаємозв'язок.
4. Різновиди кваліфікації обладнання, систем приміщень. Приклади для кожного типу та обґрунтування їх доцільності.
5. Обговорення ключових документів, що супроводжують процес кваліфікації. Їх роль у плануванні, виконанні, звітності.
6. Переваги підприємства від проведення кваліфікації: економічні, якісні та регуляторні аспекти.
7. Прогноз потенційних наслідків нехтування процесом кваліфікації. Визначення ризиків для якості продукції та репутації компанії.

8. Законодавчі та нормативні акти, що регламентують проведення кваліфікаційних робіт у фармацевтичній галузі. Обговорення необхідності цих регуляцій.

9. Типові перешкоди під час реалізації процедури кваліфікації, шляхи їх подолання.

10. Роль персоналу в успішному проведенні кваліфікації. Обговорення відповідальності різних учасників процесу.

Блок 2: Валідація у фармацевтичному виробництві

11. Розкрити поняття «валідація» у контексті фармацевтичного виробництва: головна мета та значення для фармацевтичної галузі.

12. Валідація як критично важливий елемент забезпечення якості фармацевтичної продукції.

13. Основні види валідації, що застосовуються у фармацевтичному виробництві. Приклади їх практичного застосування.

14. Типовий процес валідації: ключові етапи та їх послідовність.

15. Порівняння перспективної, ретроспективної та поточної валідації. Обговорення ситуацій доцільного застосування кожного з цих видів.

16. Сутність валідації очищення. Питання необхідності застосування в фармацевтичному виробництві.

17. Значення валідації аналітичних методик у фармацевтичній галузі. Ознайомлення з критеріями для оцінки валідності аналітичних методик, зв'язок з Державною фармакопеею України.

18. Обговорення взаємозв'язку кваліфікації обладнання та валідації виробничих процесів.

19. Питання повторної кваліфікації (рекваліфікації) та повторної валідації (ревалідації), періодичність (планова та позапланова). Фактори ініціації позапланової кваліфікації та валідації

20. Ключові нормативні документи, що встановлюють вимоги до валідації у фармацевтичному виробництві, їх основні принципи.

Практичне завдання

1. Розкрийте сутність кваліфікації та валідації у вигляді таблиці, в якій порівняйте ці поняття. Визначте їх ключові відмінності та схожі риси.
2. Сформууйте термінологічний словник термінів пов'язаних з валідацією використовуючи настанову «Лікарські засоби: належна виробнича практика», розділ «терміни та визначення понять». Відповідь надайте у вигляді таблиці (термін – пояснення).

Тестові завдання для контролю засвоєння теми

1. Що є основною метою кваліфікації?
 - а) Перевірка відповідності продукції стандартам якості.
 - б) Документальне підтвердження того, що обладнання працює відповідно до специфікацій.
 - в) Оцінка ефективності маркетингових стратегій.
 - г) Навчання нового персоналу.
2. Який термін описує документальне підтвердження того, що процес буде стабільно виробляти продукцію заданої якості?
 - а) Кваліфікація
 - б) Валідація
 - в) Калібрування
 - г) Верифікація
3. Який етап кваліфікації підтверджує, що обладнання встановлено відповідно до специфікацій виробника?
 - а) Кваліфікація проектування
 - б) Кваліфікація монтажу
 - в) Кваліфікація функціонування
 - г) Кваліфікація експлуатації
4. Який з наведених варіантів найкраще описує взаємозв'язок між кваліфікацією та валідацією?
 - а) Валідація передуює кваліфікації.
 - б) Кваліфікація є частиною процесу валідації.
 - в) Кваліфікація та валідація є незалежними процесами.
 - г) Валідація завжди включає кваліфікацію.

5. Який нормативний документ регулює вимоги до кваліфікації та валідації у фармацевтичному виробництві?

- а) ISO 14001
- б) GMP
- в) ISO 45001
- г) ISO 27001

6. Який тип валідації проводиться перед початком рутинного виробництва?

- а) Ретроспективна валідація
- б) Поточна валідація
- в) Перспективна валідація
- г) Супутня валідація

7. Що є об'єктом кваліфікації?

- а) Виробничий процес
- б) Кінцевий продукт
- в) Обладнання та системи
- г) Маркетингові матеріали

8. Що є основною метою валідації очищення?

- а) Перевірка ефективності роботи вентиляційної системи.
- б) Підтвердження ефективності процедур очищення обладнання від залишків продукту та миючих засобів.
- в) Оцінка якості вихідної сировини.
- г) Контроль параметрів навколишнього середовища.

9. Який з наведених факторів може спричинити необхідність проведення ревалідації?

- а) Зміна постачальника сировини.
- б) Планове технічне обслуговування обладнання.
- в) Зміна графіка роботи персоналу.
- г) Зниження обсягів виробництва.

10. Яке значення має кваліфікація та валідація для споживачів фармацевтичної продукції?

- а) Зниження ціни на лікарські засоби.
- б) Гарантія якості, безпеки та ефективності лікарських засобів.
- в) Спрощення процесу реєстрації лікарських засобів.
- г) Збільшення терміну придатності лікарських засобів.

1-б; 2-б; 3-б; 4-б; 5-б; 6-в; 7-в; 8-б; 9-а; 10-б.

ТЕМА 2. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ДОКУМЕНТУВАННЯ РОБІТ З ВАЛІДАЦІЇ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Мета. Сформувати у здобувачів вищої освіти розуміння ключових принципів та вимог до документування процесів валідації на фармацевтичному підприємстві. Надати знання про структуру та зміст основних документів, що використовуються при валідації, а також навчити розуміти важливість належного документування для забезпечення відповідності нормативним вимогам, відстежуваності та відтворюваності результатів валідації.

Теоретичні питання для розгляду на занятті

Валідаційний майстер-план (ВМП)

1. Що собою являє Валідаційний майстер-план (ВМП). Його основна мета та місце в системі управління якістю фармацевтичного підприємства?
2. Ключові елементи ВМП. Обґрунтування важливості цих елементів.
3. Структура типового ВМП: логіка організації інформації.
4. Відповідальність за розробку, затвердження та перегляд ВМП.
5. Вимоги до персоналу задіяного в процесах валідації.
6. Перегляд та оновлення ВМП. Фактори, що можуть ініціювати перегляд цього документа.
7. Взаємозв'язок між ВМП з протоколами, звітами з валідації кваліфікації та іншими документами.
8. Обговорення важливості ВМП як стратегічного документа для планування та контролю валідаційних робіт на фармацевтичному підприємстві.

Валідаційний протокол

1. Валідаційний протокол: мета та роль у процесі валідації та кваліфікації. Відмінності від ВМП.
2. Обов'язкові елементи Валідаційного протоколу, їх зміст.
3. Критерії прийнятності, які повинні бути чітко визначені у Валідаційному протоколі. Чому їх точне формулювання є критично важливим.

4. Важливість статистичних методів оцінки результатів випробувань.

5. Відповідальність персоналу задіяного в валідації за розробку, заповнення та контроль виконання Валідаційного протоколу. Внутрішні процедури, що регулюють цей процес.

6. Приклади валідаційних протоколів: для валідації процесу, валідації очищення, кваліфікації обладнання. Особливості кожного з них.

7. Важливість детального та чіткого документування всіх запланованих дій та відхилень у Валідаційному протоколі.

8. Що робити у випадку виявлення відхилень під час виконання валідаційних робіт. Порядок їхнього документування та розслідування.

Звіт з валідації

1. Звіт з валідації: його мета та значення по завершенню валідаційних випробувань.

2. Ключові елементи Звіту з валідації. Опис змісту елементів.

3. Відповідальність за підготовку та затвердження Звіту з валідації.

4. Зміст інформації Звіту з валідації та рішення, які можуть бути прийняті на його основі.

5. Важливість зберігання документації з валідації як частини документації системи управління якістю.

6. Важливість навчання персоналу, залученого до виконання валідаційних робіт. Які знання та навички є необхідними?

7. Роль керівництва фармацевтичного підприємства у забезпеченні ефективного процесу валідації.

Практична робота

1. Проаналізувати наведений валідаційний майстер план:

— проведіть аналіз наявних елементів, визначити повноту структури та якість наведеної обов'язкової інформації відносно рекомендованих елементів, які визначені у Додатку 15 «Кваліфікація та валідація» настанови GMP;

- виявіть можливі недоліки або області для покращення документу, сформулюйте пропозиції щодо вдосконалення наданого ВМП;
- дайте відповіді на запитання у квадратних дужках в шаблоні ВМП.

ВАЛІДАЦІЙНИЙ МАЙСТЕР ПЛАН (ВМП)

Назва підприємства: [Введіть назву]
Номер документу: [Введіть номер документу]
Версія: [Введіть версію документу]
Дата набуття чинності: [Введіть дату]
Дата наступного перегляду: [Введіть дату]

1. Вступ

1.1 Мета: *Описують загальну стратегію, організацію та планування валідаційних робіт на підприємстві.*

1.2 Область застосування: Цей ВМП охоплює всі валідаційні діяльності, що проводяться на [Назва підприємства], включаючи валідацію процесів, очищення, аналітичних методик, обладнання та комп'ютеризованих систем.

1.3 Посилання: Перелік відповідних нормативних документів, стандартів та внутрішніх процедур (SOP) [запропонуйте 5 документів].

1.4 Глосарій: Визначення термінів та аббревіатур, що використовуються в цьому документі [запропонуйте по 5 термінів та аббревіатур, наведіть їх зміст].

2. Організація валідаційної діяльності

2.1 Відповідальність: Опис ролей та відповідальності різних відділів та персоналу, залучених до валідаційних робіт (відділ валідації, виробничий відділ, відділ контролю якості, інженерно-технічний відділ) [запропонуйте для залученого до валідації персоналу з наведених відділів роль у валідації]

2.2 Керування валідацією: Опис складу персоналу та покладених функцій відділу з валідації [запропонуйте з якого персоналу може складатися відділ валідації фармацевтичного підприємства].

2.3 Навчання: Опис вимог до навчання персоналу з питань валідації [визначте в загальних твердженнях, яким питанням необхідно навчити персонал].

3. Стратегія валідації

3.1 Загальний підхід: Опис загального підходу до валідації на підприємстві (перспективна, ретроспективна, поточна валідація) *[поясніть ці терміни]*.

3.2 План-графік валідації: Загальний план-графік валідаційних робіт на певний період часу (наприклад, на рік).

3.3 Пріоритезація валідаційних робіт: Опис критеріїв, що використовуються для визначення пріоритетності валідаційних проєктів (наприклад, ризик-орієнтований підхід). *[видаліть не існуючий термін та розмістіть в правильній послідовності ті що залишилися: валідація аналітичних методик, кваліфікація експлуатаційних властивостей, валідація процесу, кваліфікація проєкту, валідація очищення, кваліфікація функціонування, валідація кваліфікації, кваліфікація монтажу]*.

3.4 Управління змінами: Опис процедури оцінки впливу змін на валідований стан та необхідності проведення ревалідації *[поясніть цей термін, вкажіть його види та короткі приклади на них]*.

4. Валідація процесів виробництва

4.1 Перелік продуктів та їхній валідаційний статус: Перелік усіх лікарських засобів, що виробляються на підприємстві, та поточний статус валідації їхніх виробничих процесів.

4.2 Планування валідації нових продуктів: Опис підходу до валідації виробничих процесів для нових лікарських засобів.

4.3 Планування періодичної ревалідації: Опис підходу та критеріїв для визначення необхідності та частоти періодичної ревалідації існуючих виробничих процесів.

4.4 Критерії прийнятності для валідації процесів: Загальні критерії прийнятності, що застосовуються при валідації виробничих процесів (можуть бути деталізовані в окремих протоколах) *[поясніть що мається на увазі під терміном «критерії прийнятності», чи можна їх змінювати в процесі виконання валідаційних робіт]*.

5. Валідація методів очищення

5.1 Перелік обладнання та їхній статус валідації очищення: Перелік основного виробничого обладнання та поточний статус валідації процедур їхнього очищення.

5.2 Планування валідації нових процедур очищення: Опис підходу до валідації процедур очищення для нового обладнання або продуктів.

5.3 Планування періодичної ревалідації процедур очищення: Опис підходу та критеріїв для визначення необхідності та частоти періодичної ревалідації існуючих процедур очищення.

5.4 Критерії прийнятності для валідації очищення: Загальні критерії прийнятності, що застосовуються при валідації методів очищення (можуть бути деталізовані в окремих протоколах).

6. Валідація аналітичних методик

6.1 Перелік аналітичних методик та їхній валідаційний статус: Перелік основних аналітичних методик, що використовуються для контролю якості, та їхній поточний статус валідації.

6.2 Планування валідації нових аналітичних методик: Опис підходу до валідації нових аналітичних методик.

6.3 Планування періодичної ревалідації аналітичних методик: Опис підходу та критеріїв для визначення необхідності та частоти періодичної ревалідації існуючих аналітичних методик.

6.4 Критерії прийнятності для валідації аналітичних методик: Загальні критерії прийнятності, що застосовуються при валідації аналітичних методик (посилання на відповідні настанови ІСН).

7. Кваліфікація обладнання

7.1 Перелік основного виробничого та лабораторного обладнання та їхній кваліфікаційний статус: Перелік основного обладнання та поточний статус його кваліфікації (DQ, IQ, OQ, PQ) [поясніть ці скорочення].

7.2 Планування кваліфікації нового обладнання: Опис підходу до кваліфікації нового обладнання.

7.3 Планування періодичної рекваліфікації обладнання: Опис підходу та критеріїв для визначення необхідності та частоти періодичної рекваліфікації існуючого обладнання.

8. Валідація комп'ютеризованих систем

8.1 Перелік комп'ютеризованих систем та їхній валідаційний статус: Перелік основних комп'ютеризованих систем, що використовуються у виробництві та контролі якості, та їхній поточний статус валідації.

8.2 Планування валідації нових комп'ютеризованих систем: Опис підходу до валідації нових комп'ютеризованих систем.

8.3 Планування періодичної ревалідації комп'ютеризованих систем: Опис підходу та критеріїв для визначення необхідності та частоти періодичної ревалідації існуючих комп'ютеризованих систем.

9. Документування валідації

9.1 Перелік основних валідаційних документів: Опис основних документів, що використовуються в процесі валідації (валідаційний майстер план, протоколи, звіти, SOP – *[надайте коротке пояснення цих документів]*).

9.2 Порядок розробки, затвердження та зберігання валідаційних документів: Опис процедур розробки, перегляду, затвердження та архівування валідаційних документів.

10. Управління відхиленнями та змінами у процесі валідації

10.1 Порядок документування та розслідування змін: Опис процедури документування, розслідування та вирішення питань прийнятності або відхилення змін, що виникають під час валідаційних робіт.

10.2 Порядок управління змінами, що впливають на валідований стан: Опис процедури оцінки впливу змін та прийняття рішень щодо необхідності ревалідації.

11. Періодичний перегляд ВМП

11.1 Графік перегляду ВМП: Встановлена періодичність перегляду та оновлення ВМП.

11.2 Відповідальність за перегляд ВМП: Визначення відповідальних осіб за проведення перегляду.

12. Додатки (наприклад)

- Організаційна схема відділу валідації.
- Загальний план-графік валідаційних робіт.
- Перелік та розшифрування SOP.
- Інші допоміжні документи.

Затвердження:

Відповідальність	Посада	ПІБ	Підпис	Дата
Розроблено:	Керівник відділу валідації			
Узгоджено:	Керівник виробництва			
Узгоджено:	Керівник відділу контролю якості			
Узгоджено:	Уповноважена особа			
Затверджено:	Керівник підприємства			

Примітки:

- ВМП є стратегічним документом і не містить детальних інструкцій щодо проведення окремих валідаційних робіт. Ці деталі описуються у відповідних протоколах.
- ВМП повинен відображати поточний стан валідаційної діяльності на підприємстві та регулярно оновлюватися.
- При розробці ВМП необхідно враховувати діючі вимоги GMP та інших зовнішніх нормативних документів.

Тестові завдання для закріплення матеріалу теми.

1. Який основний принцип документування валідації на фармацевтичному підприємстві?

а) Максимальна деталізація кожного етапу без урахування практичності

б) Створення мінімальної кількості документів для економії часу

в) Чітке, повне та точне відображення процесу валідації та його результатів

г) Використання неформальних записів та усних домовленостей

2. Який документ є ключовим для планування та проведення валідації?

а) Протокол на серію продукції

б) План валідації

в) Звіт про контроль якості

г) СОП з прибирання

3. Яка інформація обов'язково повинна бути відображена в протоколі валідації?

а) Особисті думки виконавців

б) Мета валідації, опис процесу, критерії прийнятності, методи випробувань

в) Комерційна інформація про постачальників

г) Історія змін у програмному забезпеченні комп'ютера

4. Що таке звіт з валідації?

а) Документ, що описує план майбутньої валідації

б) Документ, що узагальнює результати валідації та робить висновки

в) Перелік стандартних операційних процедур

г) Графік проведення валідаційних робіт

5. Яке значення має документування відхилень, виявлених під час валідації?

а) Це не є обов'язковим, якщо відхилення незначні

б) Дозволяє проаналізувати причини відхилень та вжити коригувальні дії

в) Документування відхилень затримує процес валідації

г) Документуються лише ті відхилення, які впливають на якість продукції

6. Який принцип документування забезпечує можливість відтворення процесу валідації?

а) Актуальність

б) Простежуваність

в) Повнота

г) Чіткість

7. Хто несе відповідальність за належне документування робіт з валідації?

- а) Виключно відділ контролю якості
- б) Тільки керівництво підприємства
- в) Усі учасники процесу валідації
- г) Зовнішні аудитори

8. Яка основна мета Валідаційного Майстер-Плану (ВМП)?

- а) Опис результатів окремих валідаційних досліджень.
- б) Забезпечення загального планування та управління валідаційними роботами на підприємстві.
- в) Детальний опис кожної операції виробничого процесу.
- г) Перелік стандартних операційних процедур з прибирання обладнання.

9. Яка мета періодичного перегляду документації з валідації?

- а) Зменшення обсягу документації
- б) Підтвердження актуальності та відповідності документації
- в) Оновлення програмного забезпечення для ведення документації
- г) Проведення навчання для нових співробітників

10. Що таке протокол валідації?

- а) Документ, що описує загальні принципи валідації на підприємстві.
- б) Документ, що містить детальний опис конкретного валідаційного дослідження.
- в) Звіт про результати контролю якості сировини.
- г) Перелік посадових інструкцій співробітників відділу валідації.

1. в; 2. б; 3. б; 4. б; 5. б; 6. в; 7. в; 8. б; 9. б; 10. б.

ТЕМА 3. КВАЛІФІКАЦІЯ, ЯК ПОЧАТКОВИЙ ЕТАП ВАЛІДАЦІЇ

Мета. Опанувати теоретичні основи кваліфікації в фармацевтичному виробництві, визначити її місце та роль як невід'ємного початкового етапу валідації. Зрозуміти взаємозв'язок між кваліфікацією обладнання, систем та подальшою валідацією процесів для гарантування якості лікарських засобів.

Теоретичні питання для розгляду на занятті

1. Визначення, мета та сутність кваліфікації у фармацевтичному виробництві. Кваліфікація, як початковий етап валідації процесів.
2. Етапи кваліфікації: види мета та суть.
 - специфікація вимог користувача (User requirements specification – URS);
 - кваліфікація проекту (Design qualification – DQ);
 - приймальні випробування на підприємстві-виробнику (Factory acceptance testing – FAT);
 - приймальні випробування на виробничій дільниці (Site acceptance testing – SAT);
 - кваліфікація монтажу (Installation Qualification – IQ);
 - кваліфікація функціонування (Operation Qualification – OQ);
 - кваліфікація експлуатації (Performance Qualification – PQ).
3. Зв'язок кваліфікації з валідацією процесів. Вплив результатів кваліфікації обладнання та систем на подальшу валідацію виробничих процесів.
4. Документування кваліфікації. Основні документи в кваліфікації. Зміст та структура протоколу кваліфікації.
5. Значення звіту з кваліфікації. Основні елементи звіту з кваліфікації.
6. Вимоги до документування відхилень, виявлених під час кваліфікації.
7. Відповідальність за планування, проведення та документування робіт з кваліфікації на фармацевтичному підприємстві. Роль різних відділів у процесі кваліфікації.
8. Повторна кваліфікація: мета, визначення частоти та об'єму робіт.

Практична робота

1. Проаналізуйте наведений протокол кваліфікації функціонування:

- проведіть аналіз наявних елементів, визначити повноту структури та якість наведеної інформації;
- виявіть можливі недоліки або області для покращення документу, сформулювати пропозиції щодо вдосконалення наданого протоколу;
- дайте відповіді на запитання у квадратних дужках в шаблоні ВМП.

ПРОТОКОЛ КВАЛІФІКАЦІЇ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЗМІШУВАЧА СИПКИХ МАТЕРІАЛІВ

1. Загальна інформація

Назва обладнання	Змішувач сипких матеріалів
Ідентифікаційний номер обладнання	[Введіть ідентифікаційний номер]
Виробник	[Введіть назву виробника]
Модель	[Введіть модель змішувача]
Серійний номер	[Введіть серійний номер змішувача]
Місцезнаходження обладнання	[Введіть місцезнаходження (приміщення, ділянка)]
Дата проведення кваліфікації функціонування	[Введіть дату]
Номер протоколу кваліфікації функціонування	[Введіть номер протоколу]
Версія протоколу	[Введіть версію протоколу]

2. Мета: Метою кваліфікації функціонування (OQ) є демонстрація того, що змішувач сипких матеріалів працює відповідно до заздалегідь визначених специфікацій у всьому діапазоні робочих параметрів.

3. Область застосування: Цей протокол поширюється на змішувач сипких матеріалів з ідентифікаційним номером [Введіть ідентифікаційний номер] та використовується для змішування [Введіть типи матеріалів, що змішуються].

4. Відповідальність

Посада	Відповідальність
Керівник відділу валідації	За затвердження протоколу, нагляд за виконанням, затвердження звіту
Інженер з валідації	За розробку протоколу, координацію виконання випробувань, документування результатів, підготовку звіту
Оператор обладнання	За проведення випробувань відповідно до протоколу, надання необхідної інформації про роботу обладнання
Представник відділу контролю якості	За проведення необхідних аналізів проб, оцінку результатів відповідно до специфікацій

5. Опис обладнання: [Надати детальний опис змішувача, включаючи: тип змішувача (наприклад, барабанний, лопатевий), об'єм, матеріали конструкції, наявність систем контролю (швидкість, час), датчиків, запобіжних пристроїв тощо. Додати схему, фотографію обладнання]

6. Тестові параметри та критерії прийнятності

№ з/п	Тестовий параметр	Метод випробування	Критерії прийнятності	Частота проведення
6.1	Функціонування панелі керування	Візуальна перевірка індикації, перевірка реакції обладнання на команди оператора (пуск, стоп, зміна швидкості, таймер).	Усі елементи панелі керування функціонують належним чином, індикація відповідає заданим параметрам, обладнання реагує на команди без затримок та помилок.	Одноразово
6.2	Контроль швидкості змішування	Вимірювання фактичної швидкості обертання змішувального елемента (за допомогою тахометра або вбудованої системи контролю) при встановленні мінімальної, середньої та максимальної швидкостей.	Фактична швидкість обертання повинна знаходитися в межах $\pm$ [Введіть допустиме відхилення]% від встановленого значення для кожної швидкості.	Тричі (для кожної швидкості)
6.3	Контроль часу змішування	Перевірка точності роботи таймера шляхом порівняння встановленого та фактичного часу роботи при встановленні мінімального, середнього та максимального часу змішування.	Фактичний час змішування повинен знаходитися в межах $\pm$ [Введіть допустиме відхилення] секунд (або %) від встановленого значення для кожного часового інтервалу.	Тричі (для кожного часу)

6.4	Однорідність змішування	Змішування модельної суміші (з барвником або іншим індикатором) протягом встановленого часу (наприклад, середнього робочого часу). Відбір проб з різних точок змішувача та візуальна оцінка або кількісний аналіз однорідності.	Візуально: відсутні видимі неоднорідності кольору або розподілу індикатора у всіх відібраних пробах: коефіцієнт варіації (RSD) вмісту індикатора у відібраних пробах не повинен перевищувати [Введіть допустиме значення] %.	Тричі
6.5	Функціонування завантажувального / розвантажувального механізму (якщо є)	Перевірка плавності та контрольованості процесів завантаження та розвантаження модельного матеріалу. Перевірка герметичності з'єднань (за потреби).	Завантаження та розвантаження здійснюються плавно, без заклинювань та втрат матеріалу. Герметичність з'єднань забезпечується (відсутні витіки).	Одноразово
6.6	Функціонування запобіжних пристроїв (якщо є)	Перевірка спрацювання блокувань та інших запобіжних механізмів при імітації нештатних ситуацій (наприклад, відкриття кришки під час роботи).	Запобіжні пристрої спрацьовують належним чином, зупиняючи роботу обладнання при виникненні небезпечних ситуацій.	Одноразово

7. Матеріали та обладнання

Найменування	Специфікація / Характеристика	Кількість	Серійний номер / Номер партії (за потреби)
Модельна суміш	[Введіть склад та характеристики модельної суміші]	[Введіть кількість]	[Введіть номер партії]
Барвник / Індикатор (для тесту однорідності)	[Введіть назву та концентрацію]	[Введіть кількість]	[Введіть номер партії]
Тахометр	[Введіть модель та діапазон вимірювання]	1	[Введіть серійний номер]
Секундомір	[Введіть модель та точність]	1	[Введіть серійний номер]
Обладнання для відбору проб	[Введіть опис обладнання]	[Введіть кількість]	-
Обладнання для візуальної оцінки / аналізу проб	[Введіть опис обладнання, якщо застосовується кількісний аналіз]	[Введіть кількість]	[Введіть серійні номери / номери партій]
Інше необхідне обладнання та матеріали	[Перелічити]	[Введіть кількість]	[Введіть серійні номери / номери партій]

8. Процедура проведення випробувань

[Детально описати порядок проведення кожного тесту, зазначеного в розділі 6. Включити інструкції щодо налаштування обладнання, проведення вимірювань, відбору проб, візуальної оцінки / аналізу проб та документування результатів.]

Приклад опису процедури для тесту 6.2 (Контроль швидкості змішування):

1. Переконайтеся, що змішувач чистий та готовий до роботи.
2. Увімкніть змішувач.

3. Встановіть на панелі керування мінімальну швидкість обертання, зазначену в специфікації обладнання.
4. Зачекайте [Введіть час стабілізації] хвилин.
5. За допомогою тахометра (або зчитайте значення з вбудованої системи контролю) тричі виміряйте фактичну швидкість обертання змішувального елемента. Зафіксуйте кожне значення в протоколі (Розділ 9).
6. Повторіть кроки 3-5 для середньої та максимальної швидкостей обертання, зазначених у специфікації.

9. Результати випробувань

№ з/п	Тестовий параметр	Встановлене значення/діапазон	Одиниці виміру	Результат 1	Результат 2	Результат 3	Відповідає критеріям?	Примітки
6.1	Функціонування панелі керування	-	-	[Опис]	[Опис]	[Опис]	Так/Ні	
6.2	Контроль швидкості змішування - мінімальна	[Введіть значення]	об/хв	[Значення]	[Значення]	[Значення]	Так/Ні	
	Контроль швидкості змішування - середня	[Введіть значення]	об/хв	[Значення]	[Значення]	[Значення]	Так/Ні	
	Контроль швидкості змішування - max	[Введіть значення]	об/хв	[Значення]	[Значення]	[Значення]	Так/Ні	
6.3	Контроль часу змішування - min	[Введіть значення]	хв	[Значення]	[Значення]	[Значення]	Так/Ні	
	Контроль часу змішування - середній	[Введіть значення]	хв	[Значення]	[Значення]	[Значення]	Так/Ні	

№ з/п	Тестовий параметр	Встановлене значення/діапазон	Одиниці виміру	Результат 1	Результат 2	Результат 3	Відповідає критеріям?	Примітки
	Контроль часу змішування - максимальний	[Введіть значення]	хв	[Значення]	[Значення]	[Значення]	Так/Ні	
6.4	Однорідність змішування (візуально)	Відсутність видимих неоднорідностей	-	[Опис]	[Опис]	[Опис]	Так/Ні	
	Однорідність змішування (кількісно)	$RSD \leq$ [Введіть значення] %	%	[Значення]	[Значення]	[Значення]	Так/Ні	
6.5	Функціонування завантажувального / розвантажувального механізму	Плавне функціонування, герметичність	-	[Опис]	[Опис]	[Опис]	Так/Ні	
6.6	Функціонування запобіжних пристроїв	Належне спрацювання	-	[Опис]	[Опис]	[Опис]	Так/Ні	

10. Відхилення

№	Дата виявлення	Опис відхилення	Причина відхилення (якщо відомо)	Вжиті коригувальні дії	Результат коригувальних дій	Затверджено (підпис, дата)

11. Висновок

На основі проведених випробувань, описаних у цьому протоколі, зроблено висновок, що змішувач сипких матеріалів з ідентифікаційним номером [Введіть ідентифікаційний номер]:

[] Функціонує відповідно до заздалегідь визначених критеріїв прийнятності.

[] Не функціонує відповідно до заздалегідь визначених критеріїв прийнятності (див. розділ «Відхилення»).

12. Рекомендації

[Надати рекомендації щодо подальшого використання обладнання, необхідності повторних випробувань або коригувальних дій.]

13. Затвердження

Посада	ПІБ	Підпис	Дата
Розроблено: Інженер з валідації	[Введіть ПІБ]		[Введіть дату]
Перевірено: Керівник відділу валідації	[Введіть ПІБ]		[Введіть дату]
Затверджено: Керівник відділу контролю якості	[Введіть ПІБ] (за потреби)		[Введіть дату] (за потреби)

Примітки:

- Ця форма створена в якості шаблону і передбачається, що може бути адаптована відповідно до конкретного типу змішувача та вимог підприємства.

- Усі записи, які вносять у протокол, повинні бути чіткими, розбірливими та заповненими безпосередньо під час проведення випробувань.
- Будь-які виявлені в процесі випробувань відхилення від протоколу повинні бути задокументовані та обґрунтовані.
- Протокол рекомендовано доповнити додатками (наприклад, сертифікати про калібрування обладнання, схеми та фотографії обладнання).

Тестові завдання для закріплення матеріалу теми

1. Яка основна мета кваліфікації у фармацевтичному виробництві?

- а) Зниження витрат на виробництво.
- б) Підтвердження того, що обладнання та системи працюють відповідно до заданих вимог.
- в) Оптимізація роботи персоналу.
- г) Розробка нових ліків.

2. Який етап кваліфікації перевіряє правильність установки обладнання та чи відповідає воно проектній документації?

- а) Кваліфікація експлуатації.
- б) Кваліфікація продуктивності.
- в) Кваліфікація монтажу.
- г) Валідація процесу.

3. Який етап кваліфікації перевіряє, чи обладнання працює в заданому діапазоні експлуатаційних параметрів?

- а) Кваліфікація монтажу .
- б) Кваліфікація функціонування.
- в) Кваліфікація експлуатації.
- г) Валідація очищення.

4. Який етап кваліфікації перевіряє, чи обладнання здатне виробляти продукт заданої якості в заданих умовах?

- а) Кваліфікація монтажу.
- б) Кваліфікація функціонування.
- в) Кваліфікація експлуатації.
- г) Валідація процесу.

5. Який документ визначає критерії прийнятності для кожного етапу кваліфікації?

- а) СРМ
- б) Протокол кваліфікації.
- в) Звіт про контроль якості.
- г) План валідації.

6. Що таке кваліфікація дизайну?

- а) Перевірка роботи обладнання в заданих умовах.
- б) Перевірка відповідності проектної документації вимогам користувача.
- в) Перевірка монтажу обладнання.
- г) Перевірка конструкції.

7. Який етап кваліфікації передбачає документальну перевірку відповідності обладнання специфікаціям виробника?

- а) Кваліфікація продуктивності.
- б) Кваліфікація експлуатації.
- в) Кваліфікація монтажу.
- г) Кваліфікація очищення.

8. Яка основна вимога до документації з кваліфікації?

- а) Документація повинна бути короткою та лаконічною.
- б) Документація повинна бути повною, точною та простежуваною.
- в) Документацію зберігатися лише в електронному вигляді.
- г) Документація не потребує періодичного перегляду.

9. Що є результатом успішної кваліфікації?

- а) Зниження витрат на виробництво.
- б) Документальне підтвердження того, що обладнання або система відповідають заданим вимогам.
- в) Оптимізація роботи персоналу.
- г) Розробка нових ліків.

10. Який етап кваліфікації гарантує, що обладнання відповідає вимогам безпеки та охорони праці?

- а) Кваліфікація продуктивності.
- б) Кваліфікація експлуатації.
- в) Кваліфікація монтажу.
- г) Кваліфікація очищення.

11. Який етап кваліфікації включає перевірку калібрування вимірювальних приладів?

- а) Кваліфікація експлуатації.
- б) Кваліфікація функціонування.
- в) Кваліфікація монтажу.
- г) Кваліфікація дизайну.

12. Який етап кваліфікації передбачає моделювання найгірших випадків експлуатації обладнання?

- а) Кваліфікація монтажу
- б) Кваліфікація функціонування
- в) Кваліфікація експлуатації
- г) Кваліфікація очищення.

13. Який документ містить перелік обладнання, що підлягає кваліфікації, та графік проведення?

- а) Протокол кваліфікації.
- б) Звіт з валідації.
- в) Валідаційний майстер-план.
- г) СРМ

1-б; 2-в; 3-б; 4-в; 5-б; 6-б; 7-в; 8-б; 9-б; 10-в; 11-б; 12-в ; 13-в

ТЕМА 4. ЧИСТІ ПРИМІЩЕННЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ

Мета: Систематизувати та поглибити знання слухачів щодо ключових вимог Належної Виробничої Практики (GMP) та стандарту ISO 14644-1 стосовно чистих приміщень у фармацевтичному виробництві. Сформувати розуміння взаємозв'язку між принципами класифікації, проектування, експлуатації, моніторингу та кваліфікації чистих зон, а також їхньої критичної ролі у запобіганні контамінації та забезпеченні якості й безпеки лікарських засобів.

Теоретичні питання для обговорення на занятті

1. Визначення та призначення: «чисте приміщення» згідно з визначеннями GMP та ISO 14644-1.
2. Основна мета використання чистих приміщень у фармацевтичному виробництві, важливість контролю контамінації (часточками та мікроорганізмами).
3. Класифікація чистих приміщень за максимально допустимою концентрацією аерозольних часток згідно зі стандартом ISO 14644-1:2015.
4. Співвідношення класифікації ISO 14644-1 з класами чистоти у вимогах GMP.
5. Різниця між станами чистого приміщення «побудований», «оснащений» та «експлуатований».
6. Концепцію «каскаду тисків» між приміщеннями різних класів чистоти. Роль у запобіганні перехресній контамінації.
7. Типи потоків повітря (односпрямований / ламінарний, неодносторонній / турбулентний) у чистих приміщеннях.
8. Роль системи HVAC (опалення, вентиляції та кондиціонування повітря) у підтримці необхідних параметрів у чистому приміщенні (клас чистоти, температура, вологість, перепад тиску).

9. Валідація (Кваліфікація) чистих приміщень. Ключові тести проводяться під час кваліфікації згідно вимогам GMP (тест на цілісність фільтрів, вимірювання швидкості потоку повітря, візуалізація потоків, визначення часу відновлення, підтвердження класів чистоти).

10. Вимоги GMP до кратності повітрообміну в чистих зонах різних класів чистоти.

11. Параметри, що підлягають регулярному моніторингу в чистих приміщеннях згідно з вимогами GMP.

12. Визначення відповідності заявленому класу чистоти та функціональному стану чистого приміщення за допомогою дискретного лічильника зважених у повітрі часток.

Практичне завдання

Визначення кількості часток у повітрі робочої зони

1. Ознайомитися з документом ISO 14644-1 Version 2015.
2. Розподіл варіантів завдання відповідає порядковому номеру ЗВО в списку групи. Вихідні данні для розрахунків отримати у викладача.
3. Виконати необхідні розрахунки для визначення відповідності класу чистоти чистого приміщення за кількістю зважених аерозольних частинок у повітрі робочої зони, заповнити протокол у вигляді таблиці 4.1.
4. Кожне цифрове значення у протоколі має бути підтверджене розрахунками наведеними після основної частини протоколу. Кожне отримане в розрахунках значення збільшуйте до цілого числа (наприклад, 1,8 збільшуємо до 2; 1,01 також збільшуємо до 2).
5. Схематично представити площу чистого приміщення з обладнанням та рівномірно розподілити на ньому розраховану у вашому завданні кількість точок відбору проб.
6. Зробити висновок щодо відповідності заявленому класу чистоти.

Таблиця 4.1

Форма протоколу для виконання завдання

Варіант завдання №				
Виконавець				
Клас чистоти				
Функціональний стан				
Площа чистого приміщення, м ²				
Кількість точок відбору проб				
Швидкість роботи лічильника аерозольних часток, л/хв				
Мінімальний об'єм проби повітря розрахований / фактичний				/
Тривалість відбору проби повітря				
Для часток розміром $\geq 0,5$ мкм				
Точка відбору проби	Кількість часток в пробі	Розрахована кількість часток в 1 м ³	Допустимий вміст часток в 1 м ³	Відповідність вимогам GMP Так / Ні
1				
2				
n				
Для часток розміром $\geq 5,0$ мкм				
Точка відбору проби	Кількість в пробі 50 л	Кількість в 1 м ³	Допустимий вміст в 1 м ³	Відповідність Так / Ні
1				
2				
n				
Висновок:				
Розрахунки до протоколу				

Приклад виконання завдання та проведення розрахунків.

Для виконання завдання використовувати вимоги GMP щодо максимально допустимої кількості часток в 1 м³ повітря, значення наведені в таблиці 4.2.

Розрахунки до протоколу виконуються наступним чином.

Таблиця 4.2

Максимально допустима кількість часток в 1 м³ повітря

Клас	Оснащений стан		Експлуатований стан	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	29	3 520	29
B	3 520	29	3 520	2 930
C	352 000	2 930	3 520 000	29 300
D	3 520 000	29 300	не встановлено	не встановлено

Кількість точок відбору проб визначаємо за стандартом ISO 14644-1 Version 2015, таблиця A.1 стор. 9. Якщо в таблиці відсутнє точне значення площі чистого приміщення, використовуємо найближче більше значення. Наприклад, за умовою завдання площа чистого приміщення становить 12 м². Дане значення в таблиці відсутнє. В такому випадку використовуємо наступне, тобто 24, і відповідно до цього значення використовуємо зазначену кількість точок відбору проб – 6.

Наступним кроком визначають мінімальний об'єм проби повітря. Для розрахунку використовують формулу 4.1:

$$V_s = \frac{20}{C_{n,m}} \times 1000, \quad (4.1)$$

де V_s – мінімальний об'єм проби повітря для кожної точки відбору проб, виражається у літрах;

20 – це кількість часток у повітрі, яку можна було б підрахувати, якби концентрація частинок була на межі класу;

$C_{n,m}$ – межа класу (кількість часток на кубічний метр) для найбільшого розміру часток.

Об'єм відібраний в кожному місці, повинен становити щонайменше 2 літри, з мінімальним часом відбору проби 1 хв для кожного зразка в кожному місці відбору проби.

Для приміщення класу чистоти А, стан оснащений значення $C_{n,m}$ становить

29. Таким чином мінімальний об'єм проби повітря становить:

$$20 / 29 \times 1000 = 690 \text{ л}$$

Тривалість відбору проби залежить від швидкості лічильника, наприклад, 100 л/хв:

$$690 \text{ л} / 100 \text{ л} = 6,9 \text{ хв}$$

Округляємо отримане значення до цілого числа завжди в більшу сторону, отримуємо час відбору проби 7 хв. Далі необхідно зробити перерахунок об'єму проби у відповідності до нового значення 7 хв:

$$690 \times 7 / 6,9 = 700 \text{ л}$$

В іншому прикладі, якщо буде отримано значення мінімальної проби повітря в кількості менше ніж швидкість роботи лічильника часток, то мінімальний об'єм проби буде відповідати швидкості роботи лічильника часток за 1 хв. Наприклад, швидкість роботи лічильника часток 28 л/хв. Отримане значення мінімального об'єму проби становить 1 л. Це не відповідає вимогам стандарту ISO 14644-1 Version 2015. Проба повинна бути збільшена щонайменше до 2 літрів, однак найменша швидкість лічильника часток становить 28 літрів за 1 хв, відповідно необхідно збільшити пробу до даного значення.

Оскільки у вимогах GMP максимально допустима кількість часток у повітрі виражається в 1 м^3 , то необхідно для кожної точки відбору проби провести перерахунок і визначити розраховану кількість часток у повітрі на 1 м^3 , що можна зробити за формулою 4.2:

$$C_i = \frac{X_i \times 1000}{V_t}, \quad (4.2)$$

де C_i – концентрація часток в 1 м^3 ;

X_i – кількість часток у повітрі в точці відбору проби;

V_t – фактичний об'єм проби, л.

Наприклад, мінімальний об'єм проби 700 л, кількість виявлених часток 12, вираз приймає наступний вигляд:

$$12 \times 1000 / 700 = 17,14$$

Отримані значення необхідно округляти завжди в більшу сторону, тобто в даному прикладі розрахована кількість часток в 1 м³ становить 18.

Розрахунок кожного значення має бути представлений в протоколі дослідження. На основі наведеного прикладу заповнимо форму протоколу у вигляді таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Оформлення протоколу до завдання

Варіант завдання №				46
Виконавець				Гусак Г. Г.
Клас чистоти				А
Функціональний стан				оснащений
Площа чистого приміщення, м ²				12
Кількість точок відбору проб				6
Швидкість роботи лічильника аерозольних часток, л/хв				100
Мінімальний об'єм проби повітря, л (розрахований / фактичний)				690 / 700
Тривалість відбору проби повітря, хв				7
Для часток розміром $\geq 0,5$ мкм				
Точка відбору проби	Кількість часток в пробі (700 л)	Розрахована кількість часток в 1 м ³	Допустимий вміст часток в 1 м ³	Відповідність вимогам GMP Так / Ні
1	2543	3633	3520	Ні
2	1890	2700	3520	Так
3	1025	1465	3520	Так
4	2056	2938	3520	Так
5	146	209	3520	Так
6	965	1379	3520	Так

Для часток розміром $\geq 5,0$ мкм				
Точка відбору проби	Кількість часток в пробі (700 л)	Розрахована кількість часток в 1 м^3	Допустимий вміст часток в 1 м^3	Відповідність вимогам GMP Так / Ні
1	12	18	29	Так
2	13	19	29	Так
3	-	-	29	Так
4	8	12	29	Так
5	10	15	29	Так
6	15	22	29	Так
Висновок: Приміщення не відповідає заданому класу чистоти. Виявлено перевищення допустимо максимальної кількості часток за розміром більш 0,5 мкм в точці відбору проби №1.				

Тестові завдання для закріплення матеріалу теми

1. Яка основна мета чистих приміщень у фармацевтичному виробництві?

- а) Зменшення витрат на вентиляцію.
- б) Мінімізація забруднення продукції частинками, мікроорганізмами.
- в) Створення умов для персоналу.
- г) Оптимізація виробничого процесу.

2. Який стандарт визначає класифікацію чистих приміщень за вмістом частинок?

- а) ISO 9001.
- б) ISO 14644.
- в) ISO 22000.
- г) ICH Q7.

3. Який клас чистоти ISO вимагає найнижчого вмісту частинок?

- а) ISO 8.
- б) ISO 7.
- в) ISO 6.
- г) ISO 5.

4. Який тип потоку повітря використовується для забезпечення максимальної чистоти в критичних зонах?

- а) Турбулентний потік.
- б) Ламінарний потік.
- в) Змішаний потік.
- г) Конвекційний потік.

5. Який тип перепадів тиску використовується для запобігання

проникненню забрудненого повітря в чисті приміщення?

- а) Нейтральний тиск.
- б) Позитивний тиск.
- в) Негативний тиск.
- г) Змінний тиск.

6. Які вимоги GMP висуваються до матеріалів, що використовуються для будівництва та оздоблення приміщень?

- а) Вони повинні бути дешевими та легкодоступними.
- б) Вони повинні мати естетичний вигляд.
- в) Вони повинні бути гладкими, легко миючими, стійкими до дезінфекції та не виділяти частинок.
- г) Вони повинні бути екологічно чистими.

7. Які вимоги GMP висуваються до вентиляції та кондиціонування повітря в приміщеннях?

- а) Достатньо природної вентиляції.
- б) Кондиціонування повітря не є обов'язковим.
- в) Повітря повинно фільтруватися, а тиск повинен бути контрольованим.
- г) Вентиляція повинна забезпечувати лише температуру.

8. Які вимоги GMP до планування приміщень?

- а) Приміщення можуть бути будь-якої форми та розміру.
- б) Планування не впливає на якість продукції.
- в) Приміщення повинні бути сплановані таким чином, щоб мінімізувати ризик забруднення та забезпечити логічний потік матеріалів та персоналу.
- г) Планування залежить лише від зручності персоналу.

9. Які вимоги GMP висуваються до контролю доступу в приміщення?

- а) Доступ має бути вільним для всіх.
- б) Контроль доступу не є обов'язковим.
- в) Доступ повинен бути обмеженим та контрольованим.
- г) Контроль доступу залежить лише від бажання керівництва.

10. Які вимоги GMP висуваються до моніторингу стану приміщень?

- а) Моніторинг не є обов'язковим.
- б) Моніторинг проводиться лише в разі потреби.

- в) Моніторинг повинен проводитися регулярно для підтвердження відповідності приміщень вимогам GMP.
- г) Моніторинг залежить лише від наявності часу.

11. Який метод використовується для визначення концентрації частинок у повітрі згідно з ISO 14644-1?

- а) Мікробіологічний аналіз
- б) Вимірювання температури та вологості
- в) Використання лічильника частинок
- г) Візуальний огляд

12. Які розміри частинок враховуються при класифікації чистоти повітря згідно з GMP?

- а) Частинки різних розмірів, від 0,1 мкм до 5,0 мкм і більше.
- б) Частинки різних розмірів, від 0,1 мкм до 0,5 мкм і більше
- в) Частинки різних розмірів, всі до 5,0 мкм
- г) Частинки різних розмірів, від 0,5 мкм до 5,0 мкм і більше.

13. Який параметр використовується для класифікації чистоти повітря згідно з GMP?

- а) Кількість мікроорганізмів у 1 м³
- б) Температура повітря.
- в) Швидкість руху повітря.
- г) Концентрація частинок у 1 м³

14. Для класу чистоти D в експлуатованому стані не визначено гранично допустимі значення часток, однак по завершенню технологічного процесу, стан приміщення повинен відповідати «в оснащеному стані» за вмістом часток у повітрі. Чому дорівнює цей керівний норматив?

- а) Менше 10 хв
- б) Менше 20 хв
- в) Менше 30 хв
- г) Менше 60 хв

15. Який рекомендовано максимальний проміжок часу встановлено для проведення повторної кваліфікації для приміщення класу чистоти В?

- а) 0,5 року
- б) 1 рік
- в) 2 роки
- г) 3 роки

1-б; 2-б; 3-г; 4-б; 5-б; 6-в; 7-в; 8-в; 9-в; 10-в; 11-в; 12-г; 13-г; 14-б; 15-а

ТЕМА 5. ПЕРСОНАЛ: ВИМОГИ, ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ

Мета: Систематизувати знання здобувачів вищої освіти щодо вимог Належної виробничої практики до персоналу, залученого у промислове фармацевтичне виробництво. Забезпечити розуміння критеріїв кваліфікації, важливості належного навчання, правил гігієни, чіткого розподілу функцій та відповідальності для забезпечення стабільної якості, безпеки та ефективності лікарських засобів.

Теоретичні питання для розгляду на занятті

1. Персонал, як один з найважливіших ресурсів та водночас потенційних джерел ризику для фармацевтичного виробництва згідно з GMP.
2. Основні вимоги GMP до кваліфікації персоналу. Як підприємство має забезпечити та підтвердити відповідність персоналу цим вимогам?
3. Важливість достатньої кількості кваліфікованого персоналу та можливі ризики його нестачі.
4. Вимоги GMP до стану здоров'я персоналу, який працює у виробничих зонах та зонах контролю якості.
5. Належить до «ключового персоналу» згідно з GMP, його основні функції та сфери відповідальності: керівник виробництва та керівник контролю якості.
6. Обговорення незалежності функції контролю якості від виробництва.
7. Роль та відповідальність Уповноваженої особи у фармацевтичній системі якості GMP.
8. Вимоги до наявності чіткої організаційної структури та детально прописаних посадових інструкцій.
9. Вимоги GMP до системи навчання персоналу. Відмінності первинного та періодичного (подальшого) навчання.
10. Теми обов'язково навчання персоналу фармацевтичного підприємства. Можливі приклади специфічного навчання для різних зон/операцій.
11. Методи оцінки ефективності навчання.

12. Документація, пов'язана з навчанням персоналу, згідно з GMP.

13. Ключові аспекти програми особистої гігієни персоналу відповідно до вимог GMP.

14. Вимоги до технологічного одягу персоналу залежно від зони роботи (в т.ч. складські приміщення, зона пакування, класи чистоти D, C, B, A).

15. Правила GMP щодо підготовки персоналу до роботи в чистому приміщенні.

16. Вимоги GMP щодо правил поведінки персоналу у чистому приміщенні.

Практичне завдання

Ситуаційне завдання № 1 (Обговорення в групі)

Опис ситуації: Фармацевтичне підприємство виробляє нестерильні тверді лікарські форми. У дільниці таблетування (класифікується як контрольована зона, клас D) працюють два оператори таблеткового пресу – Оператор А та Оператор Б.

Майстер цеху, здійснюючи обхід дільниці, спостерігає наступну ситуацію:

Оператор А голосно чхнув. Хоча на ньому була маска, він інстинктивно приспустив її та рукавичку з однієї руки, витер носа тильною стороною голої долоні, а потім швидко натягнув ту саму рукавичку назад і поправив маску, одразу повертаючись до панелі керування таблетковим пресом та роботи з контейнером щойно виготовлених таблеток. Оператор Б, який працював поруч і бачив цю ситуацію, ніяк не відреагував і продовжив свою роботу. Майстер зміни спостерігав як дії Оператора А, так і відсутність реакції Оператора Б.

Завдання для учасників:

Ідентифікуйте порушення: Які конкретні вимоги GMP та внутрішніх процедур були порушені Оператором А та Оператором Б?

Оцініть ризики: Які потенційні ризики для якості та безпеки продукту (таблеток), а також для чистоти обладнання (таблетпрес) створюють дії Оператора А? Які типи контамінації можливі?

Негайні дії: Які дії повинен негайно вчинити Майстер зміни, який став

свідком цієї ситуації?

Розслідування: Які кроки необхідно включити до розслідування цього інциденту (кого опитати, які документи перевірити, що перевірити на робочому місці)?

Коригувальні та запобіжні дії: Запропонуйте відповідні коригувальні дії (щодо операторів, продукції та обладнання) та запобіжні дії (щоб уникнути повторення подібних ситуацій у майбутньому в дільниці таблетування).

Приклад можливого вирішення ситуаційного завдання:

1. Ідентифіковані порушення:

Оператор А:

Недотримання правил особистої гігієни (використання голої руки для витирання носа).

Неправильне використання засобів індивідуального захисту (маска, рукавички).

Повторне використання потенційно контамінованої рукавички.

Відсутність заміни рукавичок або дезінфекції рук після потенційно контамінуючої дії.

Продовження роботи з обладнанням та продуктом після потенційної контамінації.

Порушення СОП щодо поведінки персоналу та гігієни у виробничій зоні.

Оператор Б:

Невтручання та повідомлення про явне порушення GMP колегою.

Невиконання загальної відповідальності персоналу за підтримання стандартів якості та повідомлення про відхилення.

2. Потенційні ризики:

Мікробна контамінація: Перенесення мікроорганізмів з носової порожнини та шкіри рук оператора А на панель керування пресом, інструменти, контейнери та безпосередньо на таблетки. Це може призвести до невідповідності продукції за мікробіологічними показниками.

Контамінація сторонніми частками: Можливе перенесення фізіологічних рідин.

Перехресна контамінація: Якщо оператор працює з різними продуктами або торкається спільних поверхонь.

Ризик для серії: Потенційна необхідність відбракування частини продукції, виготовленої після інциденту, та/або проведення позапланової санітарної обробки обладнання.

3. Дії майстра зміни:

Негайно підійти та зупинити роботу Оператора А.

Вказати Оператору А на неприпустимість його дій. Направити його негайно виконати гігієнічні процедури: зняти контаміновані рукавички, ретельно вимити та продезінфікувати руки, замінити маску, надягти нові рукавички.

Звернутись до Оператора Б, вказати на його бездіяльність та нагадати про відповідальність за повідомлення про порушення.

Оцінити зону потенційної контамінації: панель керування пресом, контейнер з таблетками, робочі поверхні, з якими контактував Оператор А. Ізолювати таблетки, вироблені безпосередньо перед та після інциденту, для розслідування.

Прийняти рішення про необхідність позапланової чистки/дезінфекції поверхонь таблетпреса, з якими контактував оператор.

Негайно поінформувати Відділ забезпечення якості про інцидент для спільного розслідування.

Задokumentувати спостереження для подальшого оформлення відхилення.

4. Етапи розслідування:

Офіційно зареєструвати інцидент як відхилення.

Провести співбесіду з Оператором А (з'ясувати причини: незнання, недбалість, погане самопочуття?).

Провести співбесіду з Оператором Б (з'ясувати причини бездіяльності).

Перевірити записи про навчання обох операторів (особливо щодо гігієни, поводження в зоні таблетування, дій у разі відхилень).

Переглянути СОП щодо гігієни персоналу, поводження в дільниці таблетування, очищення обладнання.

Оцінити ефективність нагляду за персоналом у дільниці.

Прийняти обґрунтоване рішення щодо статусу ізольованих таблеток (брак, додатковий контроль тощо)..

Оцінити необхідність медичного огляду Оператора А (якщо є підозра на захворювання).

5. Коригувальні та запобіжні дії:

Коригувальні:

Провести додаткове (позапланове) навчання/інструктаж для Оператора А та Оператора Б з акцентом на правила гігієни, ризики контамінації продукту в зоні таблетування та відповідальність за дотримання і повідомлення про порушення. Провести оцінку засвоєння матеріалу.

Утилізувати або направити на додатковий контроль (якщо обґрунтовано) ізольовану продукцію.

Провести необхідну чистку/дезінфекцію обладнання та робочої зони.

Розглянути дисциплінарні заходи відповідно до політики компанії та результатів розслідування.

Запобіжні:

Провести тренінг (навчання) для всього персоналу дільниці таблетування щодо правил гігієни та неприпустимості подібних порушень.

Переглянути та посилити візуальні нагадування про правила гігієни безпосередньо в дільниці таблетування.

Посилити контроль Майстром зміни за дотриманням правил гігієни під час робочої зміни.

Включити обговорення подібних кейсів до програми періодичного навчання персоналу.

Продовжувати роботу над формуванням культури якості, де персонал не боїться повідомляти про помилки та порушення.

Завдання №2 (самостійне виконання)

Складання плану навчання для нової процедури:

Завдання: На ділянці впроваджується нова стандартна робоча методика для підготовки персоналу до роботи в класі чистоти D. Розробити основні елементи плану навчання для персоналу, який буде працювати за новою СРМ. План має включати: мету навчання, цільову аудиторію, зміст (теорія, практика), методи навчання, методи оцінки ефективності, документування результатів навчання.

Тестові завдання для закріплення матеріалу теми

1. Яка основна вимога GMP до персоналу, що працює у фармацевтичному виробництві?

- а) Висока заробітна плата.
- б) Наявність великого досвіду роботи.
- в) Належна кваліфікація, навчання та гігієна.
- г) Відсутність шкідливих звичок.

2. Який тип навчання є обов'язковим для персоналу, що працює в чистих приміщеннях?

- а) Навчання з маркетингу.
- б) Навчання з фінансового обліку.
- в) Навчання з гігієни, правил поведінки та процедур дезінфекції.
- г) Навчання з управління персоналом.

3. Які вимоги GMP висуваються до стану здоров'я персоналу?

- а) Персонал повинен бути абсолютно здоровим.
- б) Персонал повинен регулярно займатися спортом.
- в) Персонал повинен проходити регулярні медичні огляди та повідомляти про будь-які захворювання, що можуть вплинути на якість продукції.
- г) Персонал повинен дотримуватися здорового харчування.

4. Який тип одягу повинен використовувати персонал у чистих приміщеннях?

- а) Звичайний вуличний одяг.
- б) Будь-який зручний одяг.
- в) Спеціальний одяг, що мінімізує ризик забруднення продукції.
- г) Одяг з натуральних тканин.

5. Яка відповідальність покладається на керівництво підприємства щодо персоналу?

- а) Контроль за особистим життям персоналу.
- б) Виплата високих премій.
- в) Забезпечення належного навчання, кваліфікації та контролю за діяльністю персоналу.
- г) Організація розважальних заходів.

6. Який принцип GMP вимагає, щоб персонал був ознайомлений з усіма відповідними процедурами та інструкціями?

- а) Принцип «Виробництво».
- б) Принцип «Контроль якості».
- в) Принцип «Документація».
- г) Принцип «Приміщення».

7. Які вимоги GMP висуваються до гігієни персоналу ?

- а) Достатньо мити руки перед обідом.
- б) Гігієна не впливає на якість продукції.
- в) Персонал повинен дотримуватися високих стандартів особистої гігієни, включаючи миття рук, використання спеціального одягу та дотримання правил поведінки в чистих приміщеннях.
- г) Гігієна залежить лише від особистих уподобань.

8. Який тип документації повинен вестися щодо навчання персоналу ?

- а) Документація не є обов'язковою.
- б) Достатньо усних інструкцій.
- в) Усі записи про навчання повинні бути задокументовані та зберігатися.
- г) Документація залежить лише від бажання керівництва.

1-в; 2-в; 3-в; 4-в; 5-в; 6-в; 7-в; 8-в.

Примірний перелік питань до проведення контролю ЗМ 1

До ЗМ 1 допускаються ЗВО які виконали тестові та практичні завдання передбачені навчальною програмою, відпрацювали пропущені заняття та отримали принаймні мінімальний бал за кожне заняття. Проведення ЗМ складається з проведення тестування та відповідей на теоретичні (практичні) запитання.

Контрольні питання до ЗМ 1 у відповідності до тем 1 – 5 складаються з наступного примірного переліку але не обмежуються наведеними.

1. Кваліфікація та валідація: загальні положення. Визначення валідації та її місце в життєвому циклі лікарських засобів.
2. Завдання, види, стадії та об'єкти валідації та кваліфікації.
3. Основні вимоги правил GMP, які стосуються проведення кваліфікації та валідації на фармацевтичному підприємстві.
4. Забезпечення якості валідаційних робіт.
5. Загальні принципи документування робіт з валідації на фармацевтичному підприємстві.
6. Валідаційний майстер-план, валідаційний протокол, звіт з валідації: порядок розробки, затвердження, роботи з протоколами та правила оформлення звіту.
7. Кваліфікація, як початковий етап валідації.
8. Послідовність проведення етапів кваліфікації.
9. Організація процесу кваліфікації. Керування документами з кваліфікації.
10. Кваліфікація контрольно-аналітичного та технологічного обладнання.
11. Документальне оформлення кваліфікації обладнання.
12. Кваліфікація таблетпресу та капсулонаповнюючої машини.
13. Чисті приміщення у фармацевтичному виробництві. Кваліфікація приміщень.
14. Етапи кваліфікації приміщень та порядок проведення.
15. Документальне оформлення кваліфікації приміщень.

16. Початкова та періодична кваліфікація чистих приміщень.
17. Основні випробування.
18. Визначення чи підтвердження класу чистоти чистого приміщення за допомогою дискретного лічильника зважених у повітрі часток.
19. Персонал: вимоги, відповідальність. Вимоги до виробничого персоналу.
20. Вимоги до персоналу відділу контролю якості та відділу забезпечення якості.
21. Типові обов'язки керівників виробничого відділу та відділу забезпечення якості.
22. Навчання, вимоги та правила поведінки персоналу в чистих приміщеннях.

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 2.

ВАЛІДАЦІЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ (БІОТЕХНОЛОГІЧНОМУ) ВИРОБНИЦТВІ

ТЕМА 6. ВАЛІДАЦІЯ ПРОЦЕСІВ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Мета. Засвоїти теоретичні основи та набути практичних навичок з планування, проведення та оцінки результатів валідації ключових технологічних процесів у фармацевтичному промисловому виробництві лікарських форм відповідно до вимог GMP, що дозволить забезпечити відтворюваність процесу та гарантію якості, безпеки й ефективності кінцевої продукції.

Теоретичні питання для обговорення на занятті

1. «Валідація процесів» у фармацевтичному виробництві згідно з вимогами GMP: мета, завдання, значення для забезпечення якості, безпеки та ефективності лікарських засобів.
2. Три основні види валідації процесу (перспективна, супутня, ретроспективна): сутність, випадки застосування.
3. Повторна валідація процесів (ревалідація): мета, завдання, значення для забезпечення якості, безпеки та ефективності лікарських засобів. Можливі відмінності від валідації процесів.
4. Взаємозв'язок використання результатів кваліфікації обладнання (IQ, OQ, PQ) при проведенні валідації технологічного процесу.
5. Зв'язок між валідацією процесів та системою управління ризиками для якості у фармацевтичному виробництві. Вплив оцінки ризиків на планування валідації
6. Документація, як критично важлива частина процесу валідації.
7. Відповідальність за ініціювання, планування, виконання та затвердження валідаційних досліджень на фармацевтичному підприємстві.

8. Основні етапи життєвого циклу валідації процесу: від планування до підтримки валідаційного статусу.
9. План валідації у загальній системі валідації на підприємстві.
10. «Валідаційний протокол»: ключові розділи, розробка, затвердження, використання, застосування.
11. «Критичні параметри процесу» та «Критичні показники якості».
12. «Критерії приймання» у валідації процесів і як вони встановлюються.
13. Вплив якості вхідної сировини, матеріалів та проміжних продуктів на відтворюваність технологічного процесу та валідаційний статус технологічного процесу.
14. Взаємозв'язок валідації процесу з іншими типами валідації, зокрема валідація очистки та валідація аналітичних методик.
15. Роль кваліфікації персоналу та його навчання у забезпеченні належного виконання валідаційних досліджень.

Практичне завдання

1. Розгляньте технологічну схему виробництва, яка представлена на рис. 6.1. Перевірте її правильність оформлення та змісту. Напишіть свої зауваження до оформлення та змісту.
2. Розгляньте «Обґрунтування критичних параметрів процесу» наведені у таблиці 6.1. Визначте їх повноту до технологічної блок-схеми (рис. 6.1). Напишіть свої зауваження до змісту та обґрунтуйте вплив варіабельності параметру процесу на технологію виробництва.
3. Оберіть критичні параметри процесу (7 видів) для виробництва таблеток без оболонки, які виготовляються в класі чистоти D. Використайте їх у таблиці 6.2 замість 7 цифр до запропонованої форми (замість цифр по горизонталі від 1 до 7). Заповніть вільні поля таблиці 6.2, у відповідності до передбачуваного можливого впливу критичного показника процесу на критичний показник якості, за шкалою впливу «низький, середній, високий».

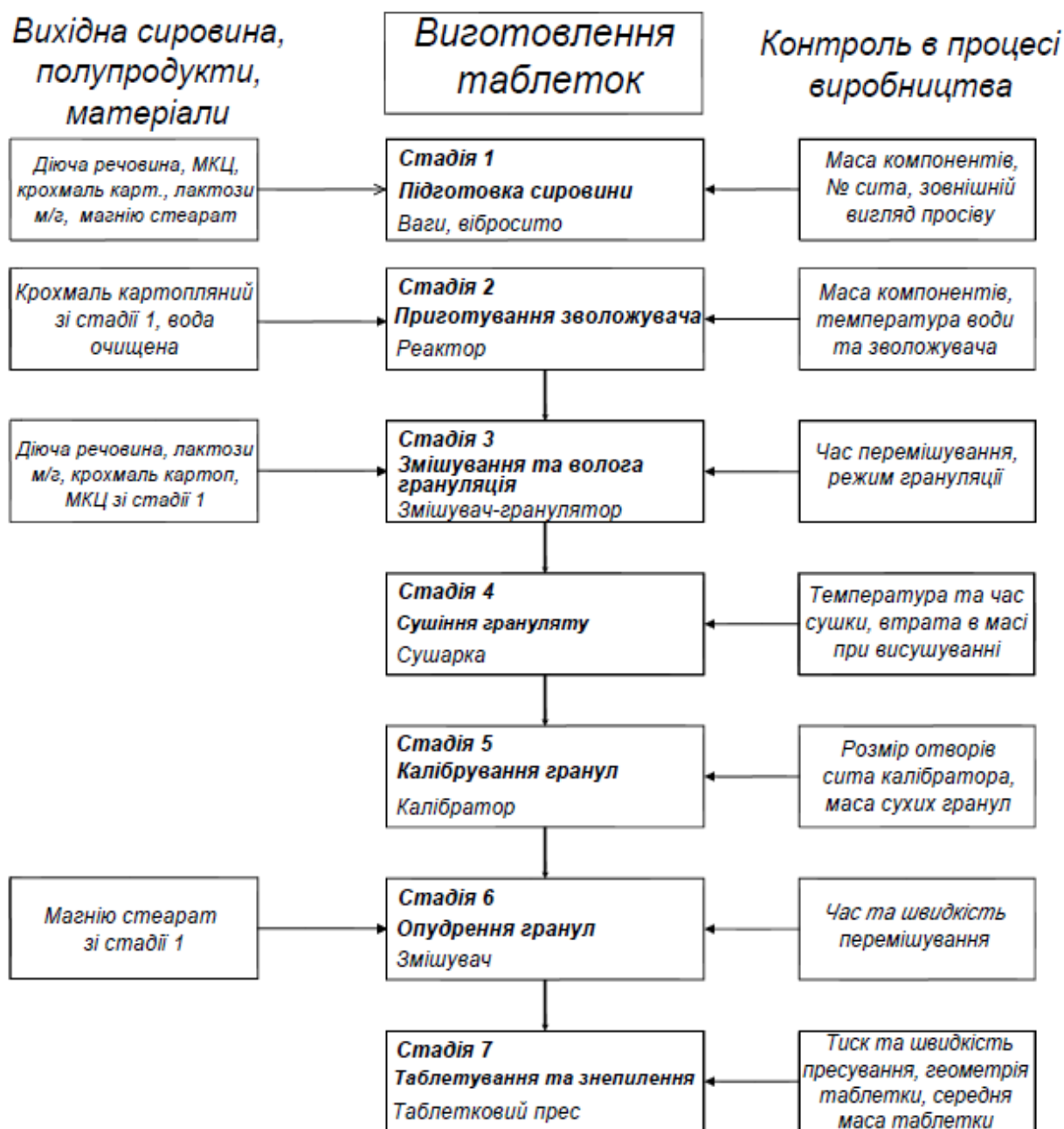


Рис. 6.1 Блок-схема технологічного процесу виробництва таблеток без оболонки (клас чистоти D) [Напишіть свої зауваження, щодо можливих помилок в оформленні/наповненні даної блок-схеми]

Таблиця 6.1

Обґрунтування критичних параметрів процесу

Етап виробництва	Параметр процесу	Критерій прийнятності	Параметр варіабельний?
Підготовка сировини	Зважування	Маса за рецептурою	НІ
	Просіювання	Сито №1	НІ
Приготування зволожувача	Введення крохмалю до розчину	Отримання суспензії (вручну)	НІ
	Отримання зволожувача	Нагрівання $t-100\text{ }^{\circ}\text{C}$	НІ
		Охолодження до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$	НІ
Змішування та волога грануляція	Змішування сухих компонентів	5 – 10 хв	ТАК
	Перемішування вологої суміші	10 хв	НІ
	Час подрібнення	5 хв	НІ
	Параметри змішування та подрібнення	мішалка 50 об/хв, обертання ножів 600 об/хв	НІ
Сушіння грануляту	Температура сушки	$35 - 45\text{ }^{\circ}\text{C}$	ТАК
	Час сушки	30 хв	НІ
	Залишкова вологість	1,5 – 2,5 %	ТАК
Калібрування гранул	Діаметр отворів сітки	2,0 мм	НІ
Обпудрювання гранул	Час перемішування	10 – 15 хв	ТАК
	Швидкість обертання	15-20 об/хв	ТАК
Таблетування	Сила спресовування	120 мПа	НІ
	Швидкість ротору	20-35 об/хв	ТАК

Вплив критичних параметрів процесу

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр процесу	Критичні показники якості						
		1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*
Змішування та волога грануляція	Змішування сухих компонентів							
Сушіння грануляту	Температура сушки							
	Залишкова вологість							
Опудрювання грануляту	Час перемішування							
	Швидкість обертання							
Таблетування	Сила спресовування							
	Швидкість ротору							

* – оберіть з наведених 7 критичних показників якості таблеток: температура тверднення, розпадання, стерильність, розчинення, тиксотропність, однорідність маси, реологічні властивості, однорідність вмісту, ситовий аналіз, стиранність таблеток без оболонки, визначення часу час розм'якшення, стійкість таблеток до роздавлювання, однорідність дозованих одиниць, насипна густина

Тестові завдання

1. Що таке валідація процесу у фармацевтичному виробництві згідно з принципами GMP?

- а) Перевірка кінцевої якості кожної серії продукції.
- б) Документоване підтвердження того, що процес, що виконується в рамках встановлених параметрів, ефективно та відтворювано виробляє продукцію відповідної якості.
- в) Випадкова перевірка роботи обладнання.
- г) Аналіз скарг споживачів на якість продукції.

2. Яка головна мета проведення валідації технологічного процесу?

- а) Зменшення часу виробництва.
- б) Оптимізація логістичних ланцюгів.
- в) Надання високого ступеня впевненості в тому, що процес послідовно дає результат, який відповідає заздалегідь визначеним критеріям прийнятності.
- г) Збільшення терміну придатності сировини.

3. Який документ перш за все визначає загальну стратегію та підходи до валідації на фармацевтичному підприємстві?

- а) Валідаційний Протокол.
- б) Валідаційний Звіт.
- в) Валідаційний Майстер-План.
- г) Стандартна операційна процедура.

4. Валідаційний протокол – це документ, який:

- а) Узагальнює результати проведеного валідаційного дослідження.
- б) Детально описує, як буде проводитись валідаційне дослідження.
- в) Фіксує всі відхилення, що виникли під час виробничого процесу.
- г) Підтверджує кваліфікацію персоналу.

5. Що включає в себе Валідаційний звіт?

- а) Планування майбутніх валідаційних робіт.
- б) Визначення критичних параметрів процесу.
- в) Узагальнення результатів валідаційного дослідження, їх аналіз порівняно з критеріями приймання та висновки про валідаційний статус.
- г) Перелік обладнання, що підлягає калібруванню.

6. Що таке Критичний Параметр Процесу?

- а) Будь-який параметр процесу, який можна виміряти.
- б) Параметр процесу, зміна якого може мати суттєвий вплив на критичні показники якості продукції.
- в) Параметр, контроль якого є обов'язковим.
- г) Параметр, який контролюється автоматизованою системою.

7. Критерії прийнятності у Валідаційному протоколі служать для:

- а) Опису послідовності технологічних операцій.
- б) Визначення обладнання, необхідного для проведення дослідження.
- в) Встановлення визнання процесу «валідований».
- г) Переліку персоналу, відповідального за виконання дослідження.

8. Коли зазвичай проводиться перспективну валідацію?

- а) Після того, як процес вже тривалий час використовується у рутинному виробництві.
- б) Одночасно з рутинним виробництвом перших комерційних серій нового продукту або процесу.
- в) До запуску нового процесу у рутинне комерційне виробництво.
- г) Шляхом аналізу накопичених історичних даних про виробництво.

9. Коли проводиться Супутня Валідація?

- а) До запуску процесу у виробництво.
- б) Шляхом аналізу історичних даних виробництва.
- в) Під час рутинного виробництва комерційних серій.
- г) Після виведення процесу з експлуатації.

10. В яких випадках виникає необхідність у Ревалідації процесу?

- а) Коли процес працює стабільно протягом року.
- б) При внесенні змін до технологічного процесу.
- в) При зміні керівництва відділу якості.
- г) Лише за наявності скарг від пацієнтів.

11. Який з перерахованих етапів є частиною життєвого циклу валідації процесу згідно з сучасними підходами?

- а) Технологічний процес виробництва.
- б) Планування валідації та оцінка ризиків.
- в) Маркетингові дослідження ринку.
- г) Оцінка фінансової звітності.

12. Яким чином система управління змінами пов'язана з валідацією процесів?

- а) Вона служить для скасування валідаційних досліджень.

- б) Вона є інструментом для оцінки впливу запропонованих змін на валідований статус процесу та визначення необхідності ревалідації.
- в) Вона використовується для зміни критеріїв приймання вже після проведення валідації.
- г) Вона регулює роботу відділу кадрів.

13. Чому кваліфікація обладнання є важливою передумовою для успішної валідації технологічного процесу?

- а) Вона підтверджує, що оператори вміють працювати на обладнанні.
- б) Вона гарантує, що обладнання належним чином встановлено, функціонує відповідно до специфікацій та працює стабільно у визначеному діапазоні, що є основою для відтворюваності процесу, який на ньому виконується.
- в) Вона потрібна лише для обладнання, яке контактує з кінцевим продуктом.
- г) Це спрощує процес ремонту обладнання.

14. Що таке критичні показники якості?

- а) Параметри обладнання, що потребують калібрування.
- б) Фізичні, хімічні, біологічні або мікробіологічні властивості, які мають перебувати в певних межах для забезпечення бажаної якості продукції.
- в) Параметри технологічного процесу.
- г) Вимоги до пакувальних матеріалів.

15. Який статус присвоюється технологічному процесу після успішного завершення валідаційного дослідження та затвердження валідаційного звіту?

- а) Статус «експериментальний».
- б) Статус «валідований».
- в) Статус «під контролем якості».
- г) Статус «прийнятий до розробки».

1-b, 2-с, 3-b, 4-b, 5-с, 6-b, 7-с, 8-с, 9-с, 10-b, 11-b, 12-b, 13-b, 14-b, 15-b

ТЕМА 7. ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК

Мета. Засвоєння теоретичних основ та формування практичних умінь з валідації аналітичних методик, що використовуються у фармацевтичному контролі якості, відповідно до сучасних міжнародних та національних нормативних вимог. Набуття навичок визначення необхідних валідаційних характеристик для різних типів методик, аналізу та оцінки експериментальних даних їх визначення з метою забезпечення достовірності, точності та надійності випробувань лікарських засобів.

Теоретичні питання для обговорення на занятті

1. Сутність валідації аналітичних методик у фармацевтичному контролі якості. Їх мета та значення для забезпечення якості лікарських засобів.
2. Основні міжнародні та національні нормативні документи, які регулюють вимоги до валідації аналітичних методик.
3. Випадки проведення валідації аналітичних методик: розробка нової методики, зміни до існуючої валідованої методики, передача методики в іншу лабораторію.
4. Основні валідаційні характеристики аналітичної методики (АМ) згідно з Державною фармакопеею України.
5. Правильність. Визначення, сутність, особливості АМ.
6. Прецизійність. Визначення, сутність, особливості АМ.
7. Специфічність. Визначення, сутність, особливості АМ.
8. Межі виявлення та кількісного визначення домішок. Визначення, сутність, особливості АМ.
9. Лінійність та діапазон аналітичної методики. Визначення, сутність, особливості АМ.
10. Надійність (Робасність). Визначення, сутність, особливості АМ. Типові параметри для оцінки надійності.
11. Придатність системи. Визначення, сутність, особливості.

12. Типи методик та характеристики АМ. Валідаційні характеристики, що є типовими для: кількісного визначення діючої речовини, визначення на граничний вміст домішок, проведення ідентифікації.

13. Валідаційна документація. Роль валідаційного протоколу та валідаційного звіту у процесі валідації АМ. Основні розділи наведених документів.

14. Критерії прийнятності. Як встановлюються критерії прийнятності для валідаційних характеристик.

15. Підтримка статусу методики «валідований» після її первинної валідації. Випадки повторної валідації.

Практична робота

Напишіть відповіді на наступні питання. Для формування відповіді використовуйте розділ ДФУ «Валідація аналітичних методик».

1. Який тип випробувань базується на порівнянні якихось окремих властивостей випробовуваного і стандартного зразків?

2. Яка з валідаційних характеристик може бути використана при всіх типах аналітичних методик?

3. Напишіть термін, яким називається характеристика аналітичної методики, що відповідає за виявлення речовини в присутності інших компонентів в зразку?

4. Яка характеристика аналітичних методик характеризує відповідність між відомим значенням і одержаним значенням у випробуванні?

5. Яка з характеристик аналітичних методик складається з трьох елементів: збіжність, внутрішньолабораторна прецизійність, відтворюваність?

6. Яка характеристика аналітичних методик вимагає виготовлення зразків досліджуваної речовини в щонайменше 5 різних концентраціях ?

7. Яка характеристика аналітичних методик рекомендована для вивчення впливу на проведення аналітичного випробування таких складових, як різні дні

тижня, виконання експерименту різними аналітиками, використання різного обладнання?

8. Яка складова є зайвою для характеристики аналітичної методики «прецизійність»?

9. Яка аналітична характеристика відповідає наступному твердженню: мінімальна концентрація аналізованої речовини у зразку, яку можна визначити кількісно з необхідною прецизійністю та правильністю?

10. Валідаційна характеристика аналітичних методик «лінійність» повинна досліджуватися з використанням різних концентрацій досліджуваної речовини, ці концентрації повинні відповідати умові «діапазон застосування». Поясніть даний термін.

11. Яким значенням дорівнює мінімальний діапазон застосування, що використовується для кількісного визначення лікарських форм, у відповідності до рекомендацій Державної фармакопеї України? Наведіть приклади.

12. Вкажіть яка характеристика аналітичних методик оцінюється під час розробки аналітичної методики і відповідає за надійність результатів досліджень у разі невеликих змін параметрів методики ?

Тестові завдання

1. Що таке валідація аналітичної методики згідно з ДФУ?

- а) Перевірка обладнання для аналізу.
- б) Оцінка кваліфікації аналітиків.
- в) Документальне підтвердження придатності методики для її цільового призначення.
- г) Контроль якості реагентів.

2. Які основні характеристики аналітичної методики підлягають валідації згідно з ДФУ?

- а) Вартість, швидкість, простота.
- б) Колір, запах, консистенція.
- в) Специфічність, лінійність, точність, прецизійність.

г) Температура, тиск, вологість.

3. Що таке «специфічність» аналітичної методики згідно з ДФУ?

а) Здатність методики давати точні результати.

б) Здатність методики давати відтворювані результати.

в) Здатність методики однозначно визначати аналіт у присутності інших компонентів.

г) Здатність методики виявляти низькі концентрації аналіту.

4. Що таке «лінійність» аналітичної методики згідно з ДФУ?

а) Здатність методики давати точні результати.

б) Здатність методики давати відтворювані результати.

в) Здатність методики однозначно визначати аналіт.

г) Здатність методики давати результати, пропорційні концентрації аналіту в заданому діапазоні.

5. Що таке «точність» аналітичної методики згідно з ДФУ?

а) Здатність методики давати відтворювані результати.

б) Здатність методики однозначно визначати аналіт.

в) Здатність методики давати результати, пропорційні концентрації аналіту.

г) Здатність методики давати результати, близькі до істинного значення.

6. Що таке «прецизійність» аналітичної методики згідно з ДФУ?

а) Здатність методики давати точні результати.

б) Здатність методики давати відтворювані результати.

в) Здатність методики однозначно визначати аналіт.

г) Здатність методики виявляти низькі концентрації аналіту.

7. Що таке «межа виявлення» аналітичної методики згідно з ДФУ?

а) Найвища концентрація аналіту, яку можна визначити.

б) Концентрація аналіту, при якій методика дає точні результати.

в) Концентрація аналіту, при якій методика дає відтворювані результати.

г) Найнижча концентрація аналіту, яку можна виявити, але не обов'язково кількісно визначити.

8. Що таке «межа кількісного визначення» АМ згідно з ДФУ?

- а) Найвища концентрація аналіту, яку можна визначити.
- б) Концентрація аналіту, при якій методика дає точні результати.
- в) Концентрація аналіту, при якій методика дає відтворювані результати.
- г) Найнижча концентрація аналіту, яку можна кількісно визначити з прийнятною точністю та прецизійністю.

9. Які документи використовуються для проведення валідації аналітичних методик згідно з ДФУ?

- а) Маркетингові звіти.
- б) Фінансові звіти.
- в) Протоколи валідації, звіти про валідацію, стандартні операційні процедури.
- г) Документи з управління персоналом.

10. Яка мета валідації аналітичних методик згідно з ДФУ?

- а) Зменшення витрат на аналіз.
- б) Прискорення процесу аналізу.
- в) Забезпечення достовірності та надійності результатів аналізу.
- г) Оптимізація роботи аналітичної лабораторії.

11. Чому дорівнює у валідації аналітичних методик «діапазон застосування» у відповідності до ДФУ?

- | | |
|----------------|-----------------|
| а) $\pm 5 \%$ | в) $\pm 20 \%$ |
| б) $\pm 10 \%$ | г) $\pm 100 \%$ |

12. Визначте чому буде дорівнювати «діапазон застосування» для аналітичної методики кількісного визначення пролонгованої твердої лікарської форми у тесті розчинення, якщо вивільнення становить від 20 % у першу годину і до 100 % за 12 годин?

- а) Від 0 % до 100 %
- б) Від 20 % до 120 %
- в) Від 40 % до 80 %
- г) Від 0 % до 120 %

1-в, 2-в, 3-в, 4-г, 5-г, 6-б, 7-г, 8-г, 9-в, 10-в, 11-в, 12-г.

ТЕМА 8. ВАЛІДАЦІЯ ОЧИЩЕННЯ

Мета. Засвоєння теоретичних основ валідації процесів очищення обладнання у фармацевтичному виробництві згідно з вимогами GMP. Ознайомити з методологією токсикологічного обґрунтування та розрахунку науково обґрунтованих критеріїв приймання залишків продуктів і миючих засобів з метою мінімізації ризиків перехресного забруднення. Набуття практичних умінь з використання токсикологічної інформації та застосування відповідних формул для встановлення допустимих меж забруднення на обладнанні, а також інтеграції цих розрахунків у планування та оцінку валідаційних досліджень.

Теоретичні питання для обговорення на занятті

1. Основна мета валідації очищення обладнання у фармацевтичному виробництві згідно з вимогами GMP. Її зв'язок з запобіганням перехресному забрудненню.
2. Наукове обґрунтування необхідності встановлення допустимих меж залишків продуктів та миючих засобів на поверхнях обладнання після очищення. Чому візуальна чистота недостатня?
3. Основні підходи для встановлення допустимих меж залишків при валідації очищення.
4. Показник Допустимого Добового Впливу (PDE). Переваги нового методу перед існуючими.
5. Значення токсикологічних даних NOAEL/LOAEL.
6. Чому використання LD_{50} як єдиного або основного критерію для встановлення допустимих меж залишків є неприйнятним у сучасній практиці валідації очищення.
7. Межі для миючих/дезінфікуючих засобів: принципи оцінки допустимої межі для залишків миючих та дезінфікуючих засобів на обладнанні.
8. Важливість валідованих аналітичних методик для визначення залишків

АФІ, миючих та дезінфікуючих засобів.

9. Документальне оформлення токсикологічної оцінки, обґрунтування та розрахунки допустимих меж залишків, що мають бути задокументовані у звіті з токсикологічної оцінки.

10. Роль фахівця-токсиколога або доступ до токсикологічної експертизи у процесі встановлення науково обґрунтованих критеріїв прийняття залишків при токсикологічній оцінці лікарського засобу в проведенні валідації очищення.

Практичне завдання.

Розрахунок дози PDE

1. Ознайомитись з лекційним матеріалом, наставою до теми та фрагментом з ДФУ «Валідація аналітичних методик».

2. Обрати будь-який лікарський засіб, використовувати в подальшій роботі його діючу речовину та шлях введення. Рекомендовано використовувати речовини синтетичного походження.

3. Провести аналіз літературних джерел (рекомендовано використовувати мережу Internet) щодо пошуку доз NOAEL або LOAEL.

4. Знайдену підходящу інформацію представити в завданні. Використати мінімум 3 інформаційних джерела. Дані з інформаційних джерел внести в таблиці 8.1 та 8.2. Окремо до завдання додати «скрін» екрана де зазначена дана інформація.

5. Визначити коригувальні коефіцієнти для кожного дослідження окремо. Провести розрахунок PDE.

6. Заповнити загальну форму звіту у вигляді таблиці 8.3.

7. Таблиці 8.1 – 8.3 використовувати в якості шаблону для оформлення роботи. Оформлені роботи додати на Pharmel.

Приклад виконання завдання

Перелік використаних літературних джерел

№	Назва джерела інформації	Посилання на джерело	Інформація джерела
1	Safety Data Sheet – (Atorvastatin Calcium) Tablets, Pfizer Pharmaceuticals Group, 235 East 42nd Street, New York, New York 10017	https://sds.chemicalsafety.com/sds/pda/msds/getpdf.ashx?action=msdsdocument&auth=200C200C200C200C2008207A200D2078200C200C200C200C200C200C200C200C2008&param1=ZmRwLjFfNDYxNzk1MDNORQ==&unique=1740151825&session=d52e4efc7a3e88bafb54a73e836328cb&hostname=89.135.32.37	Дослідження на крисах впродовж 13 тижнів, NOAEL = 20 mg/kg/day, з досліджень на тваринах відомо про наявність впливу на розвиток плоду та матері
2	PRODUCT MONOGRAPH, Atorvastatin calcium tablets, LIPID METABOLISM REGULATOR, Teva Canada Limited, 30 Novopharm Court, Toronto, Ontario, Canada, M1B 2K9	https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00047439.PDF	Дослідження на собаках впродовж 104 тижнів, NOAEL = 10 мг/кг/день, з досліджень на тваринах відомо про наявність токсичного впливу на кишківник
3	Safety Data Sheet - Atorvastatin Calcium) Tablets, Annora Pharma Private Limited, Survey No. 261, Annaram Village, Gummadidala Mandal, Sanga Reddy, Telangana 502313, India.	https://www.camberpharma.com/wp-content/uploads/2024/02/Atorvastatin-Tablets-SDS.pdf	Дослідження на мишах впродовж 52 тижня, NOAEL = 5 mg/kg/day, з досліджень на тваринах відомо про наявність материнської токсичності

Таблиця 8.2

Результати токсикологічної оцінки

Порядковий № джерела	Джерело		
	1	2	3
Яку токсичність досліджували	токсичність для розвитку ембріона/плоду	вплив на внутрішні органи	токсичність для розвитку ембріона/плоду
Вид тварини в дослідженні	Щури, F1=5	Собаки, F1=2	Щури, F1=5
Тривалість дослідження	F3=10	F3=5	F3=1
Шлях введення	перорально	перорально	перорально
Яку небезпеку виявлено	Материнська та фетотоксичність	Токсичність що впливала на кишківник	Материнська токсичність
Відповідність дослідження вимогам GLP	так	так	так
Яка доза встановлена NOAEL або LOAEL	NOAEL	NOAEL	NOAEL
Значення дози, мг/кг/добу	20	10	5
Розрахунок PDE, мг/доба	$(20 \times 50) / (5 \times 10 \times 10 \times 5 \times 2) = 0,2$ [мг/добу]	$= (10 \times 50) / (2 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 5$ [мг/добу]	$= (5 \times 50) / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 2) = 2.5$ [мг/добу]

Визначення допустимої добової експозиції

Назва компанії	НФаУ			
Адреса компанії	м. Харків, вул. Г. Сковороди, 53			
ПІБ експерта	Гречаник К. В.			
Дата проведення	14.05.2025			
Хімічна назва	Торгівельна назва лікарського засобу, форма випуску та дозування. Аторвастатин-Дарниця таблетки, в/плів. обол. по 20 мг №28 (14×2) Atorvastatin			
	Діюча речовина (активний фармацевтичний інгредієнт) Atorvastatin calcium			
	Шлях введення лікарської форми Пероральний шлях введення			
Виявлена небезпека	так	ні	невідомо	Примітки
<i>При наявності інформації в будь-якому джерелі зазначених пунктів у стовпчику «так» ставимо «+». Якщо наведена «небезпека досліджувалася але встановлено її відсутність в стовпчику «ні» ставимо «+». У випадках коли відсутня будь-яка інформація відносно наведених «небезпек» у стовпчику «невідомо» ставимо «+». Примітки заповнюються за необхідності</i>				
Генотоксична дія	-	+	-	
Токсична дія на репродуктивну функцію та розвиток потомства	+	-	-	
Канцерогенна дія	-	+	-	
Сильна сенсibiliзуюча дія	-	+	-	
Підстави для розрахунку PDE № 1:				
<i>Необхідно зазначити у відповідності до джерела літератури знайдену дозу NOAEL або LOAEL, шлях введення в організм за дослідженням, вид тварини, тривалість дослідження, виявлену небезпеку</i>				
Значення NOAEL (або LOAEL) шлях введення в організм (за дослідженням)	NOAEL = 20,0 мг/кг/добу на щурах впродовж 13 тижнів при пероральному введенні; з досліджень на інших тварин відомо про наявність материнської та фетотоксичності			

Для вибору коригувальних коефіцієнтів використовувати таблицю 8.4					
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	5	10	10	5	2
Навести в розгорнутому вигляді розрахунок дози PDE					
Розраховане значення PDE:	PDE (перорально) = (20×50)/(5×10×10×5×2) = 0,2 [мг/доба]				
Аналогічно до «Підстави для розрахунку PDE № 1» навести інформацію для 2 і 3 інформаційного джерела даних					
Підстави для розрахунку PDE № 2:					
Значення NOAEL (або LOAEL) шлях введення в організм (за дослідженням)	NOAEL = 10,0 мг/кг/добу на собаках впродовж 104 тижнів при пероральному введенні; з досліджень на інших тварин відомо про наявність гіперплазії жовчних протоків				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	2	10	5	1	1
Розраховане значення PDE:	PDE (перорально) = (10×50/(2×10×5×1×1)= 5 [мг/доба]				
Підстави для розрахунку PDE № 3:					
Значення NOAEL (або LOAEL) шлях введення в організм (за дослідженням)	NOAEL = 5,0 мг/кг/добу на щурах впродовж 52 тижнів при пероральному введенні; з досліджень на інших тварин відомо про наявність материнської токсичності				
Коригувальні коефіцієнти	F1	F2	F3	F4	F5
	5	10	1	1	2
Розраховане значення PDE:	PDE (перорально) = (50×5/(5×10×1×1×2)= 2.5 [мг/доба]				
Висновок наводиться за результатами розрахунків. У відповідності до настанови «Встановлення меж впливу на здоров'я ...» СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 за замовчуванням може бути прийнятим найменше значення PDE.					
Висновок:	PDE для препарату Atorvastatin з діючою речовиною Atorvastatin calcium при пероральному шляху введення було визначено на рівні 0,2 мг/кг/добу				

Коригувальні коефіцієнти

Фактор	Значення	Пояснення
F1	-	Фактор для врахування екстраполяції між видами
	2	для екстраполяції від собак до людей
	2,5	для екстраполяції від кроликів до людей
	3	для екстраполяції від мавп до людей
	5	для екстраполяції від щурів до людей
	10	для екстраполяції від інших тварин до людини
	12	для екстраполяції від мишей до людей
F2	-	Коефіцієнт для врахування мінливості між особами
	10	Коефіцієнт, як правило, становить 10
F3		Змінний фактор для врахування досліджень токсичності короткочасного впливу.
	1	для досліджень, які тривають принаймні половину життя (1 рік для гризунів або кроликів; 7 років для кішок, собак і мавп)
	1	для репродуктивних досліджень, в яких охоплюється весь період органогенезу
	2	для 6-місячного дослідження на гризунах або 3,5-річного дослідження на не гризунах
	5	для 3-місячного дослідження на гризунах або 2-річного дослідження на не гризунах
	10	для досліджень меншої тривалості
F4	-	Коефіцієнт, який може бути застосований у випадках сильної токсичності, напр. негенотоксична канцерогенність, нейротоксичність або тератогенність.
	1	для токсичності для плода, пов'язаної з токсичністю для матері
	5	для токсичності для плода без токсичності для матері
	5	для тератогенного ефекту з токсичністю для матері
	10	для тератогенного ефекту без токсичності для матері
F5		змінний коефіцієнт, який може бути застосований, якщо не було встановлено рівень відсутності впливу
	1-5	якщо встановлено значення NOAEL
	10	якщо встановлено значення LOAEL

Тестові завдання

1. Яка основна мета валідації очищення на фармацевтичному виробництві, згідно з вимогами GMP?

- а) Скорочення витрат на миючі засоби та покращення зовнішнього вигляду обладнання.
- б) Оптимізація графіку прибирання, щоб зменшити час простою обладнання.
- в) Документальне підтвердження ефективності процедур очищення для запобігання перехресному забрудненню.
- г) Покращення зовнішнього вигляду обладнання для підвищення мотивації працівників.

2. Які основні типи забруднень, що підлягають видаленню в процесі валідації очищення обладнання?

- а) Пил, бруд, випадкові частинки, вода та повітря.
- б) Вода, повітря, залишки упаковки, допоміжні матеріали.
- в) Залишки продукту, миючі засоби, мікроорганізми, ендотоксини.
- г) Упаковні матеріали, вода, повітря та допоміжні матеріали.

3. Які методи відбору проб використовуються для проведення валідації очищення обладнання?

- а) Візуальний огляд, вимірювання температури, вимірювання вологості.
- б) Вимірювання температури, вимірювання вологості, вимірювання тиску.
- в) Метод змивів, метод тампонування, метод промивання, візуальний контроль.
- г) Вимірювання вологості, вимірювання тиску, візуальний контроль.

4. Які критерії прийнятності використовуються для оцінки ефективності очищення обладнання?

- а) Колір та запах, температура та вологість, вартість миючих засобів.
- б) Температура та вологість, вартість миючих засобів, час прибирання.
- в) Кількісні межі залишків, візуальна чистота, мікробіологічні критерії, ендотоксини.
- г) Вартість миючих засобів, час прибирання, колір та запах.

5. Який документ є ключовим для планування та проведення валідації очищення обладнання?

- а) Стандартна операційна процедура виробництва, звіт про контроль якості.
- б) Звіт про контроль якості, протокол на серію продукції.
- в) Протокол валідації очищення, що деталізує всі етапи та критерії.
- г) Протокол на серію продукції, стандартна операційна процедура.

6. Який тип валідації очищення обладнання проводиться перед введенням в експлуатацію нового обладнання?

- а) Ретроспективна валідація, що базується на аналізі історичних даних.
- б) Паралельна валідація, що проводиться під час рутинного очищення.
- в) Перспективна валідація, що планується на основі розробки процесу.
- г) Безперервна верифікація, що здійснюється постійно.

7. Який тип валідації очищення обладнання використовує накопичені дані про очищення?

- а) Перспективна валідація, що базується на розробці процесу.
- б) Паралельна валідація, що проводиться під час рутинного очищення.
- в) Ретроспективна валідація, що аналізує історичні дані.
- г) Безперервна верифікація, що здійснюється постійно.

8. Який тип валідації очищення обладнання первинний?

- а) Перспективна.
- б) Ретроспективна.
- в) Супутня.
- г) Валідація обладнання.

9. Яка мета періодичної ревалідації очищення обладнання у фармацевтичному виробництві?

- а) Зниження витрат на миючі засоби та оновлення програмного забезпечення.
- б) Оновлення програмного забезпечення та проведення навчання персоналу.
- в) Підтвердження того, що процедури очищення залишаються ефективними.
- г) Проведення навчання для нових співробітників, зниження витрат.

10. Який принцип GMP вимагає проведення валідації очищення?

- а) Принцип «Персонал», що стосується кваліфікації та навчання співробітників.
- б) Принцип «Документація», що стосується умов у виробничих приміщеннях.
- в) Принцип «Виробництво», що регламентує контроль виробничих процесів.
- г) Принцип «Аутсортинг», що стосується аналізу готової продукції.

11. Яка головна мета проведення токсикологічної оцінки у процесі валідації очищення обладнання?

- а) Оцінка вартості миючих засобів для оптимізації витрат.
- б) Визначення безпечного рівня залишків активних речовин.
- в) Визначення мікробіологічного забруднення обладнання.
- г) Оцінка ефективності методів прибирання обладнання.

12. Що означає термін PDE при валідації очищення?

- а) Мінімальна концентрація миючого засобу в розчині.
- б) Максимальний час контакту з обладнанням після очищення.
- в) Максимальна добова кількість АФІ без шкоди для здоров'я.
- г) Мінімальна ефективна доза лікарського засобу.

13. Які дані використовуються для розрахунку допустимої добової експозиції при валідації очищення?

- а) Дані про вартість обладнання та миючих засобів.
- б) Дані про мікробіологічне забруднення обладнання.
- в) Дані про токсичність АФІ з токсикологічних досліджень.
- г) Дані про ефективність миючих засобів та їх склад.

14. Які основні фактори враховуються при визначенні PDE для валідації?

- а) Колір та запах АФІ, а також температура плавлення.
- б) Токсичність, фармакологічна активність, шляхи введення АФІ.
- в) Вартість та доступність АФІ на ринку.
- г) Мікробіологічна чистота АФІ та його стабільність.

1-в, 2-в, 3-в, 4-в, 5-в, 6-в, 7-в, 8-в, 9-в, 10-в, 11-б, 12-в, 13-в, 14-б.

Примірний перелік питань до проведення контролю ЗМ 2

До ЗМ 2 допускаються ЗВО які отримали мінімальний прохідний бал за ЗМ 1, виконали тестові та практичні завдання передбачені навчальною програмою, відпрацювали пропущені заняття та отримали принаймні мінімальний бал за кожне заняття. Проведення ЗМ складається з проведення тестування та відповідей на теоретичні (практичні) запитання.

Контрольні питання до ЗМ 2 у відповідності до тем 6 – 9 складаються з наступного примірного переліку але не обмежуються наведеними.

1. Валідація процесів виробництва лікарських форм. Валідація технологічних процесів.
2. Послідовність виконання робіт з валідації.
3. Організація процесу валідації.
4. Об'єм валідаційних випробувань і визначення валідаційних характеристик.
5. Керування документами з валідації.
6. Валідація процесу виробництва лікарських форм.
7. Валідація процесу стерилізації.
8. Валідація комп'ютерних систем.
9. Валідація аналітичних методик. Валідаційні характеристики аналітичних методик: селективність, межа виявлення та визначення, робочий діапазон, лінійність, правильність, прецизійність.
10. Визначення точності та правильності вимірювань.
11. Основні типи методик, розробка методик, поняття о валідації та верифікації методик, об'єм валідаційних випробувань та визначення валідаційних характеристик для різних типів методик.
12. Документальне оформлення валідації аналітичних методик.
13. Основні поняття невизначеності результатів вимірювань.
14. Валідація очищення. Призначення, завдання та порядок валідації процедури очистки обладнання.

15. Підготовка даних, визначення допустимих меж рівня забруднення.
- Обов'язкові вимоги до валідації процедури очистки.
16. Документальний супровід та оформлення валідації очистки.
17. Валідація очистки обладнання від попереднього продукту.
18. Валідація процесу очистки (виробництво твердих лікарських форм).
19. Питання валідації виробництва на прикладі твердих лікарських форм.
20. Валідація процесу грануляції.
21. Валідація однорідності маси.
22. Валідація процесу нанесення оболонки на таблетки.
23. Перспективна валідація виробництва твердих желатинових капсул та таблеток.
24. Ретроспективна валідація виробництва твердих лікарських форм.
25. Визначення критичних контрольних точок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. – Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. – Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.
3. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова 42-3.5:2016 / ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». – Київ : МОЗ України, 2023. – 25 с.
4. Лікарські засоби. Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.7 / ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». – Київ : МОЗ України, 2016. – 21 с.
5. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». – Київ : МОЗ України, 2020. – 338 с.
6. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Дод. 1. Виробництво стерильних лікарських засобів : Настанова СТ-Н МОЗУ СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 / ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». – Київ : МОЗ України, 2023. – 89 с.
7. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 / ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». – Київ : МОЗ України, 2011. – 26 с.

8. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух [та ін.]. – 2-ге вид., випр. та допов. – Харків : НФаУ : Новий Світ–2000, 2018. – 526 с.

9. Трутаєв, С. І. Термінологічний словник з належних фармацевтичних практик / С. І. Трутаєв, О. С. Кухтенко, І. В. Сайко. – Харків : НФаУ, 2023. – 67 с.

НАВЧАЛЬНЕ ВИДАННЯ

*Трутаєв Сергій Ігорович
Кухтенко Олександр Сергійович*

**КВАЛІФІКАЦІЯ І ВАЛІДАЦІЯ У
ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ТА БІОТЕХНОЛОГІЧНОМУ
ВИРОБНИЦТВІ**

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ І
САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**

для здобувачів вищої освіти освітніх програм
«ТЕХНОЛОГІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ» і
«ПРОМИСЛОВА БІОТЕХНОЛОГІЯ»

Формат 60 × 90/16. Ум. друк. арк. 3,1.
Національний фармацевтичний університет
вул. Г. Сковороди, 53, м. Харків, 61002