

УДК 658.62.018.012

РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О. А. ШЕСТОПАЛ¹, Ю. В. ПІДПРУЖНИКОВ²¹ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»²Національний фармацевтичний університет

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

Доведено, що важливим елементом у підготовці до проведення валідації є обґрунтоване визначення критичних параметрів технологічного процесу й установлення припустимих відхилень показників якості продуктів, що отримуються на кожній стадії. Запропоновані алгоритми валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів та схема визначення критеріїв прийнятності для показників якості. Розроблені плани валідації технологічних процесів, які містять необхідні форми записів й охоплюють всі необхідні підходи до забезпечення встановлених критеріїв якості. Розроблені підходи та форми документів були ефективно використані при проведенні валідації ряду технологічних процесів виробництва стерильних лікарських засобів на Борщагівському хіміко-фармацевтичному заводі.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Для лікарських засобів надзвичайно важливим є питання забезпечення їх належної якості у процесі виробництва. Ефективно організована валідація технологічних процесів за міжнародними стандартами є обов'язковою складовою життєвого циклу виробництва лікарських засобів, одним із процесів у системі управління якістю сучасних фармацевтичних компаній та поєднує у собі підходи, що викладені у правилах Належної виробничої практики (GMP) та стандартах ISO серії 9000 [2, 3, 4]. Вона спрямована, в першу чергу, на отримання продукції гарантованої якості, доведеної ефективності та встановленої безпеки [1, 6, 7-10]. Валідація технологічних процесів у відповідності до вимог належної виробничої практики проводиться з метою доказу того, що процес, дії персоналу та функціонування систем, які забезпечують даний технологічний процес в повній мірі відповідають своєму призначенню та дозволяють отримати очікувані результати. Валідація є процесом (діяльністю), що триває протягом всього життєвого циклу продукту і забезпечує гарантовану якість продукту з урахуванням усіх можливих змін, що виникають з часом.

Шестопап О. А. — директор з якості ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»

Підпружников Ю. В. — проф. кафедри управління якістю НФаУ, д.фарм.н., проф.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

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

ВИДІЛЕННЯ НЕВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

В цих умовах виникає завдання пошуку та документування рішення, яке б дозволило виконати роботи з валідації у необхідному для забезпечення належної якості обсязі, у визначені терміни та з мінімальними для підприємства витратами.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою цієї роботи є визначення оптимального обсягу робіт з валідації технологічних процесів виробництва стерильних лікарських

засобів та їх документування таким чином, щоб гарантовано підтвердити, що всі критичні параметри, які можуть негативно вплинути на якість продукції, що виготовляється, знаходяться під контролем та ними, в разі необхідності, можна керувати.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріалами даного дослідження є державні стандарти України, міжнародні стандарти, інші нормативні документи щодо теоретичних та практичних аспектів, які стосуються валідації технологічних процесів, а також фактичні плани, процедури та звіти з валідації технологічних процесів виробництва стерильних лікарських засобів на Борщагівському хіміко-фармацевтичному заводі.

При валідації технологічних процесів нами були застосовані фізичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні та мікробіологічні методи досліджень. Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

1. Визначення термінів проведення валідаційних робіт

Як правило, розробка технології виробництва лікарського засобу є досить тривалим процесом, під час якого технологічні параметри можуть суттєво змінюватись з метою досягнення запланованих критеріїв якості під впливом набутого досвіду з урахуванням отриманих результатів. Починати проведення валідації технологічного процесу доцільно тоді, коли він повністю зрозумілий, тобто визначені ключові параметри та встановлено критерії їх прийнятності. Таким чином, на цьому етапі не має передбачатися внесення суттєвих змін. Враховуючи, що дані з валідації технологічного процесу (крім процесів стерилізації) не вимагаються в повному обсязі на стадії проведення клінічних досліджень, але є складовою частиною досьє на етапі реєстрації лікарського засобу, доцільним бачиться організація проведення валідації на етапі завершених клінічних досліджень, коли технологія виготовлення вже розроблена та апробована, є в наявності специфікації та методи контролю, а препарат знаходиться у фазі нагляду регуляторних органів. Отже, далі незначна варіабельність деяких показників технологічного процесу можлива лише при масштабуванні у виробничі умови при виготовленні препарату в обсязі стандартної серії. Якщо, все ж таки, при впровадженні у виробництво передбачаються зміни параметрів ведення процесу (крім процесів стерилізації), на цьому етапі

пропонується проведення валідації тих стадій технологічного процесу та параметрів, які перш за все забезпечують безпеку лікарського засобу та мають гарантовано залишитись незмінними, наприклад, стерильність продукту чи матеріалів первинного пакування, відсутність механічних включень та пірогенів тощо. Повна ж валідація інших параметрів має бути проведена не менш, ніж на трьох послідовних серіях, у подальшому, після відпрацювання таких параметрів у виробничому масштабі. Тоді ж проводять і повну валідацію процесів стерилізації.

2. Визначення об'єктів валідації технологічних процесів

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

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

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

них одиниць обладнання (наприклад, стадія підготовки та стерилізації допоміжних матеріалів, з'ємних частин обладнання може бути валідована в рамках кваліфікації стерилізатора).

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

3. Визначення основних елементів валідації технологічних процесів

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

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

З позиції цього доцільно проводити оцінку кожної стадії технологічного процесу ще на етапі розробки лікарського засобу, і саме ці напрямки потребують детальної уваги при проведенні валідації.

Необхідно зазначити, що всі технологічні параметри розподіляються на варіабельні, тобто ті, що можуть відхилитись від номінального значення в рамках допустимих відхилень протягом одного технологічного процесу, та стабільні, тобто такі, дотримання яких гарантовано забезпечується роботою обладнання та які протягом одного технологічного процесу зберігають задане значення. До перших, наприклад, можна віднести температуру, тиск, рН, до других — швидкість роботи автомата, кількість обертів мішалки, час перемішування. Параметрами операційного контролю мають бути як варіабельні, так і стабільні технологічні параметри. При валідації технологічного процесу для варіабельних технологічних параметрів слід моделювати ситуацію «найгіршого випадку», тобто встановлювати максимально допустимі відхилення параметрів

в межах критеріїв прийнятності (валідація «рівня дій») [11].

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

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

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

Валідацію процесу можна зробити більш ефективною та послідовною за рахунок використання форм, що ідентифікують зміну ключових показників якості на кожній стадії технологічного процесу при виготовленні конкретної серії лікарського засобу. Контроль цих показників показує, що кожна операція чи стадія технологічного процесу має свою мету та забезпечує знаходження контрольованих параметрів в межах критеріїв, встановлених у специфікації. Наприклад, зменшення концентрації домішки можна послідовно і кількісно прослідкувати на стадіях кристалізації та фільтрації. Інший приклад — за рахунок використання певного набору фільтрів, послідовні операції фільтрації розчину та відповідний контроль якості продукту після кожної такої операції дозволяють прослідкувати динаміку зміни кількості механічних домішок та мікроорганізмів та забезпечують на кінцевій стадії відповідність специфікації ін'єкційного препарату за показниками «механічні включення» та «стерильність». Так мож-



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

на прослідкувати, як послідовно змінюється певний показник якості та як поступово досягається встановлений критерій прийнятності. Нами запропоновано методичний підхід до проведення валідації в частині встановлення критеріїв прийнятності для показників якості (рис. 2). Доведено, що допустимі межі для показників якості при проведенні валідації мають бути встановлені найвужчими (див. п.5 алгоритму валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів). Ці межі, а також допустимі відхилення параметрів технологічного процесу підтверджуються під час проведення валідаційних робіт. При серійному виробництві доцільно встановлювати критерії прийнятності для показників якості більш ширшими, ніж при валідації. Таким чином досягається гарантоване забезпечення якості продукції. Оскільки під час зберігання продукції протягом терміну придатності показники якості можуть змінюватись, пропонується розширити допустимі межі (критерії прийнятності) цих показників на підставі даних з вивчення стабільності лікарського засобу. Зрозуміло, що межі для критеріїв прийнятності в останньому випадку не мають перевищувати критеріїв, встановлених Фармакопеею. Запропонований нами методологічний підхід

для встановлення припустимих меж для показників якості на кожному етапі валідації та подальшого промислового виробництва гарантовано забезпечить отримання продукту передбачувано високої якості.

4. Документування процесу валідації

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

Нами розроблено основний план проведення валідації технологічних процесів виробництва стерильних лікарських форм, що містить необхідні форми записів та охоплює всі необхідні підходи щодо забезпечення встановлених критеріїв якості. В процесі виконання роботи нами

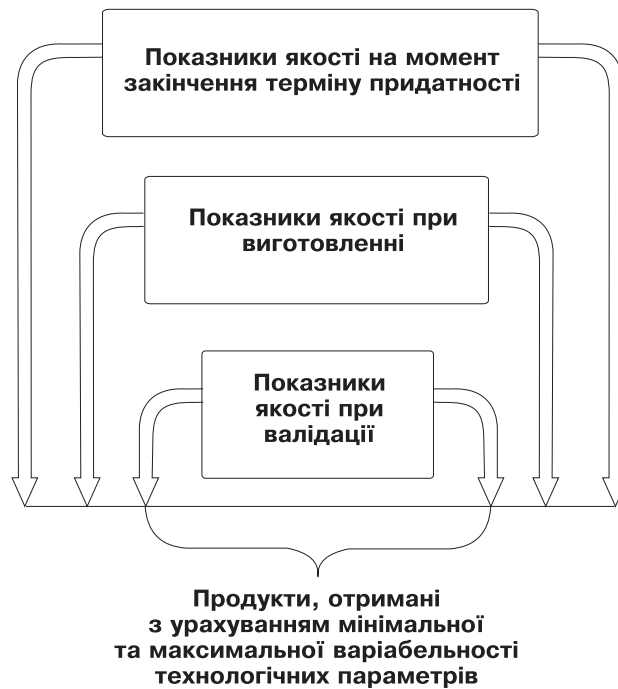


Рис. 2. Схема встановлення критеріїв прийнятності для показників якості

були створені шаблони та форми записів робочих документів з валідації.

Розроблені підходи та форми документів були ефективно застосовані при проведенні валідації технологічних процесів виробництва стерильних антибіотиків цефалоспоринового ряду на Борщівському хіміко-фармацевтичному заводі.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Показано, що валідація спрямована на якість через всі функціональні операції/стадії технологічного процесу та дозволяє гарантувати постійну відповідність визначених критеріїв.
2. Розроблений, обґрунтований та практично апробований алгоритм валідації технологічного процесу виробництва стерильних лікарських засобів із визначенням критичних параметрів технологічного процесу та встановленням допустимих відхилень показників якості. Зазначений алгоритм дозволяє провести валідацію у необхідному для забезпечення належної якості обсязі, у визначені терміни та з мінімальними для підприємства затратами.
3. Розроблено методологічний підхід до встановлення критеріїв прийнятності для показників якості продукції на стадії валідації та подальшого промислового виробництва. За-

пропонований підхід забезпечує отримання продукту передбачувано високої якості.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бармина А. Рекомендации профессионалов. Квалификация и валидация в свете требований GMP // Ежедневник АПТЕКА. – 2008. – № 17 (638). – С. 84-85.
2. Настанова 42-3.5-2004. Валідація процесів. Належна виробнича практика. – К.: МОЗ України, 2004. – 12 с.
3. Системи управління якістю. Вимоги: (ISO 9001:2000, IDT): ДСТУ ISO 9001-2001. – [На заміну ДСТУ ISO 9001-95, ДСТУ ISO 9002-95, ДСТУ ISO 9003-95; чинний від 2001-06-27]. – К.: Держспоживстандарт України, 2001. – 33 с. – (Національний стандарт України).
4. Настанова 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: МОЗ України, 2001. – 82 с.
5. European Pharmacopoeia, 5th ed. Volume 1. Strasbourg: Council of Europe, France. – 2004. – 901 p.
6. Final Concept Paper. Q 10: Pharmaceutical Quality Systems dated 9 September 2005. – ICH SC, 10 November 2005. – <http://www.ich.org>.
7. Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products: Main Principles. –

- World Heals Organization technical Report Series. — 2003. — № 908. — <http://www.who.int>
8. Good manufacturing practice for sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report. WHO Technical Report Series, # 902. Annex 6 — World Heals Organization. — 2002. — 220 p.
 9. PIC/S Recommendations PI 006-3 «Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation». — 2007. — 26 p. <http://www.picscheme.org/index.php>.
 10. PIC/S Recommendations PI 007-3 «On the validation of aseptic processes». — 2007. — 17 p. <http://www.picscheme.org/index.php>.
 11. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, 2nd updated edition. Good Manufacturing Practice and inspection. — World Heals Organization. — 2007. — 409 p.

Адреса для листування:

61168 м. Харків, вул. Блюхера 4.
Кафедра управління якістю НФаУ.
Тел. 8(057)755-70-82

Надійшла до редакції: 10. 10. 2008 р.

УДК 615.12: 661.12: 33

МЕТОДОЛОГІЧНІ ЗАСАДИ УПРАВЛІННЯ ПРОЦЕСАМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА В УМОВАХ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О. В. ПОСИЛКІНА, К. С. СВІТЛИЧНА

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: процеси фармацевтичного підприємства, забезпечення якості лікарських засобів, ефективність процесу

Запропонована методика визначення впливу ризиків, пов'язаних із невідповідностями одного з процесів на рівень якості інших процесів фармацевтичних підприємств, яка дозволяє зіставити рівні ефективності забезпечення якості процесів одного рівня та, за умови «відставання» будь-якого процесу щодо його ефективності, розробити та впровадити заходи, спрямовані на «підтягування» ефективності цього процесу до інших. Це дозволить раціонально витратити ресурси, що повинні бути спрямовані на забезпечення якості процесів, усунути «вузькі місця» як на стиках процесів, так і у самих процесах, знизити втрати, забезпечити необхідний рівень якості процесів, що, в свою чергу, дозволить виробляти фармацевтичним підприємствам якісні та доступні за ціною лікарські засоби.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У процесі створення та розвитку системи менеджменту якості (СМЯ) на фармацевтичних підприємствах (ФП) економічний аспект якості повинен знайти відображення в рішенні різних за характером завдань, у тому числі визначенні ефективності витрат, необхідних для забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ), вибору найбільш раціональних рішень (організаційних і технічних), спрямованих на досягнення та підтримку заданого рівня якості ЛЗ.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Гарантувати якість ЛЗ можливо тільки за умови їх виробництва у відповідності до Належних Виробничих Правил (GMP) [2]. Але впровадження GMP на ФП являє собою досить витратоємну процедуру, що, в свою чергу, викликає суттєве підвищення ціни на ЛЗ [4]. Витрати, які пов'язані з забезпеченням якості ЛЗ, покриваються за рахунок споживача. У зв'язку з цим проблема якості ЛЗ повинна розглядатися крізь призму соціальної та