

ПРАКТИКА СОПОСТАВЛЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРОЦЕССА И КРИТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ПРИ КВАЛИФИКАЦИИ ОБОРУДОВАНИЯ

Белинский Александр,
нач. отдела валидации,
ООО
«ЛабПромИнжиниринг»

www.lpi.by

В наших широтах давно миновали времена, когда регулятор, проверяя компанию, мог обнаружить оставшимся вне поля зрения комплекс вопросов в какой-либо области. Всё реже можно столкнуться с ситуацией, когда та или иная единица оборудования или система не была квалифицирована. Так или иначе, со временем фармацевтическая система качества на предприятиях становится работающей – возможно не оптимальной, но в целом выполняющей свои задачи. Внутренние аудиты совершенствуются и становятся не «повинностью», а полезным инструментом, помогающим избежать проблем, в том числе «упущения комплекса вопросов». Соответственно, регулятору всё чаще остаётся отметить только незначительные несоответствия, нюансы.

Мы рассмотрим только аспект квалификации. Казалось бы, какие ещё могут быть подвохи при квалификации «ординарного» оборудования? Например, капсульной или блистерной машины. Вроде бы подобное, относительно простое, оборудование уже изучено вдоль и поперёк. Ведь это не горячие камеры на производстве радиофармпрепаратов (РФП) с роботом-манипулятором Staubli и не система сериализации и агрегации готовой продукции track & trace с «блуждающим криптографическим хвостом». Однако, в отношении обычного («ординарного») оборудования, имеются важные детали – те самые нюансы, упомянутые выше.

Читателю предлагается сосредоточить внимание на современной редакции Приложения 15 GMP, соответствующей оригинальной европей-

ской [2], а также украинской (с 2016 г.) [3] и белорусской (с 2017 г.) версиям [4]. Дело в том, что в момент написания данной статьи текст Приложения 15 Решения № 77 ЕЭК [5] всё ещё находится в необновленной редакции, которая, в частности, разрешает ретроспективную валидацию процесса, прямо запрещенную редакциями современными. По имеющейся у автора информации (полученной, в частности, от профильных специалистов на минувшей Российской неделе валидации в декабре 2019 г.), на 2020 г. планировалась актуализация Приложения 15 Решения № 77 ЕЭК по образцу европейского аналога. Понятно, что это позволит гармонизировать подходы, которые далеко не всегда нацелены на ужесточение – отнюдь нет! Но пока являются фактом некоторые различия текстов приложений. Впрочем, различия по рассматриваемому нами аспекту не столь драматичны, но, тем не менее, они есть. Да, старая редакция Приложения 15 не содержит терминов CQA (*Critical Quality Attributes* – критические показатели качества) и CPP (*Critical Process Parameters* – критические параметры процесса) – но никто никого не накажет, если они будут пользователем введены в действие, тем более что они интуитивно угадываются и, в общем, ничему не противоречат.

Теперь попробуем сравнить требование современного текста к OQ (*Operational Qualification* – квалификация функционирования) и PQ (*Performance Qualification* – квалификация эксплуатации) на примере белорусского ТКП 030-2017:

3.11. OQ должна включать, по крайней мере, следующее:

- i) испытания, которые разработаны на основе знания процессов, систем и оборудования, чтобы гарантировать, что система функционирует так, как предусмотрено проектом;
- ii) испытания для подтверждения **верхних и нижних рабочих пределов** и/или условий «**наихудшего случая**»;

3.14. PQ должна включать, по крайней мере, следующее:

- i) испытания с использованием применяемых в производстве материалов, аттестованных заменителей или модельных продуктов с доказанным эквивалентным поведением в нормальных условиях эксплуатации для «наихудшего» размера серии. Должна быть обоснована частота отбора проб для подтверждения того, что процесс находится под контролем.
- ii) испытания должны **охватывать рабочий диапазон** заданного процесса, если недоступно документальное **подтверждение рабочих диапазонов со стадии разработки**.

И вот что указано в Приложении 15 Решения № 77 ЕЭК (**ожидается, в этом году оно станет идентичным современным текстам**):

14. Квалификация функционирования должна включать в том числе следующие элементы:

- a) испытания, исходя из знаний о процессах, системах и оборудовании;
- b) испытания функционирования оборудования при рабочих параметрах, равных **верхним и нижним допустимым пределам**, то есть в условиях «**наихудшего случая**».

17. Квалификация эксплуатации должна включать в себя в том числе следующие элементы:

- a) испытания с использованием реальных исходного сырья и материалов, применяемых в производстве, выбранных заменителей с аналогичными свойствами или моделирующего препарата, разработанные на основании знаний о процессе, а также о технических средствах, системах или оборудовании;
- b) испытания при рабочих параметрах, равных **верхним и нижним допустимым пределам**.



научно-практический журнал
www.cleanrooms.ru

Чистые Помещения и технологические среды

тел. +7 495 269 0285,
+38 044 228 2764
e-mail: info@vialek.ru

2020

В нашем издании:
Рекомендации профессионалов
Аналитические обзоры
последних изменений

Издательский проект
Группы компаний ВИАЛЕК



В этих прямых формулировках в целом много общего. Впрочем, есть и отличия, именно в акцентах. Например, в современной редакции [4] есть такой пункт:

3.13. PQ должна, как правило, следовать после успешного завершения IQ и OQ. Тем не менее в некоторых случаях можно выполнить ее в сочетании с OQ или валидацией процесса.

В устаревшей редакции [5] (сегодня юридически действующей в РФ, поскольку ее текст близок к Приказу № 916 – совпадает по структуре (те же 45 пунктов в Приложении 15, хотя и не идентичен по буквально) и является переводом того же оригинала) подобная формулировка не содержит упоминания о валидации процесса:

18. Квалификация эксплуатации является отдельным этапом работ, в некоторых случаях допускается проводить ее совместно с квалификацией функционирования при обеспечении целесообразности.

В устаревшей редакции также отсутствует ряд других рациональных аспектов, например, возможность не повторять некоторые испытания, уже проведенные в рамках FAT/SAT, при последующих этапах квалификации. Действительно, зачем, если объективно отсутствует такая необходимость? Например, проверку материалов деталей оборудования, контактирующих с продуктом, вполне достаточно сделать единожды при FAT (Factory Acceptance Test – приемочные испытания на предприятии-изготовителе), а затем при SAT/IQ (Site Acceptance Test – приемочные испытания на месте установки/Installation Qualification – квалификация монтажа) удостовериться, что эти детали не подменили. Или зачем при OQ повторять испытание механической производительности линии, если это уже проверено и документально зафиксировано в ходе SAT? В новой редакции это, как и многое другое, предложено, например, брейкинг для валидации процесса.

Впрочем, в приведенных выше цитатах не напрасно выделено полужирным шрифтом вполне конкретные словосочетания, которые предлагается рассмотреть детальнее. В самом начале статьи упоминалось, что регулятор всё чаще затрагивает детали. **«Верхние и нижние допустимые (рабочие) пределы»** относятся именно к таким деталям. Все фармацевтические предприятия уже достаточно хорошо подготовлены, поэтому для упомянутых единиц оборудования (блистерная и капсульная

машины) проводят на стадиях PQ выборку продукции в обоснованных количествах, например, по качественному (альтернативному) признаку [6] или количественному признаку [7] и, основываясь на этом, могут показать соответствие выбранному значению AQL (Acceptance Quality Limit – приемлемый уровень качества).

Однако не секрет, что та же блистерная машина (начнём с более простого примера) вполне может работать с разной производительностью при различных температурах формовки и запайки. И регулятор, встречая в инструкциях по упаковке и протоколах упаковки такие диапазоны, задает «каверзный» вопрос: а где показано, что при квалификации проведено испытание на **«верхних и нижних допустимых пределах»**? С этого момента «обороняющаяся сторона» зачастую начинает «глотать воздух» и получает «шайбу» в виде результативного замечания с конкретными ссылками на пункты либо устаревшей, либо современной редакции – отличаться будут только ссылки или формулировки, но суть останется той же.

Между тем линия защиты в таких случаях достаточно проста. На примере той же блистерной машины, на деле не при любой производительности может быть установлена любая температура формовки или запайки. Вполне очевидно, что, если разогнать машину «бодрее», соответствующие температуры тоже должны быть выше. Например, при производительности 50 блистеров в минуту температура формовки может быть 110 °С, а температура запайки – 190 °С. Если вы разгоните блистерную машину до 100 блистеров в минуту, температуру нужно будет поднять, например, до 120 °С и 210 °С, соответственно. Иначе на такой, заметно возросшей, скорости ячейки блистера могут быть несформированными, а его запайка будет негерметичной (если вовсе не случится аварийная остановка машины по причине невозможности размещения продукта в плохо сформированные ячейки). При этом контролировать повышенные температуры при минимальной производительности, очевидно, не нужно. Перегревать ячейки при выдувке тоже не стоит – формовка может просто «потечь», поскольку при пониженной производительности время контакта с формовочной плитой возрастает. С запайкой могут возникнуть аналогичные проблемы. Т.е. здесь явно не стоит выстраивать своеобразные сочетания, подобные решеткам Пеннета при составлении комбинаций доминантных и рецессивных признаков в генетике. Хотя можно сделать аналог, но в рассматриваемом примере далеко не все случаи должны быть учтены (табл. 1).

Таблица 1

Пример действительного сочетания предельных параметров

Определяющий параметр	Зависимый параметр	
	Температура формовки минимальная (110 °С)	Температура формовки минимальная (120 °С)
Производительность минимальная (50 блистеров/мин)	Сочетание подлежит испытанию	Сочетание не подлежит испытанию
Производительность максимальная (100 блистеров/мин)	Сочетание не подлежит испытанию	Сочетание подлежит испытанию

В «дигибридное скрещивание» по аналогии с генетикой не пойдём – думаю, общий принцип вполне понятен. Сочетания, выделенные в таблице 1 красной заливкой, не подлежат испытанию, а выделенные зелёным – подлежат. Совершенно очевидно, что нет нужды решать комбинаторные задачи, поскольку некоторые параметры меняются только совместно, и проверка сочетаний «всех со всеми» не имеет физического смысла. Более того, если исполнитель таких «валидационных экзорцизмов» расплавит пленку ПВХ на формовочных плитах, мастер смены поможет ему до конца жизни запомнить «практические аспекты работы упаковочного оборудования» – нелегко соскребать с блистерной машины остатки «роскоши». Пояснить эти нехитрые взаимосвязи с легкостью может любой вдумчивый оператор линии, но приходится порой сожалеть, что они редко имплементируются в отчетах о квалификации. А это формирует уязвимости при обосновании подходов в рамках различных аудитов – вдумчивые операторы редко представляют отчеты регулятору, поэтому достаточно часто случается такой «коммуникационный разрыв».

Капсульная машина – другой подобный пример, основное отличие которого заключается только в том, что результаты варьирования параметрами можно оценить ещё и количественно – по однородности массы содержимого капсул. Любая технологическая инструкция и любой протокол производства

предоставляют своеобразные «ворота», где регламентированы минимальная и максимальная массы содержимого капсул. На рис. 1 представлен пример полученного результата в случае, когда мы задаёмся двумя границами поля допуска и рассчитываем координаты контрольной точки, исходя из статистических данных (главным образом, выборочного стандартного отклонения, сравнивая его действительное расчетное значение с максимально допустимым на основании

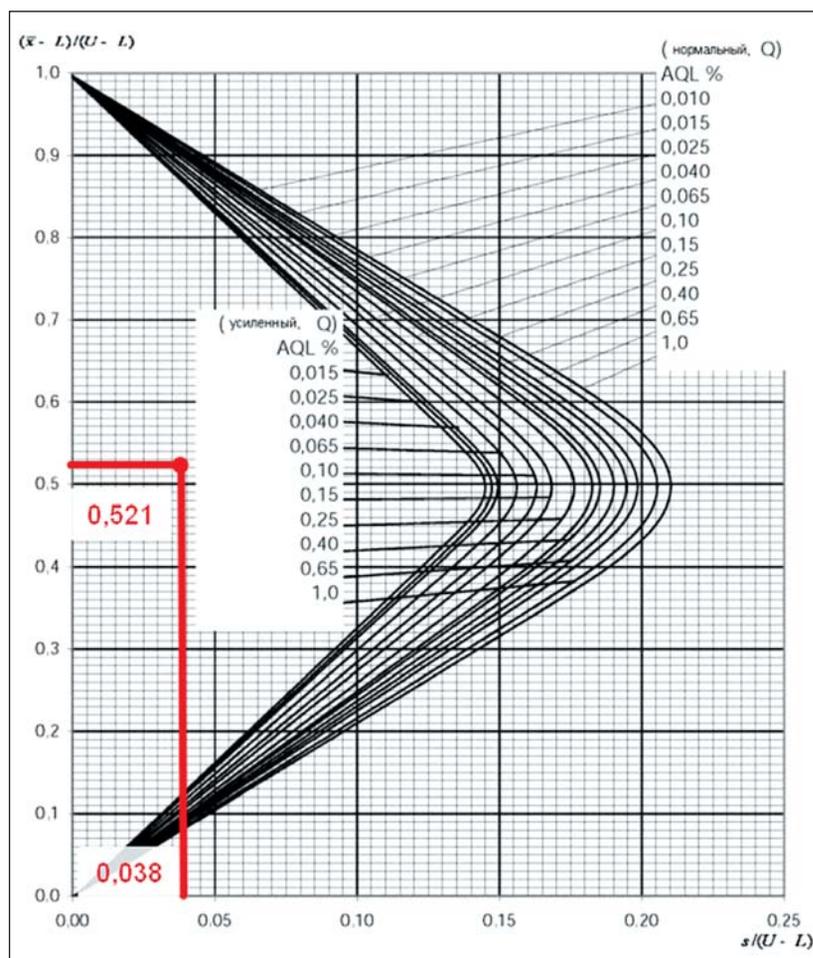


Рис. 1. Пример графической оценки при использовании критерия приёмки для объединённого контроля с двумя границами поля допуска [7]

объёма выборки и заданного AQL). Если расчётное значение выборочного стандартного отклонения меньше максимально допустимого, нужно рассчитать координаты характеризующей ту или иную серию точки, и эта точка должна находиться с внутренней стороны определённой приёмочной кривой. Подробнее об этом можно узнать в п. 16.4 [7].

Для обеспечения соответствия массы содержимого капсул установленным пределам можно варьировать скоростью вращения основного двигателя. Рассмотрим случай капсульной машины для мягких желатиновых капсул. Скорость вращения основного двигателя определит ряд параметров, изменяющихся совместно с этой скоростью вращения, что вполне естественно. Опять же, нет смысла обречённо впиваться взглядом в широкие диапазоны многочисленных параметров, математические комбинации здесь лишены физического смысла. Ведь увеличение скорости вращения основного двигателя закономерно приведёт к возрастанию фактической производительности, увеличению скорости вращения пресс-форм, щеток, извлекающих и раскатных роликов, к повышению температуры клина, а также к уменьшению времени сушки и выгрузки. Это, конечно, зависит от конструктивного исполнения машины, но общий принцип именно таков. Поэтому и здесь для каждого из форматов имеется по два полярных случая, реализующих **«верхние и нижние допустимые (рабочие) пределы»**.

Какие ещё нюансы важны в связи с несколькими отличными акцентами современной редакции Приложения 15 GMP? Нужно обратить внимание на указанный выше п. 3.13, где резонно сделано упоминание на то, что PQ может быть как совмещено с OQ, так и отнесено к валидации процесса. Почему? Вот ещё одна ремарка именно из современного текста (отсутствующая в Решении № 77 и п. 3.14 ii Приказа № 916) – это рабочий диапазон для PQ при отсутствии данных с фармразработки. Это важные аспекты, поскольку зачастую на практике исполнитель в технологической инструкции/протоколе производства видит **широченные ворота** по половине параметров. Для некоторых параметров он устанавливает корреляционные зависимости сразу, как в примерах выше, а причину варьирования других параметров определить затрудняется. Именно тут вполне уместны отсылки и к валидации процесса, и к фармацевтической разработке. При этом важно понимать, что правильная последовательность обратная – сначала следует адресоваться к фармразработке. Потому что именно при фармразработке должна впервые появиться информация о том, как можно варьи-

ровать определенными параметрами и, главное, зачем. На практике этот этап часто бывает «упущен», но уже не всегда (что радует), и есть и приятные исключения, когда люди «понимают свой манёвр» заранее.

Взять к примеру худший вариант, когда никаких документальных подтверждений с этапа фармразработки нет. В таком случае по параметрам, варибельность которых неочевидна, на квалификации следует критически задаться вопросом: может быть, целесообразно такие параметры «зажать» – установить жестко? Имеет смысл обсудить это с технологами, и, если совместными усилиями, даже подключив инженеров-механиков, не удалось ответить на вопрос, откуда взялась варибельность, лучше зафиксировать параметр жестко. Часто какой-нибудь «ориентировочный ход насоса» или «примерная скорость подачи масла для смазки желатиновой ленты» могут быть обусловлены вполне прозаическими причинами, которые можно совместно выявить и устранить. Инженеры-механики при таком обсуждении будут весьма кстати. Ведь неконтролируемое варьирование этих параметров тоже вполне может сформировать AQL [6][7], причем, не лучшим образом.

Квалификация оборудования часто проходит поформатно. В приведенных примерах – это типоразмеры блистеров с количеством и способом расположения ячеек, а также форма капсул (что задаёт пресс-формы и связанные с ними форматные части машины). Но в реальности одному формату может соответствовать несколько лекарственных средств, и у каждого из них могут быть несколько отличные свойства. Поэтому первичное установление диапазонов ключевых параметров (это и есть CPP) является подтверждением соответствия CQA и позволяет дальнейшую валидацию процесса провести попрепаратно. Да, современная редакция Приложения 15 позволяет применить подход бреккетинга, но даже учитывая это, количество выбранных экземпляров процесса может быть больше количества форматов. Это значит, что некоторые диапазоны могут быть изменены (чаще расширены – по сравнению с установленными при первичной квалификации), но только для каждого формата. Важно не потерять эту причинно-следственную связь, переходя от квалификации к валидации процесса.

Ниже представлена иллюстрация того, как фармразработка, квалификация оборудования и валидация процесса задуманы в комплексе.

Ценным в руководстве ISPE является то, что в нём подытожен опыт нескольких руководств

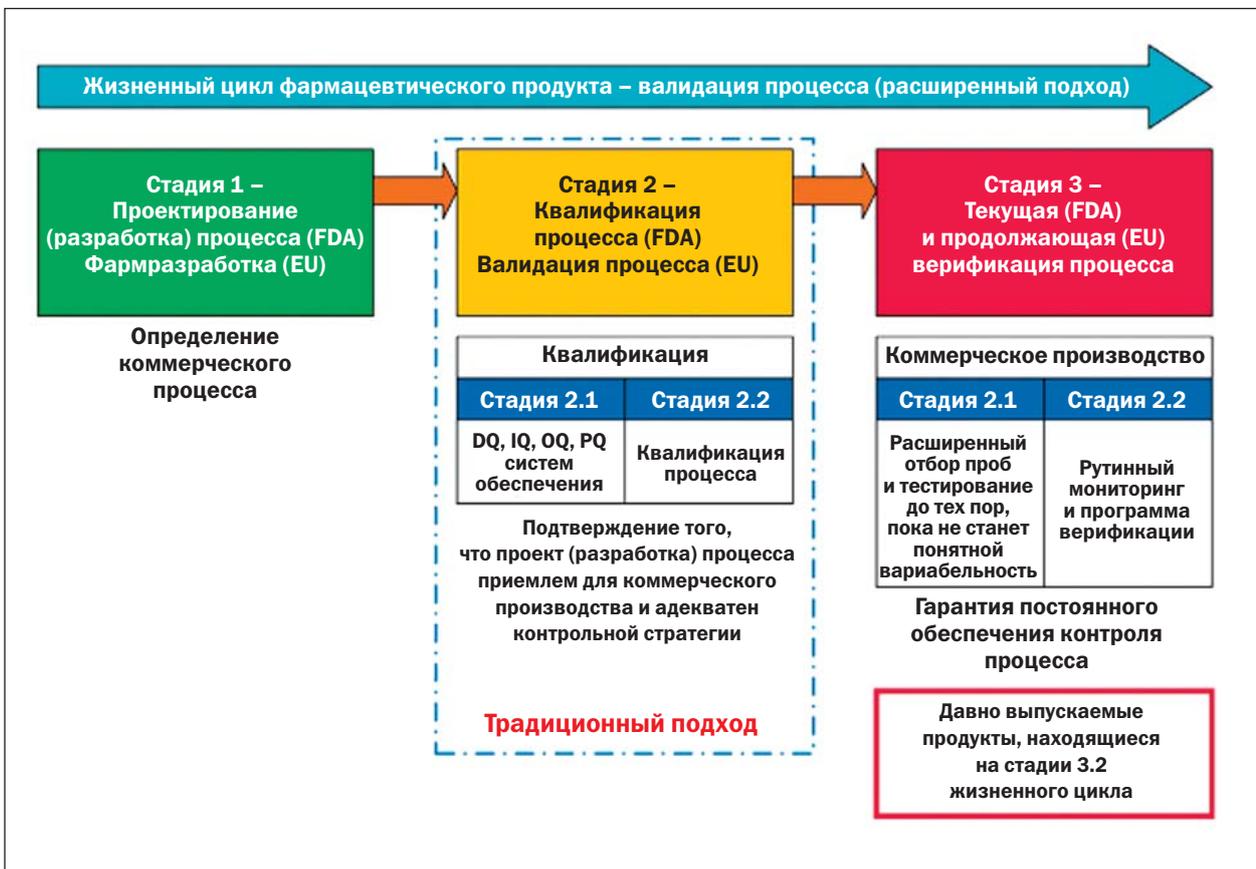
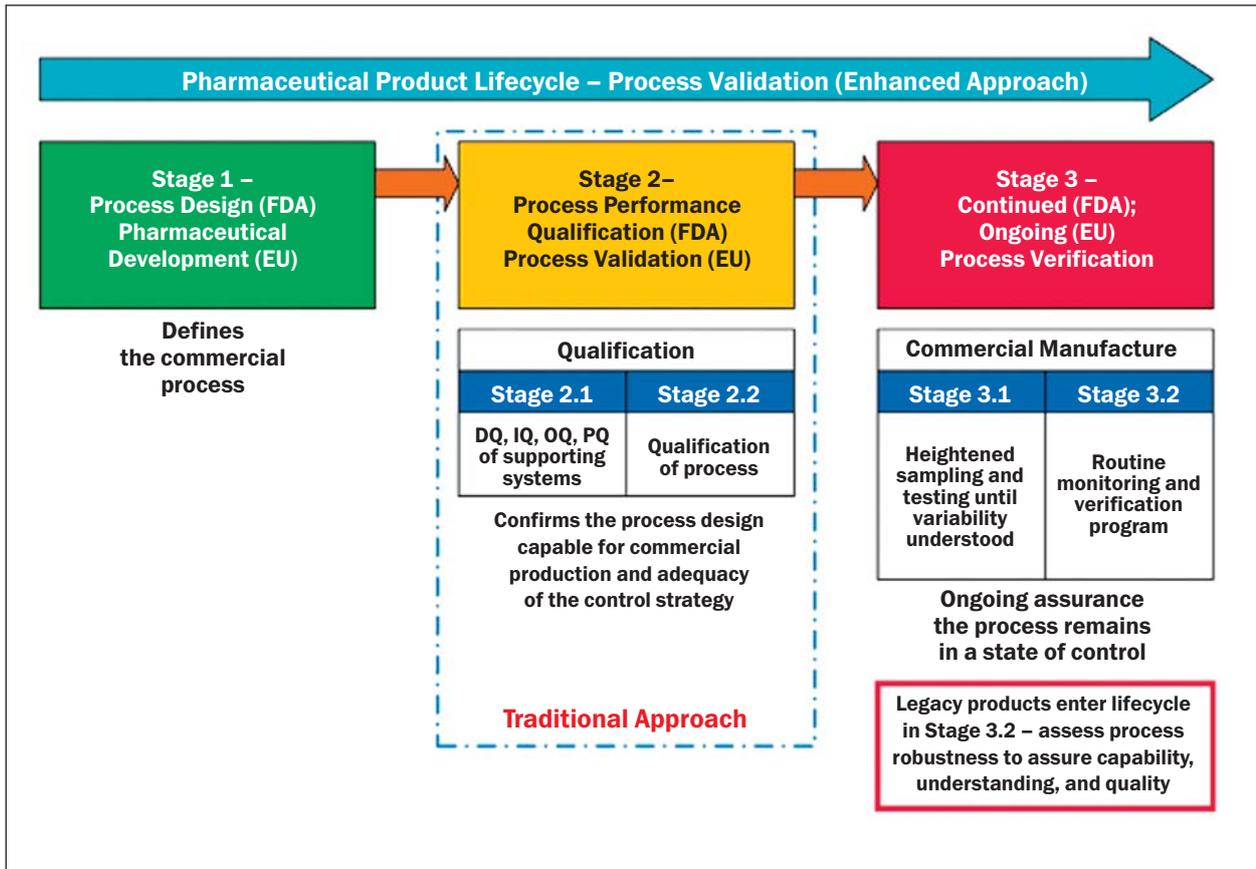


Рис. 2. Обзор валидации процесса – жизненный цикл валидации процесса (расширенный подход) [1]

ЕМА по валидации процесса [1], а также показаны в сравнении американский и европейский подходы, их не только терминологические особенности, но и ряд существенных различий. На рис. 2 на эти различия указано в скобках (FDA или EU).

Если следовать по порядку (рис. 2), стартовой точкой является именно фармазработка. Именно она задает CQA, которых следует добиваться, поддерживая связанные с ними CPP. Именно тут следует дать определения этим терминам (согласно современному тексту Приложения 15 [4]).

Критические показатели качества (CQA): физические, химические, биологические, микробиологические свойства или характеристики, которые должны быть в рамках утвержденных пределов, диапазона или распределения для обеспечения требуемого качества продукции.

Критические параметры процесса (CPP): параметры процесса, изменчивость которых оказывает влияние на критические показатели качества и которые, следовательно, подлежат мониторингу или контролю для обеспечения того, что процесс производит желаемое качество.

Так, в вышеприведенном примере с капсульной машиной, CQA – это, прежде всего, верхняя и нижняя границы массы содержимого капсул (количественный признак, оцениваемый численно [7]) и ряд качественных признаков, оцениваемых визуально [6], в т. ч. с использованием таблиц брака). Например: капсулы мягкие желатиновые сферической формы со швом – от светло-жёлтого до темно-жёлтого цвета, герметичные, без посторонних включений и пузырей в оболочке, без выпуклостей, неровностей, деформаций. Именно для того, чтобы получить заданные характеристики CQA, варьируют параметрами CPP.

Описывая схему на рис. 2 далее, если CQA и CPP не установлены на этапе фармазработки, впервые столкнуться с ними приходится на этапе квалификации оборудования. Тут тоже важно подчеркнуть некоторые терминологические различия между американским (FDA) и европейским (EU) подходами. На этапах DQ (*Design Qualification* – квалификация проекта), IQ, OQ и «простого» PQ вопросов не возникает. Далее FDA вводит термин «Process Performance Qualification» (PPQ), что соответствует европейскому термину «Process Validation» – валидация процесса. Это всё подаётся как традиционный подход. Его важно не путать с изложенным в современной версии Приложения 15 традиционным подходом к валидации процесса, в фокусе которого – три серии валидации.

Традиционный подход на вышеуказанной иллюстрации (см. Руководство ISPE [1], Введение)

говорит только о том, что, в соответствии с современными представлениями и тенденциями, валидация процесса перестаёт быть разовым событием (*PV is no longer considered one-time event*). Логика многочисленных руководств и дополнений понять можно: не интересно какими вышли 3 серии, скажем, в 2015-м году, интересно что и как выпускается ежедневно от старта до настоящего момента. Причем, для этого простого годового обзора качества недостаточно в данной парадигме. Отсюда и появились различные инициативы введения продолжающегося в течение всего жизненного цикла непрерывного контроля процесса производства, получившего названия Continued Process Verification (FDA) и Ongoing (EU) Process Verification (продолжающаяся верификация процесса) в качестве 3-го этапа. Согласно логике и с потребительской точки зрения это вполне оправдано, да и с позиций обеспечения качества схема «здесь, сейчас и всегда» тоже оправдана. Неоправданными могут быть затраты ресурсов на реализацию такой схемы, но здесь есть широкое поле для оптимизации бизнес-процессов, и правила GMP ни в коей мере не ограничивают в этом.

Впрочем, тема валидации процесса (первично только этап квалификации) затронута в этой статье исключительно для демонстрации того, что однажды выбранные обоснованные критические параметры процесса следует подтверждать как в ходе первичной валидации этого самого процесса, так и в ходе дальнейшей его верификации, постоянно доказывая адекватность установленных диапазонов (пределов) варьирования значений CPP для обеспечения указанных в спецификации значений CQA.

Общим итогом являются два заключения:

- 1) собственно, не нужно бояться «верхних и нижних пределов **всех значений**, устанавливающих рабочие диапазоны» – при ближайшем рассмотрении легко выясняется, что изменение всех значений лишено физического смысла, и большинство параметров меняются в довольно жесткой зависимости друг от друга;
- 2) допустимой является передача «эстафетной палочки» между различными этапами, чтобы каждый последующий этап не повторял предыдущий в целом, а комплементарно его дополнял. В частности, производитель вправе на этапе PQ либо целиком сослаться на валидацию процесса, либо, выполнив её на реальном продукте для определённых форматов, он однозначно затрагивает некоторые экземпляры процесса, которые потом может исключить из валидации процесса (неважно, с использо-

ванием бреккетинга или нет), если буквально совпали CPP, CQA и объемы выборок. А для этого целесообразно данную работу координировать, не проводить квалификацию оборудования и валидацию процесса изолированно друг от друга.

Общий итог в части продолжающейся верификации процесса, с одной стороны, кажется громоздким, а с другой стороны – он может непрерывно свидетельствовать о том, что диапазоны критических параметров выбраны верно или, при должном подходе, станет ранним показателем изменений в процессе – или качества сырья, или технических характеристик оборудования. Причем этот «триггер» может сработать значительно раньше, чем сообщат из ОКК «после 25 газовых хроматографий». Следовательно, при вдумчивом подходе вполне можно задаться целью использовать продолжающуюся верификацию процесса для того, чтобы держать «руку на пульсе», как инструмент раннего обнаружения потенциальных проблем.

Список источников

1. ISPE Good practice guide: Practical Implementation of the Lifecycle Approach to Process Validation, 2019.
2. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».
4. ТКП 030-2017 (33050) «НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА».
5. Решение №77 Совета Евразийской экономической комиссии «Правила надлежащей производственной практики Евразийского Экономического Союза» от 3 ноября 2016 г.
6. ГОСТ Р ИСО 2859-1-2007 «Статистические методы. Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. Часть 1. Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества».
7. ГОСТ Р ИСО 3951-1-2015 «Статистические методы. Процедуры выборочного контроля по количественному признаку. Часть 1. Требования к одноступенчатым планам на основе AQL при контроле последовательных партий по единственной характеристике и единственному AQL». ■

Стандарты работы Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (ЕМА)

Электронная
библиотека
фармацевтической
информации



www.vialek.ru

