



Группа компаний ВИАЛЕК

Россия | Москва Украина | Киев
Тел. +7(495) 227-23-60 Тел. + 38 (044) 228-27-64
Тел. +7(495) 941-47-98 e-mail: edu@vialek.kiev.ua
e-mail: edu@vialek.ru www.vialek.kiev.ua
www.vialek.ru



Аутсорсинг

Даем энергию
ВАШИМ проектам

- Самоинспекции
- Ежегодный обзор качества ЛС
- Оценка и аудит поставщиков
- Регистрационное досье в формате CTD
- Разработка и/или оценка проектов документов системы качества
- Валидационные работы



Международная сертификация



Обучение



Оптимизация издержек



Управление рисками

GMP · GDP · ISO 9001

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВАЛИДАЦИЮ ОЧИСТКИ

Ассоциация парентеральных препаратов (PDA, Parenteral Drug Association) периодически публикует так называемые технические отчеты, посвященные отдельным аспектам, связанным с промышленной чистотой. В свое время, в 1998 году PDA уже публиковала технический отчет № 29 «Ключевые моменты для размышления о валидации очистки». И вот сейчас PDA снова издала обновленную версию этого документа, который увеличился в объеме с 23 до 95 страниц. Основаниями для пересмотра технического отчета послужили руководящие принципы ICH Q8, Q9 и Q10, которые сегодня задают тон нормативных изменений для фармацевтической отрасли во всем мире.

Прежде всего, документ будет полезен производителям лекарственных препаратов и активных фармацевтических субстанций. Для производителей биотехнологических препаратов 1,5 года назад PDA разработал отдельный отчет № 49 «Ключевые моменты для валидации очистки в биотехнологическом производстве».

По структуре Технический протокол № 29 разделен на 13 глав:

1. Введение
2. Термины и определения
3. Проектные решения и разработка процесса очистки
4. Квалификация
5. Остатки и пределы
6. Отбор проб
7. Аналитические методы
8. Поддержание валидного статуса
9. Документация
10. Специальные соображения
11. Нормативы и методические документы
12. Литература
13. Рекомендуемая литература

Сразу во введении отчета заявлено, что он не направлен на предоставление специалистам подробной программы или дорожной карты по проведению валидации очистки и, соответственно, не предназначен для формирования опросных листов для проверки. Также заявлено о том, что из-за отсутствия единого подхода существует несколько сценариев валидации очистки, основанных на анализе рисков.

А далее все разделы отчета дают несколько хороших советов для практики.

Например, в главе 3 «Проектные решения и разработка процесса очистки» предоставлены рекомендации по выбору контрольных точек для процесса очистки, которые необходимо отражать в СОП или инструкциях по очистке. С учетом современной лексики, принятой в руководящих указаниях ICH, в этой главе приведены примеры критических параметров процесса и критических показателей качества.

В Главе 4 «Квалификация» представлена концепция, основанная на новых представлениях о валидации процессов. Основное внимание уделено подтверждению факта выполнения всех операций по очистке. Эта глава также включает обсуждение аспектов квалификации оборудования, которые могут непосредственно повлиять на сценарий валидации очистки (например, системы CIP). В связи с тем, что технический отчет включает описание этапов проектирования и отработки процесса очистки, квалификации процесса (PPQ) и поддержания его в валидном статусе, можно констатировать, что отчет отражает модель жизненного цикла валидации

очистки. В отчете также обсуждается целесообразность последовательного проведения 3-х валидационных циклов очистки и по аналогии с подходом, заявленным в руководящих указаниях FDA по валидации процессов, PDA рекомендует определять число валидационных циклов очистки, исходя из результатов оценки рисков. Отдельный пункт (4.4) сосредоточен на обсуждении мер по обеспечению эффективной очистки при изготовлении образцов для клинических испытаний.

В главе 5 «Остатки и пределы» отчета представлено несколько подходов по выбору приемлемого уровня допустимого остатка (ARL, acceptable residue level) на поверхностях, например, рассчитанного исходя из содержания АФС в лекарственном препарате или по данным токсичности. Также представлен расчет, предложенный в 2010 году ISPE и основанный на оценке рисков. Соответственно, для каждого подхода приведены расчетные уравнения. Небольшое внимание уделено и расчету микробиологических пределов, а также проблеме содержания эндотоксинов. Обсуждается и предел визуального обнаружения, по его установлению приводится пример и ссылка на раздел 6.6.3 «Подготовка для визуального контроля».

В то же время отчет даже не ссылается на инициативу ЕМА, заявленную в начале 2012 года о начале разработки руководящих указаний по токсикологии для использования при идентификации рисков, связанных с производством различных лекарственных препаратов на одних и тех же производственных мощностях.

Глава 6 «Отбор проб» представляет собой хорошо структурированное описание преимуществ и недостатков известных методов отбора проб (промывные воды, смывы). При этом отдельный акцент сделан на том, что при раскрываемости метода ниже 50% необходимо предоставлять письменные обоснования достоверности получаемых результатов.

Глава 7 «Аналитические методы» представляет обзор аналитических методов (хроматография, спектрофотометрия, микроскопия, общий органический углерод и т.п.), применимых для валидации очистки, и предоставляет краткую информацию о валидации методов в соответствии с ICH Q2 (R1).

Основываясь на концепции жизненного цикла валидации, Глава 8 «Поддержание в валидном статусе» адресует читателя к процессу оповещения, управления изменениями, регулярному мониторингу и оценке тенденций как составных частей этой концепции. В техническом отчете с акцентом отмечено об отсутствии необходимости проводить периодическую ревалидацию очистки, если применяется концепция жизненного цикла. Однако значительные изменения в процессе очистки требуют проведения новой валидации очистки и сопоставления полученных результатов с результатами для предыдущего процесса очистки.

Очень короткой является Глава 9 «Документация», которая содержит всего 5 страниц текста и одну



блок-схему. Авторы этой главы рекомендуют составлять обобщенный (генеральный) план по валидации очистки наподобие Валидационного мастер-плана, хотя и признают, что это не является нормативным требованием. Приведенная блок-схема иллюстрирует, какие документы и в какой последовательности необходимо составлять на разных этапах валидации очистки. В дополнение приведен пример содержания протокола квалификации процесса (PPQ).

Следующая глава, десятая, «Специальные условия», наоборот, достаточно объемная и содержит 15 страниц. В этой главе рассматриваются мощные средства, возможности применения ПАТ, время выдержки, измерительные системы, вопросы очистки в производстве АФС, специфических лекарственных форм, наполнителей и отдельно выделенного оборудования.

В последних главах 11, 12 и 13 перечисляются ссылки на руководящие указания FDA, ЕС, PIC/S, ВОЗ, а также на другие полезные литературные источники.

Можно сказать, что Технический отчет PDA № 29 сегодня является наиболее полным и современным документом по валидации очистки. В целом прослеживаются некоторые параллели с Техническим отчетом № 49 «Ключевые моменты для валидации очистки в биотехнологическом производстве», опубликованном 1,5 года назад. Однако применение современной концепции жизненного цикла для валидации очистки в Техническом отчете № 29 намного четче выражены, чем в Техническом отчете № 49. Например, в отчете № 29 выбор количества циклов очистки для проведения валидации не ограничен каким-либо конкретным числом, а определяется на основании имеющихся знаний о процессе очистки, полученных в ходе его разработки. Свидетельством более современного подхода является и то, что технический отчет № 29 предлагает полностью отказаться от официальной плановой ревалидации для подтверждения того, что процесс очистки до сих пор эффективен. ■