

УДК 615. 07 (075).

А.А.АЗЕМБАЕВ, А.Р.КУРМАНАЛИЕВА

РГП «Научный центр противинфекционных препаратов»

## ОСОБЕННОСТИ ВАЛИДАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Резюме:** процессы валидации обеспечивают подтверждение доказательства пригодности качества лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** GMP, гарантия качества, производство, СОП, стандарты предприятия, валидационный мастер-план, протокол валидации

Одним из важных критериев внедрения стандартов GMP и его дальнейшего соблюдения является процесс валидации, описывающий точки критического оборудования и критических процессов.

Валидация - раздел правил GMP, касающийся надежности условий производства и их способности приводить к ожидаемым результатам по показателям качества продукции.

Исследования по изучению рекомендаций отечественных стандартов, ВОЗ, ICH, FDA, EMEA по валидации в производстве лекарственных средств выявили отсутствие единого системного подхода к оформлению валидационных документов и позволили сформулировать принципы эффективного подхода к валидации в производстве лекарственных средств.

Валидация - акт доказательства и документирования того, что процедура осуществляется эффективно. Валидация процессов - это средство обеспечения и предоставления документированного свидетельства того, что процессы способны постоянно приводить к получению готового лекарственного препарата требуемого качества.

Отечественные и международные нормативные документы и публикации дают общие подходы к проведению валидации и документированию ее этапов, не давая разъяснений по частным случаям на фармацевтическом производстве. В отечественных и зарубежных источниках требования к валидации изложены в ряде материалов, которые носят рекомендательный характер, мало затрагивающий конкретные примеры реального фармацевтического производства.

Фармацевтические организации при проведении валидации используют собственные протоколы и отчеты, составленные в свободной форме и не всегда отвечающие предъявляемым к этим документам требованиям. В связи с чем необходимо разработать собственные стандарты предприятия к проведению валидации аналитических методик, технологических процессов, квалификации оборудования, методов очистки и т.п. при организации фармацевтического производства и грамотном документировании основных этапов валидации.

Результаты валидации могут поднять степень гарантии качества, либо указать на необходимость совершенствования условий производства.

В связи с этим актуально интегрирование основных валидационных документов: плана валидации, валидационных протоколов и отчета о проведении валидации, что позволит пользователям упростить предлагаемые заполняемые формы на различных этапах валидации, что существенно ускорит сам процесс составления полного пакета документов по валидации, а

также даст возможность стандартизовать разные валидационные формы.

Особенностью в данном случае является то, что рассматриваемое производство является опытным. Такого научного предприятия, занимающегося синтезом на основе химических изысканий новых лекарственных препаратов и имеющего в составе опытное производство не имеет аналогов в Казахстане и ближнем зарубежье. Процесс подготовки производства к сертификации по требованиям стандартов GMP, является очень непростым делом и занимает много времени в разработке и подготовке документов. И в этом контексте, процесс валидации является обязательным требованием при производстве лекарственных средств, которое проводится для критического оборудования и критических процессов. Для выполнения данной задачи на производстве должен быть организован отдел обеспечения качества, в состав которого, желательно, включают инженеров по валидации.

Созданный отдел обеспечения качества опытного производства Научного центра столкнулся с тем, что в Республике нет единого центра, который бы консультировал специалистов производства и помогал бы с самого начала процесса подготовки документов по внедрению стандартов GMP и доведению до «ключа», т.е. до получения сертификата GMP. Все проводимые семинары и лекционные материалы в Республике Казахстан проводятся приезжими специалистами на коммерческой основе, что может быть обременительной для производителей среднего масштаба. Носят они не системный характер, все зависит от времени приезда и возможности лектора из России или Украины.

Каждое предприятие определяет методику проведения валидации, исходя из специфики производства, все понимают, что валидация является важной частью системы обеспечения и контроля качества. Проведение процедур валидации производства лекарственных препаратов предполагает, что тщательным образом продуманы и отработаны все процессы и процедуры, где охвачены все критические точки производственного процесса, от разработки до производства в опытном и промышленном масштабе.

В опытном производстве научного центра все виды валидации -перспективная, сопутствующая, ретроспективная и повторная проводятся в порядке и сроках, установленные предприятием в плане о проведении валидации.

Как известно из требований стандартов GMP валидации подлежат:

- технологические процессы;
- аналитические методы;
- процессы очистки оборудования, коммуникаций и др.;

- процессы санитарной обработки помещений и др.;
- технологическое и лабораторное оборудование;
- инженерные системы, непосредственно влияющие на качество полупродукта и готового продукта (обеспечение чистым воздухом, водой, паром, инертным газом, сжатым воздухом и др.);
- "чистые" помещения и зоны, "холодные" комнаты и др.;
- результаты валидации оформляются отчетом о проведении валидации. Отчет оформляется отдельно для каждого конкретного вида продукта.

Валидации не подлежат:

- оборудование, не влияющее на качество полупродукта и/или готового продукта;
- инженерные системы, непосредственно не влияющие на качество продукта, но обеспечивающие устойчивость процесса производства (системы энергообеспечения, паро- и водоснабжения и др.);
- общие конструктивные элементы зданий и помещений;
- вспомогательные компьютерные системы, непосредственно не связанные с процессом производства.

В опытном производстве научного центра вся валидация начинается согласно Стандартной Операционной Процедуры (СОП) - *валидационный мастер-план - Validation master plan*, где отражаются необходимые моменты, проводимые при валидации. При его составлении был принят во внимание целый комплекс гармонизированных методических материалов, и данный СОП можно рассматривать как образец для дальнейшей работы в аналогичных предприятиях.

Целью валидационного плана является определение объема, порядка и сроков проведения мероприятий по оценке монтажа и работоспособности основного технологического и вспомогательного оборудования, оценке условий и параметров технологических процессов, оценке методов анализов и получение документального подтверждения того, что оборудование, процессы и методики анализов, применяемые при производстве лекарственного средства в РГП «Научный Центр Противоиинфекционных Препаратов» соответствуют своему назначению, приводят к получению надежных и воспроизводимых результатов.

Валидация требует детальной подготовки и планирования различных этапов и стадий. Кроме того, вся работа должна выполняться в определенной последовательности в соответствии с действующими нормативными и технической документацией.

Отличительной особенностью работы по валидации является участие специалистов разных подразделений предприятия и, при необходимости, сторонних организаций или экспертов.

Для планирования валидации используется следующая документация:

- проектная документация, разработанная в установленном порядке;
- приемно-сдаточная документация, подтверждающая завершение строительно-монтажных и пусконаладочных работ;
- Регламенты, фармакопейные статьи, стандартные операционные процедуры, производственные инструкции, спецификации и сертификаты соответствия

(оборудование, сырье, материалы, конструкции, средства измерений и др.);

– Обязательным элементом планирования является разработка форм валидационных протоколов, отчетов, методик.

Валидация проводится в два этапа: квалификация помещения и оборудования, а также валидация процессов.

Квалификация (Qualification) – это начальный этап валидации, который проводится для проверки и оценки проектной документации и условий производства (оборудование, инженерные системы, помещения и др.) на соответствие требованиям нормативной и технической документации.

Валидация процессов (Process Validation - PV) – это завершающий этап валидации, который проводится отдельно по каждому процессу с использованием образцов не менее трех серий реального продукта.

В опытном производстве Научного Центра, проведение валидационных процессов завершается составлением *протокола валидации - validation protocol*, где отражаются:

- цель и вид валидации.
- идентификация валидаторов (ФИО, должность, подпись, дата);
- валидируемые серии препарата, согласно промышленного регламента
- критические параметры процесса относительно качественных признаков продукта
- выборка при внутрипроизводственном контроле, согласно утвержденного плана
- критерии приемлемости ОКК
- перечень оборудования и материалов
- перечень технических документаций (регламенты, фармстатьи, проектная документация, инструкции, спецификации, сертификаты, паспорта и др.).
- перечень методик проведения испытаний (измерений, отбора проб и др.) и критериев оценки результатов.
- математические расчеты и статистические анализы
- сведения средств измерений (приборы, датчики, весы и др.), установленных в оборудовании, инженерных системах, помещениях и др. и используемые при проведении валидации/ квалификации.
- валидационные протоколы всех стадий квалификации (DQ, IQ, OQ, PQ) и валидации процессов (PV), или ссылка на них с указанием места хранения.
- протоколы (отчеты и др.) с данными и результатами испытаний, отбора проб и т.п.

На каждой странице валидационного протокола приводится краткая информация (название предприятия, наименование протокола, этап/вид/стадия, код, страница)

### **Выводы:**

1. Правильно оформленные валидационные документы – один из важных элементов стандартов GMP
2. Валидационные документы должны быть последовательными и реально применительны к данному производству с учетом специфики предприятия.
3. Правильность оформления валидационных документов дает высокую степень уверенности в том, что конкретный технологический процесс и аналитическая методика приводят к результатам, отвечающим заранее

установленным критериям качества лекарственных средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Надлежащая производственная практика лекарственных средств. – Киев, "Морион": 1999.
- 2 Нормирование фармацевтического производства. Обеспечение качества продукции. - Москва, "Ремедиум": 2001г. – 524с.
- 3 Беляев В.В. Валидация в производстве и контроле качества лекарственных средств // Тезисы докладов межвузовской научной конференции студентов и молодых ученых «Фармация в XXI веке: Эстафета поколений». – С-Пб.: 2009 – С. 146.
- 4 Люлина Н.В. Рекомендации по проведению валидации на предприятии. / Производство лекарств по GMP: сб. статей. — М.: Изд. дом «Медицинский бизнес», 2005. – С. 16-19.
- 5 Мешковский А.П. Валидация аналитических методов' // Современные требования к организации и деятельности контрольно-аналитических лабораторий отделов контроля качества фармацевтических предприятий. – М., 2002. – С. 26-30.
- 6 Носырев П., Носырева М., Рассказова Т., Корнеева Н. Практикум по GMP. Валидация аналитических методик: теория. ОАО "Ай Си Эн Лексредства".
- 7 А.А.Азембаев, З.Н. Демидова. Проведение валидационных процессов в производстве лекарственных средств по стандартам GMP. Методические рекомендации, Алматы 2013г.

### АЗЕМБАЕВ А.А., КУРМАНАЛИЕВА А.Р.

*РМК «Инфекцияға қарсы препараттар Ғылыми орталығы»*

#### **Дәрі-дәрмектерді өндіру барысында валидациялық үдерістің өзгешеліктері**

**Түйіндеме:** валидации үдерістері дәрілік препараты сапасының жарамдығының айғағының растамасын қамсыздандырады.

**Түйінді сөздер:** GMP; сапаның кепілдемесі; өндіріс; СОП; кәсіпорынның қалыптары; валидационный шебер-жоспар; валидации хаттамасы .

### A.A.AZEMBAYEV, A.R.KURMANALIYEVA

*RGP the "Scientific center of antiinfectious preparations"*

#### FEATURES OF VALIDATION PROCESSES IN DRUGS MANUFACTURING

**Resume:** The purpose of this work is to present an introduction and general overview on process validation of pharmaceutical manufacturing process especially tablet manufacturing process. Quality is always an imperative prerequisite when we consider any product. Therefore, drugs must be manufactured to the highest quality levels. End-product testing by itself does not guarantee the quality of the product. Quality assurance techniques must be used to build the quality into the product at every step and not just tested for at the end. In pharmaceutical industry, Process Validation performs this task to build the quality into the product because according to ISO 9000:2000, it had proven to be an important tool for quality management of pharmaceuticals. Process validation is defined as the collection and evaluation of data, from the process design stage throughout production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products. Process validation is a requirement of current Good Manufacturing Practices (GMPs) for finished pharmaceuticals (21CFR 211) and of the GMP regulations for medical devices (21 CFR 820) and therefore applies to the manufacture of both drug products and medical devices. Process validation involves a series of activities taking place over the lifecycle of the product and process.<sup>10</sup>

From the study it can be stated that pharmaceutical Process Validation is the most important and recognized parameters of cGMP. The cGMP regulation require that manufacturing processes be designed and controlled to assure that in-process materials and finished product meet predetermined quality requirements and do so consistently and reliably. The product should be designed robustly enough to withstand variations in the manufacturing process and the manufacturing process should be capable and stable to assure continued safe products that perform adequately. Process validation involves a series of activities taking place over the lifecycle of the product and process.

**Keywords:** Process Validation, Qualification, Good Manufacturing Practices GMP