

О.А.ШЕСТОПАЛ, здобувач, Ю.В.ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац., наук, проф.
ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»,
Національний фармацевтичний університет

ОПТИМІЗАЦІЯ РОБІТ З ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА СТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: валідація, аналіз ризиків, технологічний процес, критерії значущості

Постановка проблеми. Сучасне виробництво стерильних лікарських засобів є сукупністю багатьох складових. Для забезпечення їх відповідної якості застосовують останні досягнення науково-технічного прогресу у фармацевтичній, біологічній та технічній сферах діяльності. Належним чином організована валідація технологічних процесів є невід'ємною частиною системи забезпечення якості лікарського засобу та є своего роду гарантом надійності технологічного процесу, його стабільності та відтворюваності [1, 2, 4].

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Аналізуючи нормативні документи щодо забезпечення належної якості фармацевтичної продукції, можна зробити висновок, що вимоги GMP стосовно технічних засобів та систем, обладнання і технологічних процесів, а також аналітичних методик передбачають постійне забезпечення якості готової продукції значною мірою за рахунок проведення валідації [3, 5, 7]. Таким чином, валідація розглядається як дієвий інструмент забезпечення якості. Проведення валідації передбачає систематичний аналіз процесів, систем та обладнання, метою якого є підтвердження виконання всіх визначених процесів та їх параметрів. У той же час визначення елементів або дій всередині самих систем чи процесів, що роблять їх потенційно вразливими, здійснюється за допомогою аналізу ризиків. Важливо відзначити, що аналіз ризиків стає одним із елементів сучасних інтегрованих систем якості. Він розглядається як якісний чи кількісний процес поєднання вірогідності випадку та рівня можливої шкоди [6].

Виділення невирішених частин загальної проблеми

Як правило, валідація розглядається як окремий процес у загальній структурі процесів підприємства, який має повністю охоплювати технологічні процеси, виробниче обладнання та системи, що використовуються при виробництві лікарських засобів на конкретній дільниці чи підприємстві в цілому. Незважаючи на наявність значної кількості нормативних документів з валідації та керівних інструкцій, у них, зазвичай, відсутні практичні рекомендації щодо втілення цілісної політики в галузі валідації. Фрагментарне застосування викладених у стандартах підходів та потреба у значній кількості ресурсів на практиці не дає можливості одночасно провести валідацію всіх об'єктів, визначених у генеральному валідаційному плані згідно з політикою в галузі валідації. У цих умовах особливо для підприємств, що тільки розпочинають роботи з валідації, актуальним стає завдання встановлення черговості виконання робіт з валідації технологічних процесів та визначення їх необхідного обсягу для ефективного використання наявних ресурсів та забезпечення належної якості виготовленої продукції.

Формуловання мети статті. Метою цієї роботи є визначення критичних аспектів для формування загального підходу щодо проведення валідації технологічних процесів, який дав би можливість обґрунтовано встановити об'єкти валідації при виробництві стерильних лікарських засобів та черговість їх валідації.

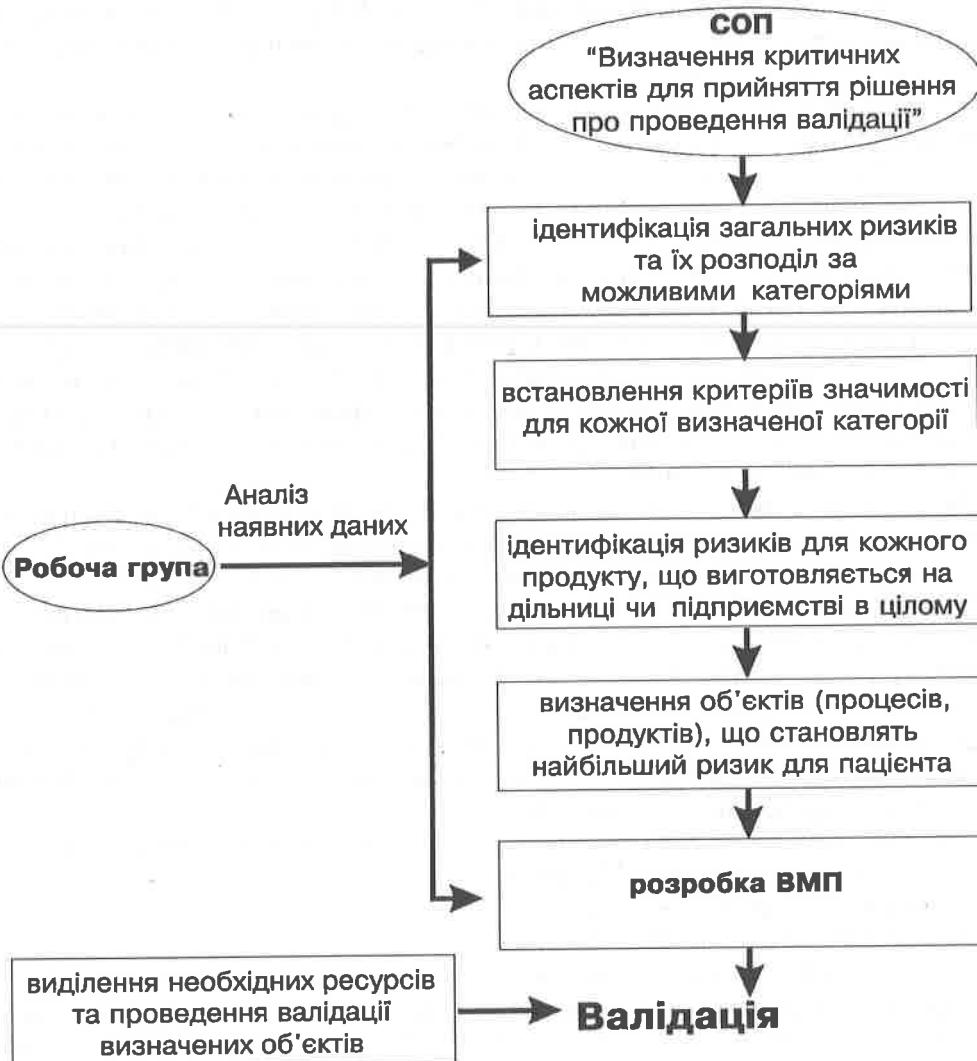
Виклад основного матеріалу

Розглянемо діяльність фармацевтичного підприємства з точки зору встановлення пріоритетів при організації проведення робіт з валідації. Саме питання, що валідувати, насамперед стає надзвичайно важливим на етапі розробки та впровадження політики у галузі валідації та розробки генерального валідаційного плану.

На нижченнаведеній схемі зображенено розроблений алгоритм визначення критичних аспектів для прийняття рішення про проведення валідації.

Схема

Алгоритм визначення критичних аспектів



Методологічною основою запропонованого алгоритму є:

1. Ідентифікація загальних ризиків та їх розподіл за можливими категоріями.
2. Розробка критеріїв значущості дляожної визначеної категорії.
3. Ідентифікація ризиків для кожного продукту, що виготовляється на дільниці чи підприємстві у цілому.
4. Визначення об'єктів (процесів, продуктів), що становлять найбільший ризик для пацієнта.
5. Виділення необхідних ресурсів та проведення валідації визначених об'єктів.

Таким чином метою проведення аналізу ризиків, пов'язаних з процесом/продуктом, у тому числі, є обґрутування валідаційних дій.

Для стерильних лікарських засобів доцільно ідентифікувати загальні ризики за нижченаведеними категоріями:

- медичне застосування препарату (шлях введення, широта застосування, у тому числі при невідкладній допомозі, застосування у педіатрії і т.ін.);
- оригінальний чи генеричний лікарський засіб (наявність інформації щодо фізико-хімічних, біологічних властивостей препарату та його компонентів, її доступність);
- досвід виробництва препарату (нове впровадження чи перенесення на іншу дільницю, внесення змін, наявність реклами);
- особливості технологічного процесу (стадії процесу із визначенням критичних параметрів, у тому числі підлягає продукт стерилізації чи виготовляється в асептичних умовах і т.ін.).

При проведенні аналізу можливих ризиків слід враховувати не лише безпосередній вплив, що є очевидним на момент проведення аналізу, а також вплив, що може виникнути з часом. Це може стосуватися як негативного впливу на якість конкретного продукту, так і впливу на загальний імідж підприємства.

Для найповнішого аналізу даних рекомендується до складу групи фахівців, що займатимуться ідентифікацією ризиків, включати спеціалістів, що були безпосередньо задіяні у розробці лікарського засобу та його впровадженні, досконально знають його властивості та особливості ведення технологічного процесу (спеціалісти дослідно-впроваджувальної лабораторії, відділів клінічного забезпечення, валідації, контролю якості, забезпечення якості та фахівців виробничої дільниці). Перед початком проведення такої роботи необхідно мати детальні документи щодо оцінюваного лікарського засобу.

Критерії значущості (ступеня ризику) для кожної визначеної категорії можуть бути встановлені окремо або мати загальний характер (наприклад, низький, середній, високий). Вплив можна вважати низьким, якщо він має короткостроковий характер та незначний негативний ефект; високим — навпаки, якщо негативний вплив досить значний (може мати або не мати довгостроковий характер). Для кожного критерію, ступінь впливу якого визначено як «низький», встановлено бал, рівний «1», відповідно — «середній» — «2», «високий» — «3» (див. табл. 1).

Порівнюючи отримані дані для всіх препаратів, що виготовляються на даній дільниці, за максимальною кількістю балів можна визначити препарати, валідація яких має бути проведена у першу чергу.

Необхідно оцінювати також ймовірність або періодичність виникнення встановлених ризикових ситуацій. Наприклад:

- низька періодичність — 1 бал;
- середня періодичність — 2 бали ;
- висока періодичність — 3 бали.

При цьому при віднесені періодичності до низької, середньої чи високої слід оцінювати кількість одиниць продукції у рамках одного технологічного циклу — при оцінюванні ризику, що може виникнути безпосередньо при виробництві препарату (наприклад, низька періодичність — 1 випадок на 1 млн. одиниць продукції, висока — 1 на 10 тис.), або оцінювати кількість випадків при оцінюванні певних дій (наприклад, частота виготовлення препарату — 1 серія в рік — низька періодичність).

Таким чином, можна врахувати кумулятивну вагу окремих ризиків і категорій та встановити поріг їх критичності. У таблицях 2, 3 наведено приклад кумулятивної ваги ризиків, пов'язаних з особливостями технологічного процесу нового препарату А у флаконах місткістю 20 мл.

Таблиця 1

Критерії значущості (ступеня ризику) для кожної визначеній категорії

Категорії ризику	Дані препарату А (антибіотик цефалоспоринового ряду III покоління)	Критерії значущості (ступеня ризику)			Дані препарату В (антибіотик цефалоспоринового ряду I покоління)	Критерії значущості (ступеня ризику)		
		низький	середній	високий		низький	середній	високий

Медичне застосування препарату

Шлях введення	внутрішньовенно		3	внутрішньом'язово			3
Широта застосування	див. інструкцію з медичного застосування	2		див. інструкцію з медичного застосування		2	
Застосування при невідкладній допомозі	застосовується		3	застосовується		2	
Застосування у педіатрії	застосовується, в т.ч. при лікуванні немовлят		3	не застосовується		—	

Оригінальний чи генеричний лікарський засіб

Класифікація препаратору	генеричний лікарський засіб	1		генеричний лікарський засіб	1	
Повнота інформації про препарат	добре описаний у літературі	1		добре описаний у літературі	1	
Описання властивостей	добре розчинний у воді	1		добре розчинний у воді	1	
Досвід виробництва препарату						
Нове впровадження	+		3	—		
Перенесення на іншу дільницю	—			+		3
Внесення змін	—			+	1	
Наявність реклами	—			—		
*****	*****			*****		
Σ результу			17			14

Таблиця 2

Ризики технологічного процесу виробництва препарату А (відносні відсотки)

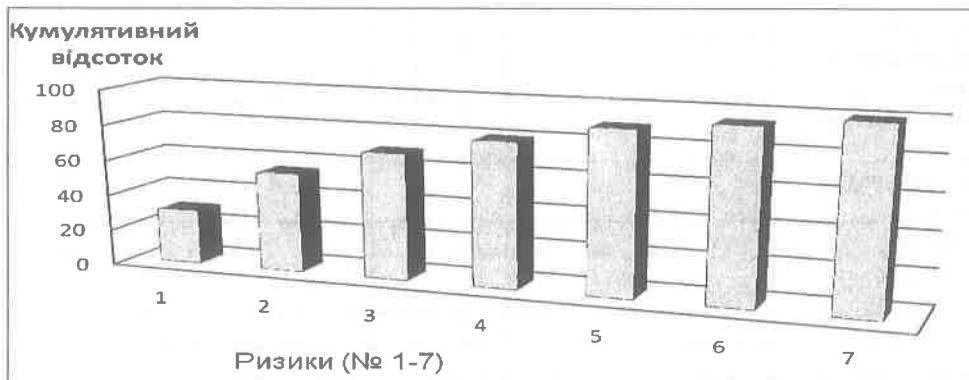
№	Перелік ризиків, що впливають на процес	Кількість об'єктів, що підлягають валідації	Відносний відсоток
1	Використання нового постачальника АФІ (стадія дозування)	1	5
2	Використання нового постачальника флаконів (стадії підготовки флаконів та дозування)	2	10
3	Використання нової оснастки на лінії підготовки флаконів (для флаконів на 20 мл)	5	25
4	Використання нової оснастки на дозуючому автоматі (для флаконів на 20 мл)	6	30
5	Використання нової оснастки на автоматі для нанесення етикеток (для флаконів на 20 мл)	3	15
6	Використання нової оснастки на автоматі для вкладання флаконів у касети (для флаконів на 20 мл)	2	10
7	Навчання/досвід виробничого персоналу (1 зміна)	1	5
	Усього:	20	100

Таблиця 3

Ризики технологічного процесу виробництва препарату А (кумулятивні відсотки)

№	Перелік ризиків, що впливають на процес (у порядку зміщення, %)	Відносний відсоток	Кумулятивний відсоток
1	Використання нової оснастки на дозуючому автоматі (для флаконів на 20 мл)	30	30
2	Використання нової оснастки на лінії підготовки флаконів (для флаконів на 20 мл)	25	55
3	Використання нової оснастки на автоматі для нанесення етикеток (для флаконів на 20 мл)	15	70
4	Використання нового постачальника флаконів (стадії підготовки флаконів та дозування)	10	80
5	Використання нової оснастки на автоматі для вкладання флаконів у касети (для флаконів на 20 мл)	10	90
6	Використання нового постачальника АФІ (стадія дозування)	5	95
7	Навчання/досвід виробничого персоналу (1 зміна)	5	100
		100	

Для візуалізації порівняння значущості різних факторів, що впливають на предмет оцінки, доцільно застосовувати діаграму Паретто. Побудова такої діаграми допомагає встановити пріоритети діяльності. Для наведеного прикладу першочерговій валідації мають підлягати ризики 1–4, оскільки саме вони мають 80 % впливу на процес (рисунок).



Аналіз Паретто

Для ряду препаратів може бути прийняте рішення щодо проведення валідації у неповному обсязі, якщо в результаті виконаного аналізу буде доведено, що репрезентативні препарати доказово мають подібні властивості, процеси, ризики. За даними проведеної роботи має бути складений відповідний звіт, який схвалює відділ забезпечення якості та затверджує уповноважена особа.

Нами розроблено стандартну операційну процедуру визначення критичних аспектів для прийняття рішення про проведення валідації, що охоплює всі необхідні підходи та містить відповідні форми записів.

Розроблені підходи були ефективно застосовані при плануванні робіт з валідації технологічних процесів виробництва стерильних антибіотиків цефалоспоринового ряду на Борщагівському хіміко-фармацевтичному заводі.

Висновки

1. Доведено, що аналіз ризиків дає можливість ґрутовно встановити обсяг проведення робіт з валідації процесу/продукту.

2. Розроблено, обґрутовано та практично апробовано алгоритм визначення критичних аспектів для прийняття рішення про проведення валідації, що дає можливість обґрунтувати скорочення валідаційних робіт, спрямувати зусилля

валідаційних груп на проблемні сфери, зекономити значну частину ресурсів та прискорити валідацію.

3. Розроблено методологічний підхід до ідентифікації ризиків, типових для стерильних лікарських засобів, за встановленими категоріями при валідації технологічного процесу виробництва.

1. Настанова 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: МОЗ України, 2001. — 82 с.
2. Настанова 42-3.5-2004. Валідація процесів. Належна виробнича практика. — К.: МОЗ України, 2004. — 12 с.
3. Final Concept Paper. Q 10: Pharmaceutical Quality Systems dated 9 September 2005. — ICH SC, 10 November 2005. — <http://www.ich.org>
4. Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products: Main Principles. — World Health Organization technical Report Series. — 2003. — № 908. — <http://www.who.int>
5. 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 Health Organization. — 2002. — 220 p.
6. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q 9: Quality Risk Management. Current Step 4 version dated 9 November 2005. — ICH SC, 9 November 2005. — <http://www.ich.org>
7. PIC/S Recommendations PI 007-3 «On the validation of aseptic processes». — 2007. — 17 p. <http://www.picscheme.org/index.php>

Надійшла до редакції 22.07.2009.

O.A.Shestopal, Ю.В.Подпружников

ОПТИМИЗАЦИЯ РАБОТ ПО ВАЛИДАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ключевые слова: валидация, анализ рисков, технологический процесс, критерии значимости

Установлено, что важным элементом в подготовке к проведению валидации является анализ рисков. Разработан методологический подход к идентификации рисков, типичных для стерильных лекарственных средств, по установленным категориям. Предложен алгоритм для принятия решения о проведении валидации, который позволяет обосновать сокращение валидационных работ, направить усилия валидационных групп на проблемные области, сэкономить ресурсы и ускорить валидацию.

O.A.Shestopal, YU.V.Pidpruzhnikov

WORK OPTIMIZATION OF THE MANUFACTURING PROCESS VALIDATION IN PRODUCTION OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS

Key words: validation, risk analysis, manufacturing process, test statistic

SUMMARY

It is demonstrated that the risk analysis is an important element in preparation for the validation. The methodological approach to the assessment of risk typical for sterile pharmaceutical products, in accordance with the established categories is developed. The decision-making behaviour to carry out the validation is provided, which enables to justify the optimization of validation work, to aim efforts of validation groups at the areas of concern, save resources and accelerate the validation process.