

Валидация (12)

Политика валидации (12.1)

511. (12.10) Производитель должен документально оформить общую политику в отношении валидации, ее задачи и принципы, включая валидацию технологических процессов, процедур очистки, аналитических методик, процедур контроля в процессе производства, компьютеризированных систем, и в отношении лиц, ответственных за разработку, проверку, утверждение и документальное оформление каждого этапа валидации.

512. (12.11) Критические параметры и (или) характеристики, как правило, следует определять на стадии разработки или на основании данных предварительного опыта работы; следует также определить диапазоны значений этих критических параметров и (или) характеристик, необходимые для обеспечения воспроизводимости процесса. При этом необходимо:

- определить критические характеристики ФС как продукции;
- указать параметры процесса, которые могут влиять на критические показатели качества ФС;
- установить диапазон значений каждого критического параметра процесса, который предполагается использовать при серийном производстве и контроле процесса.

513. (12.12) Операции, которые считаются критическими для качества и чистоты ФС, подлежат валидации.

Документация по валидации (12.2)

514. (12.20) Для каждого процесса, подлежащего валидации, должен быть разработан протокол валидации. Этот протокол должен быть проверен и утвержден подразделением (подразделениями) качества и другими соответствующими подразделениями.

515. (12.21) В протоколе валидации должны быть определены критические стадии процесса и критерии приемлемости, а также вид проводимой валидации (например, ретроспективная, перспективная, сопутствующая) и количество производственных циклов.

516. (12.22) Отчет о валидации должен содержать перекрестные ссылки на протокол валидации и обобщать полученные результаты, объяснять любые обнаруженные отклонения с соответствующими выводами, включающими рекомендуемые изменения для исправления недостатков.

517. (12.23) Любые отклонения от протокола валидации должны быть оформлены документально с соответствующим обоснованием.

Квалификация (12.3)

518. (12.30) До начала работ по валидации процесса необходимо завершить квалификацию критического оборудования и вспомогательных систем. Квалификацию обычно проводят по следующим этапам (по отдельности или в совокупности):

- квалификация проекта: документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений,

оборудования или систем является пригодным для применения по назначению.

- квалификация монтажа: документально оформленное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или модифицированных) выполнен в соответствии с утвержденным проектом, рекомендациями изготовителя и (или) требованиями производителя лекарственных средств.

- квалификация функционирования: документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (установленные или модифицированные) функционируют в соответствии со своим предназначением во всех предусмотренных режимах работы.

- квалификация эксплуатации: документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с установленными требованиями и характеристиками процесса.

Подходы к валидации процесса (12.4)

519. (12.40) Валидация процесса проводится в целях доказательства того, что процесс, функционирующий в пределах установленных параметров, обеспечивает эффективное и с воспроизводимыми результатами производство промежуточной продукции или ФС, соответствующих предварительно заданным спецификациям и показателям качества. Результаты валидации процесса подлежат документальному оформлению.

520. (12.41) Существует три подхода к валидации: перспективная валидация, сопутствующая валидация и ретроспективная валидация. Перспективная валидация является предпочтительным подходом, но имеются исключения, позволяющие использовать другие подходы.

521. (12.42) Перспективную валидацию рекомендуется выполнять для всех процессов, связанных с производством ФС, как указано в пункте 513 настоящих Правил. Перспективная валидация, проводимая для процесса, связанного с производством ФС, должна быть завершена до начала реализации готового лекарственного препарата, произведенного из этой ФС.

522. (12.43) Сопутствующая валидация может быть проведена при отсутствии данных для повторяющихся технологических циклов, если выпущено ограниченное число серий ФС, если серии ФС выпускались редко или были произведены посредством валидированного процесса, который был модифицирован. До завершения сопутствующей валидации серии ФС могут быть выпущены и использованы для производства лекарственного препарата, предназначенного для реализации, при условии полного контроля серий ФС.

523. (12.44) Как исключение может быть проведена ретроспективная валидация для хорошо организованных процессов, в которые не было внесено значительных изменений для получения ФС требуемого качества вследствие изменений исходного сырья, оборудования, систем, технических средств или технологического процесса. Такой подход к валидации может быть использован, если:

- а) (1) определены критические показатели качества и критические параметры процесса;

б) (2) установлены надлежащие критерии приемлемости и контроля в процессе производства;

в) (3) отсутствовали существенные сбои в ходе процесса или брак продукции по причинам, не связанным с ошибками оператора или отказами оборудования;

г) (4) были установлены профили примесей для данной ФС.

524. (12.45) Серии, отобранные для ретроспективной валидации, должны представлять репрезентативную выборку из всех серий, произведенных за проверяемый период, в том числе любых серий, не соответствующих спецификациям. При этом количество таких серий должно быть достаточным для доказательства постоянства процесса. В целях получения данных для ретроспективной валидации процесса может быть проведено испытание архивных образцов.

Программа валидации процесса (12.5)

525. (12.50) Количество производственных циклов, необходимых для валидации, должно зависеть от сложности процесса или от значимости изменений процесса, подлежащих рассмотрению. Для перспективной и сопутствующей валидации должны быть использованы данные, полученные для трех последовательных производственных серий продукции надлежащего качества. Однако могут быть ситуации, когда для доказательства постоянства процесса необходимы дополнительные производственные циклы (например, процессы производства сложных ФС или длительные процессы производства ФС). Для оценки постоянства процесса при ретроспективной валидации, как правило, необходимо исследовать данные для 10-30 последовательных серий, но при соответствующем обосновании это число может быть уменьшено.

526. (12.51) Во время проведения исследований по валидации процесса необходимо контролировать и проверять его критические параметры.

Параметры процесса, не связанные с качеством, например, переменные, контролируемые в целях сокращения потребления энергии или использования оборудования, можно не включать в валидацию процесса.

527. (12.52) Валидация процесса должна подтверждать, что профиль примесей для каждой ФС, находится в заданных пределах. Профиль примесей должен быть сходен (либо быть лучше) с ранее полученным профилем, а также (где это применимо) с профилем примесей, установленным при разработке процесса или серий, использованных для основных клинических и токсикологических исследований.

Периодическая проверка валидированных систем (12.6)

528. (12.60) Системы и процессы необходимо подвергать периодической оценке для подтверждения того, что они по-прежнему функционируют правильным образом. Если в процесс или систему не было внесено существенных изменений и обзор качества подтвердил, что система или процесс постоянно обеспечивают производство материала, соответствующего спецификациям, как правило, отсутствует необходимость в проведении повторной валидации.

Валидация очистки (12.7)

529. (12.70) Процедуры очистки, как правило, должны пройти валидацию. Валидацию очистки проводят в случаях, при которых контаминация или перенос веществ представляют наибольшую опасность для качества ФС. Например, на начальных стадиях

технологического процесса может не требоваться проведения валидации процедур очистки оборудования, если остаточные вещества удаляют на последующих стадиях очистки.

530. (12.71) Валидация процедур очистки должна отражать фактический характер использования оборудования. Если разные ФС или различную промежуточную продукцию производят на одном и том же оборудовании и это оборудование очищают одним и тем же способом, то для валидации очистки можно выбрать репрезентативную промежуточную продукцию или ФС. Такой выбор должен основываться на данных о растворимости и трудностях очистки, а также на расчете предельного содержания остатков, с учетом их активности, токсичности и стабильности.

531. (12.72) В протоколе валидации очистки должны быть описаны оборудование, подлежащее очистке, процедуры, материалы, приемлемые уровни очистки, контролируемые и регулируемые параметры и аналитические методики. В протоколе необходимо также указать виды отбираемых проб, способы их отбора и маркировки.

532. (12.73) Для обнаружения как нерастворимых, так и растворимых остатков методы отбора проб должны включать, исходя из ситуации, взятие мазков, смывов или другие методы (например, прямую экстракцию).

Используемые методы отбора проб должны позволять количественно определять уровни остатков на поверхностях оборудования после очистки. Метод отбора проб посредством взятия мазков может оказаться практически неосуществимым, если контактирующие с продуктом поверхности являются труднодоступными вследствие конструктивных особенностей оборудования (например, внутренние поверхности шлангов, транспортных трубопроводов, емкости реакторов с узкими люками, а также небольшое по размеру сложное оборудование, например, микронизаторы и микрораспылители) и (или) если существуют ограничения процесса (например, обработка токсичных веществ).

533. (12.74) Необходимо использовать валидированные аналитические методики, обладающие достаточной чувствительностью для обнаружения остатков или контаминантов. Предел обнаружения каждой аналитической методики должен быть достаточным для обнаружения определенного приемлемого уровня остатка или контаминанта. Для методики необходимо установить достигаемый уровень извлечения вещества. Пределы содержания остатков должны быть реальными, достижимыми, проверяемыми и основываться на содержании наиболее вредного остатка. Пределы можно устанавливать, основываясь на минимальном обладающем известной фармакологической, токсикологической или физиологической активностью количестве ФС или ее наиболее вредного компонента.

534. (12.75) Для процессов, в которых существует необходимость снижения общего количества микроорганизмов или эндотоксинов в ФС, или для других процессов, где может иметь значение такая контаминация (например, производство нестерильных ФС, используемых для производства стерильных лекарственных препаратов), исследование очистки и (или) санитарной обработки оборудования необходимо проводить в отношении контаминации микроорганизмами и эндотоксинами.

535. (12.76) Производитель должен контролировать процедуры очистки с определенной периодичностью после валидации, чтобы убедиться, что эти процедуры являются эффективными при их использовании во время текущего технологического процесса. Чистоту оборудования, когда это осуществимо, необходимо контролировать посредством проведения аналитических испытаний и визуального осмотра. Визуальный осмотр позволяет обнаружить значительные скопления контаминантов на небольших

участках, которые могут оказаться не обнаруженными иным способом при отборе проб и (или) анализе.

Валидация аналитических методик (12.8)

536. (12.80) Используемые аналитические методики должны пройти валидацию. Пригодность всех используемых методик испытаний необходимо, тем не менее, проверять в реальных условиях применения, а результаты оформлять документально.

537. (12.81) Валидация методик должна проводиться с учетом характеристик, приведенных в руководствах по валидации аналитических методик. Объем проводимой аналитической валидации должен зависеть от цели анализа и стадии технологического процесса производства ФС.

538. (12.82) До начала валидации аналитических методик должна быть проведена соответствующая квалификация аналитического оборудования.

539. (12.83) Необходимо вести полные записи любых изменений валидированной аналитической методики. Такие записи должны отражать причину изменения и соответствующие данные для подтверждения того, что изменение приводит к результатам, которые столь же точны и надежны, как и результаты, полученные с помощью принятой методики.