

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССОВ. НОВЫЙ ПОДХОД FDA

Попов А.Ю., ООО «Эй Пи Интернэйшл»

Введение

18 ноября 2008 г. произошло важное событие для всех, кто производит фармацевтическую продукцию. В США был опубликован проект нового руководства FDA по валидации процессов при производстве лекарственных средств (Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices) [1]. Предыдущий аналогичный документ FDA был опубликован в мае 1987 г., т.е. более 30 лет тому назад. В новом руководстве нашли отражение современные тенденции, относящиеся к обеспечению качества лекарственных средств, и сформулированные в инициативе FDA, опубликованной в 2002 г., которая получила название: «Фармацевтические правила cGMP в 21 веке. Подход, основанный на анализе рисков.» ("Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: Risk-Based Approach") [2]. В этой инициативе впервые был провозглашен новый системный подход к обеспечению качества лекарственных средств, основанный на анализе и управлении рисками (Risk Based Approach), а также на применении системы мониторинга технологического

процесса с использованием новейших аналитических средств (Process Analytical Technology – PAT) и на создании всеобъемлющей системы качества (Quality System) производства лекарственных средств. Этот подход нашел отражение в серии новых руководств FDA, вышедших в свет в 2004 и 2006 годах [3-5].

Проведение валидации процессов и квалификации оборудования с использованием анализа рисков рассматривалось в предыдущих публикациях журнала «Чистые помещения и технологические среды» [6-8]. Настоящая статья призвана познакомить российских специалистов с содержанием нового документа FDA и с новыми тенденциями в области обеспечения качества фармацевтической продукции.

Область применения руководства FDA

Новое руководство FDA по валидации процессов применимо к производству следующих категорий лекарственных препаратов:

- лекарственные средства, предназначенные для людей

- ветеринарные препараты
- биологические и биотехнологические продукты
- активные фармацевтические ингредиенты и фармацевтические субстанции
- лекарственные средства, произведенные в комбинации с медицинскими изделиями.

Хотелось бы обратить внимание читателей на то, что новое руководство для промышленности (Guidance for Industry), как и все другие руководства, издаваемые FDA, носит не обязательный, а рекомендательный характер. Оно выражает современные представления и подходы к валидации процессов, которых придерживается FDA. Обязательными являются так называемые правила cGMP (current Good manufacturing Practice), которые имеют силу закона и публикуются в виде Code Federal Register (CFR).

Философия нового руководства FDA по валидации процессов

Американские cGMP, которые носят обязательный характер и имеют силу закона, требуют, чтобы валидированное (validating) фармацевтическое производство осуществляло выпуск лекарственных средства с высоким уровнем обеспечения качества (21 CFR 211.100(a) и 211.110 (a)). При этом указывается, что валидация процессов относится к деятельности по обеспечению качества фармацевтической продукции. Главной задачей обеспечения качества является то, чтобы лекарственные средства были изготовлены годными для применения в соответствии с их назначением (intended use). Под годностью понимается безопасность и эффективность лекарственных препаратов при приеме пациентом.

Обеспечение качества, согласно cGMP, базируется на выполнении следующих основополагающих принципов:

- **Качество, безопасность и эффективность заложены или «встроены» (built into) в лекарственный препарат на стадии его разработки**
- **Качество препарата не может быть гарантировано только за счет проверки качества полупродуктов и готовой продукции**
- **Каждый шаг производственного процесса лекарственных средств постоянно находится под контро-**

Попов Алексей Юрьевич является специалистом в области биотехнологического производства с более чем 30-летним опытом работы. Начиная с 1976 г., он занимался прикладными научными разработками, связанными с производством различных биопрепаратов и вакцин (НПО «Биомаш»), а с 1985 г. выполнял исследования в области промышленного культивирования микроорганизмов и культур клеток растений для производства лекарственных средств и биопрепаратов различного назначения (НПО «Биотехнология»).

С 1996 г. по 2002 г. он работал в Великобритании в европейском отделении американской компании Sterilox Technologies International Inc.

С 2003 г. Попов А. Ю. руководит фирмой ООО «Эй Пи Интернэйшл» (www.biofermenter.ru), которая является официальным представителем в России известных немецких компаний Sartorius Stedim Systems GmbH и Concept GMP Engineering GmbH.

Алексей Юрьевич является членом ISPE (International Society of Pharmaceutical Engineers), а также членом редакционного совета и постоянным автором журнала «Чистые помещения и технологические среды».

К области его интересов относятся:

- современное аппаратно-технологическое оснащение фармацевтических предприятий
- анализ рисков применительно к обеспечению качества лекарственных препаратов
- валидация процессов при производстве лекарственных средств.

лем (управлением) для обеспечения того, чтобы готовая продукция полностью соответствовала всем показателям качества, указанным в спецификации на нее.

Базируясь на этих трех принципах, новое руководство FDA дает следующие определения валидации процессов:

Валидацией процесса называется сбор и анализ данных, которые начинаются на стадии разработки процесса и продолжаются на стадии промышленного производства для того, чтобы получить научно-обоснованное доказательство того, что процесс способен стабильно производить качественную продукцию.

Валидация процесса включает в себя определенную последовательность действий, выполняемых на протяжении жизненного цикла фармацевтического продукта и процесса его производства. При этом понятие «жизненный цикл» (product lifecycle) продукта понимается так, как оно определено в Руководстве ICH Q8A Pharmaceutical Development [9].

Новое руководство FDA выделяет три основных стадии валидации процесса:

Стадия 1. – Разработка процесса. Процесс промышленного (коммерческого) производства оценивается (валидируется) на этой стадии, основываясь на знании процесса, полученном при его разработке и масштабировании.

Стадия 2. – Квалификация процесса. На этой стадии производственный процесс проверяется на способность устойчиво производить качественную продукцию при промышленном (коммерческом) производстве.

Стадия 3. – Продолжающаяся верификация процесса: Она включает в себя регулярные проверки, выполняемые в процессе текущего производства, для подтверждения того, что процесс находится под контролем, т.е. обеспечивается гарантированное производство продукции надлежащего качества.

При этом подчеркивается, что **перед тем**, как любая партия лекарственного препарата будет отгружена потребителю, производителю следует получить высокую степень гарантии того, что производственный процесс будет устойчиво давать продукцию, соответствующую всем показателям качества. Этой гарантии следует добиваться на основании объективной информации, получаемой на стадиях лабораторной, пилотной и/или промышленной отработки процесса. С помощью этой информации следует продемонстрировать, что процесс промышленного (коммерческого) производства способен устойчиво (стабильно) производить готовую продукцию надлежащего качества в реальных условиях промышленного производства, включая

такие условия как «наихудший случай» (“worst case”), при которых имеет место высокий риск нарушения требований производственного процесса.

Успешная валидация процесса зависит от наличия информации и знаний о природе процесса. Эти знания являются залогом того, что производственный процесс будет управляться надлежащим образом. Каждому производителю следует добиваться высокой степени понимания процесса для надлежащего обеспечения выпуска качественной продукции.

Каждый процесс выполняется в условиях наличия внешних и внутренних вариаций (переменных значений технологических параметров). Эти вариации должны быть в определенных пределах, чтобы гарантировать стабильный выпуск продукции надлежащего качества. То есть валидированный производственный процесс должен независимо от этих вариаций обеспечить выпуск качественных лекарственных средств.

Для этого производителю следует:

- понимать причины и источники вариаций
- выявлять наличие и степень вариаций
- понимать влияние вариаций на процесс и, соответственно, на показатели качества продукта
- управлять этими вариациями в зависимости от того, какое влияние они оказывают на процесс и продукт.

Эти знания получают на стадии разработки процесса, уточняются и дополняются на стадиях масштабирования процесса и внедрения его в промышленное производство.

Главная задача на стадии разработки процесса и его внедрения в производство – получить поле допустимых значений всех технологических параметров и отработать меры контроля (управления) по удержанию процесса в этом поле.

После отработки и внедрения производственного процесса производитель должен поддерживать процесс в поле допустимых значений технологических параметров на протяжении всего времени использования процесса.

Итак, валидация процесса является частью системы обеспечения качества готовой продукции. Ее цель – дать уверенность всем заинтересованным сторонам (производителю, контролирующим органам и потребителю) в том, что производственный процесс надлежащим образом управляется (находится под контролем) и гарантирует выпуск продукции надлежащего качества, несмотря на возможные риски, которые связаны с сырьем и материалами, производственной средой, оборудованием и персоналом.

Современные требования GMP предполагают, что, создавая систему обеспечения качества, производителю следует документально подтвердить, что

все риски, способные оказать негативное влияние на качество продукции, выявлены, проанализированы и разработана система предупредительных и корректирующих действий, позволяющая удерживать эти риски под контролем. В этом, собственно, и состоит «основанный на рисках подход» (risk based approach) к обеспечению качества лекарственных средств.

Валидация процесса должна собрать объективные доказательства для такого документального подтверждения. Следовательно, валидация процесса должна проводиться с учетом выявленных рисков, включая проведение валидационных испытаний в ситуации, относящейся к «наихудшему случаю» (worst case). При этом под «наихудшим случаем» понимается возможная ситуация, возникающая в производстве лекарственных средств, при которой технологические параметры, условия производства, функционирование оборудования и действия персонала образуют комбинацию эффектов, наихудшую для производства продукции надлежащего качества.

Кратко философию нового руководства можно сформулировать следующим образом.

1. Валидация процесса начинается уже на стадии его разработки. Полностью процесс валидируется при внедрении его в коммерческое производство. Затем периодически проверяется его валидированность, т.е. способность устойчиво производить продукцию надлежащего качества.

2. С самого начала разработки процесса необходимо проводить анализ рисков, способных помешать выпуску продукции надлежащего качества. Систему управления процессом (контроль процесса) следует создавать с учетом выявленных рисков. При этом валидация процесса также проводится с учетом выявленных рисков, в том числе и для ситуаций, относящихся к «наихудшему случаю».

Практические рекомендации нового руководства FDA

Новое руководство содержит целый ряд практических рекомендаций. Они касаются последовательных стадий валидации процесса, выполняемых на протяжении всего жизненного цикла фармацевтической продукции.

Согласно современному подходу к обеспечению качества лекарственных препаратов, каждый фармацевтический продукт проходит четыре последовательных стадии жизненного цикла [10]:

1. Разработка продукта и процесса его производства (Product and Process Design)

2. Внедрение продукта и процесса в коммерческое производство (Technology Transfer)
3. Коммерческое производство продукта (Manufacturing)
4. Снятие продукта с производства (Product Descontinuation).

Стадия 1. Разработка фармацевтического продукта и процесса его производства

На первой стадии жизненного цикла производится сбор данных о процессе и достигается его глубокое понимание (Process Knowledge and Understanding). Определяется совокупность оптимальных значений технологических параметров, с помощью которых гарантируется получение продукта заданного качества. С помощью анализа рисков выявляются критические этапы производственного процесса и критические технологические параметры.

Также определяется стратегия управления производственным процессом (*Process Control*), которая позволит эффективно и надежно поддерживать технологические параметры в заданной области значений.

Новое руководство рекомендует на этой стадии использовать такие инструменты, как анализ рисков (например, с помощью системы НАССР), а также планирование эксперимента (*Design of Experiments – DOE*). С их помощью можно существенно сократить объем и продолжительность исследований, как в лабораторном, так и в полупромышленном (пилотном) масштабе. Более того, они позволяют эффективно выявить изменчивость и взаимозависимость технологических параметров, а также выработать эффективные меры контроля критических этапов процесса.

От разработчиков требуется представить многократно проверенные (статистически достоверные) доказательства того, что, несмотря на любые **допустимые** изменения сырья, материалов, технологических сред (вода, пар, сжатый воздух), качества производственной среды, технологических параметров, персонала и пр., процесс будет гарантированно обеспечивать продукцию надлежащего качества. Для этого разработчику сначала требуется определить:

- а) научно и экспериментально обоснованные **количественные и качественные** требования (диапазоны допустимых значений) ко всем элементам производственного процесса, соблюдение которых позволит гарантировать выпуск продукции надлежащего качества;
- б) перечень **контрольных мер** (мер по управлению процессом), с помощью которых обеспечивается удержание всех элементов производственного процесса внутри их диапазонов допустимых значений, и, тем самым, га-

рантируется выпуск продукции надлежащего качества;

Именно эти две составляющих технологической разработки образуют, так называемое, **технологическое пространство процесса** (*Design Space*).

Технологическое пространство процесса содержит, с одной стороны, требования ко всем элементам технологического процесса, т.е. к сырью и материалам, помещениям, оборудованию и технологическим средам, производственной среде, всем этапам технологического процесса, персоналу и др., а с другой – меры управления процессом, направленные на гарантированное обеспечение надлежащего качества продукции.

Самым тщательным образом следует обрабатывать именно контрольные функции. Для этого необходимо проводить испытания в искусственно создаваемых ситуациях (наихудший случай – *Worst Case*), которые соответствуют наихудшим (граничным) значениям допустимых диапазонов технологических параметров. Эффективность мер контроля (управления) технологическим процессом следует многократно проверять для получения надежного результата.

Чтобы свести к минимуму число повторных испытаний, уже на ранних стадиях в исследованиях и разработках рекомендуется применять планирование экспериментов (*Design of Experiments – DOE*). DOE позволяет получить статистически достоверную информацию о взаимной зависимости различных технологических параметров и значительно сократить объем и продолжительность работ. DOE также дает возможность кратчайшим путем выявить область оптимальных значений технологических параметров.

Рекомендуется применять и различные инструменты анализа рисков, в частности, систему НАССР (*Hazard Analysis and Critical Control Points*). Достоинство этой системы состоит в том, что она представляет собой научный и системный подход к управлению производством, гарантированно обеспечивающий выпуск продукции надлежащего качества. Она сокращает объем работ за счет того, что работает с главным и игнорирует множество второстепенного. Ее применение обеспечивает новое видение и понимание технологического процесса. Система НАССР позволяет надежно и эффективно найти все критические этапы производственного процесса, выявить опасные факторы, способные помешать выпуску продукции надлежащего качества, определить критические (допустимые) пределы технологических параметров, создать систему мониторинга и разработать комплекс предупредительных и корректирующих действий (*Corrective and Preventive Actions –*

CAPA), с помощью которых обеспечивается управление процессом [11-14].

Весь процесс технологических исследований и разработок рекомендуется строго документировать в соответствии с надлежащей практикой документирования (*Good Documentation Practice*) [9].

Стадия 2. Внедрение процесса в производство

Вторая стадия жизненного цикла процесса является своеобразным мостиком между стадией разработок и стадией производства. Она решает две главные задачи:

- масштабирование процесса
- проведение валидации процесса, которая в новом руководстве названа квалификацией (*Process Qualification*) и, сопутствующее ей, уточнение технологического пространства, устанавливаемого для коммерческого производства.

Цель квалификации процесса состоит в том, чтобы показать, что процесс способен обеспечить устойчивое коммерческое производство, т.е. готов гарантировать качество продукта, несмотря на любую изменчивость характеристик сырья и материалов, а также технологических показателей процесса. Эта работа проводится в границах, очерченных технологическим пространством, для подтверждения того, что это пространство определено правильно. Если это не подтверждается, то границы технологического пространства уточняются, и квалификация процесса повторяется.

Чтобы избежать потерь времени и средств на повторную квалификацию процесса, технологическое пространство процесса должно быть очень тщательно определено, а его границы многократно проверены еще на стадии разработки процесса.

Работы по квалификации проекта состоят из двух составляющих:

- квалификации помещений, технологического оборудования и технологических сред
- квалификации эксплуатации (PQ).

В новом руководстве подчеркивается, что выполнение этих работ должно обязательно предшествовать началу промышленного производства и реализации лекарственных средств.

Здания и сооружения. Надлежащее исполнение производственных зданий и сооружений подпадает под требования, содержащиеся в американских cGMP (*21CFR part 211, subpart C «Buildings and Facilities»*). Работы, проводимые по проверке зданий и сооружений на соответствие требованиям cGMP, должны в целом продемонстрированы, что здания и сооружения выполнены надлежащим образом и соответствуют предназначенному использованию.

Оборудование. Квалификация оборудования и систем получения технологических сред включает в себя следующую деятельность:

- проверка того, что конструкционные материалы технологического оборудования и систем получения технологических сред, а также их принципы работы и эксплуатационные характеристики соответствуют требованиям, предъявляемым к ним производством фармацевтической продукции (в общем виде – требованиями GMP, а, в частности, конкретного технологического процесса)
- проверка того, что системы технологических сред и технологическое оборудование надлежащим образом изготовлены, смонтированы, соединены, а средства измерений откалиброваны
- проверка того, что системы технологических сред и технологическое оборудование функционируют в соответствии с требованиями технологического процесса во всем поле допустимых значений технологических параметров. Эти системы и оборудование следует испытывать под нагрузкой, соответствующей условиям реального производства.

Необходимо проверять проведение всех операций, выполняемых на оборудовании (например, запуск в работу, остановка), которые характерны для производственного процесса. Следует продемонстрировать, что поддержание технологических параметров в заданных пределах обеспечивается настолько длительное время, насколько это требуется в реальных производственных условиях.

Работы по квалификации технологического оборудования и систем для получения технологических сред могут проводиться по индивидуальному плану или по плану, являющемуся частью общего плана реализации проекта. Следует заботиться о том, чтобы план содержал требования к выполнению этих работ, а также включал в себя деятельность по управлению рисками для определения приоритетов и распределения усилий, как при выполнении, так и при документировании действий по квалификации.

В этот план следует включать следующее:

- 1) перечень работ или проводимых испытаний
- 2) критерии приемлемости для оценки полученных результатов
- 3) график проведения квалификационных работ во времени
- 4) распределение ответственности за выполнение работ и утверждение их результатов
- 5) описание процедур документирования и утверждения результатов квалификации.

В него также следует включать требования предприятия к работам, выполняемым по оценке изменений (управление изменениями).

Все работы по квалификации следует документировать и суммировать в отчете, содержащем заключения, сделанные на основании критериев приемлемости, зафиксированных в плане работ. Отдел контроля качества предприятия должен проверять и утверждать как план, так и отчет по квалификации (21CFR 211.22).

Квалификация эксплуатации (Performance Qualification – PQ)

PQ является вторым элементом стадии квалификации технологического процесса и проводится на стадии его внедрения в промышленное (коммерческое) производство. PQ выполняется в реальных производственных помещениях, на реальном технологическом оборудовании и с реальными системами технологических сред (каждые из которых предварительно квалифицированы), с персоналом, обученным вести производственный процесс, с использованием реальных процедур управления производственным процессом, а также с использованием реального сырья и материалов для того, чтобы произвести коммерческие партии готовой продукции. Успешное выполнение PQ должно подтвердить правильность определения технологического пространства процесса (Design Space) и продемонстрировать, что промышленный производственный процесс проводится так, как ожидалось.

Успешное выполнение PQ показывает, что достигнут важный пункт в жизненном цикле продукции, т.к. именно успешное выполнение PQ является обязательным условием для начала промышленного производства и коммерческой реализации продукта. Принятие решения о начале коммерческой реализации продукции следует делать на основе данных, полученных при производстве промышленных партий. Данные, полученные на стадиях лабораторных и пилотных исследований, могут дать дополнительное обоснование для принятия такого решения. При принятии решений учитывается общий уровень знаний о процессе, имеющийся на предприятии, а также предыдущий опыт производства аналогичной продукции.

Новое руководство настойчиво рекомендует предприятиям использовать статистические методы для получения статистически достоверной информации. Именно применение статистических методов позволяет определить необходимое и достаточное число партий продукции, которое должно быть наработано при проведении PQ для получения статистически достоверной информации, подтверждающей валидность процесса.

Во многих случаях PQ предполагает использование большего объема отбора проб и проведения большего числа тестов, чем в обычном производстве. Уровни мониторинга процесса и проводимых испытаний должны быть такими, чтобы подтвердить однообразие качества продукта во всей партии. Предполагается, что таким более высоким уровнем тестирования следует сопровождать всю стадию квалификации процесса.

Обращается внимание на то, что если в процессе производства используются материалы с ограниченным сроком действия (например, фильтры или хроматографические сорбенты), то повторное их использование без потери качества продукта, может быть подтверждено соответствующими лабораторными исследованиями. Однако, при выполнении PQ в коммерческом производстве, следует подтвердить установленные сроки годности таких материалов.

Протокол квалификация эксплуатации (Protocol PQ)

Для этой стадии валидации процесса необходимо наличие письменного документа (протокола), который определяет требования к условиям производства, мерам контроля, отбору проб и тестированию, а также ожидаемым результатам. Рекомендуется, чтобы этот документ содержал следующее:

- описание условий производства, включая технологические параметры, их предельные значения и требования к сырью и материалам
- перечень данных, которые собираются при испытаниях, когда и как они оцениваются
- перечень тестов, которые выполняются в процессе производства и критерии приемлемости для каждого значительного этапа производства
- план отбора проб, включая точки отбора проб, число проб, частоту отбора проб для каждой операции. При этом необходимо, чтобы число проб было достаточным, чтобы получить статистически достоверную информацию о качестве продукции как внутри одной партии, так и сравнительную между партиями
- критерий для принятия обоснованного заключения о том, что процесс обеспечивает производство продукции надлежащего качества (этот критерий должен включать описание статистических методов, используемых для оценки всех собранных данных, а также порядок учета и обработки данных о выявленных отклонениях)
- данные о проекте производственных помещений, о квалификации технологического оборудования и систем технологических сред, об обучении персонала и о проверке сырья и материалов

- статус валидации аналитических методов, используемых при измерениях, выполняемых в процессе производства, контроле качества полупродуктов и готовой продукции
- проверку и утверждение соответствующими службами предприятия и отделом контроля качества.

Выполнение работ по протоколу квалификации эксплуатации и составление отчета

Работы по протоколу PQ не начинаются до проверки и утверждения протокола PQ соответствующими отделами и отделом контроля качества. Отклонения от протокола PQ должны быть обоснованы, рассмотрены и утверждены всеми указанными отделами.

Производственный процесс должен выполняться в соответствии с условиями регламента. Партии продукции при PQ следует нарабатывать в нормальных условиях и с тем же производственным персоналом, который будет работать на всех участках производства при коммерческом выпуске продукта. Нормальные производственные условия должны включать в себя технологические среды (такие как, например, сжатый воздух и вода фармацевтического качества), материалы, персонал, качество производственной среды и производственные процедуры.

После выполнения работ по протоколу PQ следует своевременно составить отчет о выполненных работах. В него необходимо включать:

- обсуждение и рассмотрение всех аспектов протокола
- итоговый обзор и анализ собранных данных, как это предписывается протоколом
- оценку любых неожиданных наблюдений и полученных дополнительных данных, которые не были указаны в протоколе
- обзор и обсуждение всех несоответствий производственного процесса (таких как отклонения и расхождение результатов испытаний) или любой другой информации, способной поставить под сомнение валидованность процесса
- детальное описание любых корректирующих действий или изменений, которые необходимо было предпринять в существующих технологических операциях и мерах контроля
- ясное заключение о том, что полученные данные показывают, что процесс отвечает условиям, определенным в протоколе, и что процесс находится в соответствующем состоянии контроля. Это заключение необходимо делать на основании документированных доказательств, для того чтобы получить разрешение на процесс и на реализацию партий продукции,

выпущенной при PQ. Если это не достигнуто, то в отчете следует указать, что необходимо сделать, чтобы достичь такого состояния при повторном PQ

- включать данные о проверке и утверждении отчета всеми обозначенными отделами и отделом контроля качества.

Стадия 3. Текущая верификация процесса

Цель третьей стадии валидации процесса – получать постоянное подтверждение того, что процесс остается в состоянии контроля (состоянии валидованности) в течение коммерческого производства. Для достижения этой цели следует разработать систему мер для выявления отклонений от процесса. Соответствие требованиям GMP предполагает сбор и анализ информации, которая позволит выявить тенденции, относящиеся к ведению процесса. Этот анализ необходим для своевременного определения того, какие действия следует предпринять, чтобы остановить выход процесса из состояния контроля.

Должна быть разработана система действий по сбору и анализу данных о процессе и продукте. Следует собирать данные о тенденциях, касающихся процесса, а также касающихся качества исходного сырья, полупродуктов и готовой продукции. Эти данные следует статистически обрабатывать для выявления статистически достоверных изменений. Необходимо разработать программу сбора данных о процессе и методику их статистической обработки. Эта методика призвана предохранить от избыточных действий и в тоже время не дать упустить вредные тенденции. Полученная с ее помощью информация должна либо подтверждать стабильность производственного процесса, либо дать своевременный сигнал о необходимости предпринять корректирующие действия, направленные на устранение вредных тенденций.

Такая система действий по сбору и анализу информации о процессе и продукте, призванная либо подтвердить стабильность процесса, либо дать своевременный сигнал о необходимости корректирующих действий в случае появления вредных тенденций и представляет собой **текущую верификацию процесса**. Эта стадия верификации призвана дать доказательство поддержания процесса в **валидованном** состоянии в течение всего периода коммерческого производства продукта.

Ремонт и техническое обслуживание помещений, оборудования, калибровка средств измерений, обучение персонала и другие необходимые действия призваны помочь обеспечить стабильность процесса и надлежащее качество готовой продукции.

Заключение

Опубликованное недавно новое руководство FDA по валидации процессов выявило важные тенденции в современном подходе к обеспечению качества фармацевтической продукции:

- валидованность процесса закладывается на стадии его разработки, дорабатывается при его внедрении и проверяется в процессе коммерческого производства
- технологическое пространство процесса (*Design Space*), являющееся основой для валидации процесса, следует определять с использованием современной методологии анализа рисков, например, системы HACCP
- валидацию процесса также следует проводить с учетом возможных рисков, в частности, в условиях «наихудшего случая».

В целом, новое руководство является последовательным шагом, сделанным FDA в направлении практической реализации нового подхода к cGMP, основанного на анализе рисков.

За более подробной информацией можно обратиться к автору по адресу: alex.popov2004@mail.ru

Тел. (495) 434-7755
www.biofermenter.ru

Литература

1. FDA's "Current Good Manufacturing Practices (cGMP), Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices", November, 2008, Rockville, MD, USA.
2. FDA's "Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: Risk-Based Approach" Concept Paper, August, 2002, Rockville, MD, USA.
3. FDA's "Current Good Manufacturing Practices (cGMP), Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing", September, 2004, Rockville, MD, USA.
4. FDA's "Current Good Manufacturing Practices (cGMP), Guidance for Industry. PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development Manufacturing and Quality Assurance", Pharmaceutical cGMPs, September, 2004, Rockville, MD, USA.
5. FDA's "Current Good Manufacturing Practices (cGMP), Guidance for Industry, Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations", September, 2006, Rockville, MD, USA.
6. Попов А.Ю. Валидация критических процессов и зон, «Чистые помещения и технологические среды», № 2, 2005, с. 22-26.
7. Попов А.Ю. Валидация и квалификация технологического оборудования, «Чистые помещения и технологические среды», № 2, 2006, с. 38-41.
8. Попов А.Ю. Валидация – что, где, когда? «Чистые помещения и технологические среды», № 3, 2003, с. 34-37.
9. ICH Guidance for Industry, Q8A Pharmaceutical Development, May, 2006.
10. ICH Draft Guidance for Industry, Q10 Quality Systems, May, 2007.
11. Amer Gamal, Corrective Action Preventive Action (CAPA): A Risk Mitigating Quality System, Pharmaceutical Engineering, Volume 28, Number 3, May/June 2008, p.66-72.
12. ICH Guidance for Industry, Q9A Quality Risk Management, June, 2006.
13. Попов А.Ю., Мешковский А.П. Система анализа риска (HACCP) как первый шаг в переходе к работе по правилам надлежащей производственной практики (GMP), Фарматека, № 4, 2002, стр.62-64.
14. Попов А.Ю. Система анализа рисков, Чистые помещения и технологические среды, № 1, 2004, с. 30-32.