

Квалификация и валидация в рамках действующих и перспективных правил GMP.

Группа микробиологических методов

18 ноября 2019 года



Источник.

Семинар «Квалификация и валидация в рамках действующих и перспективных правил GMP»
23-24.09.2019 Компания «Виалек».

<https://cub.biocad.ru/knowbase/knowbase/view?id=4655>



Регуляторные документы

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N916 (ред. от 18.12.2015) "Об утверждении Правил надлежащей производственной практик».
2. ICH Q8(R2),
3. ICH Q9
4. ICH Q10
5. ICH Q11.



Требования GMP к валидации





Требования GMP. Часть 1

1.4 **Фармацевтическая система качества** предназначенная для производства лекарственных средств, должна гарантировать что:

х) проведенный весь необходимый контроль промежуточной продукции, любой другой производственный контроль и валидация;

1.8 ii) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию;

Обзоры качества

1.11 Производитель и собственник регистрационного удостоверения (если это не одно и тоже лицо) должны оценивать результаты такого обзора и делать вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих действий или проведение ревалидации в рамках фармацевтической системы качества.

Руководящий (основной) персонал

2.7 v) обеспечивать проведение соответствующей валидации;

2.8 Начальник отдела контроля качества, как правило, обязан:

- v) обеспечивать квалификацию и техническое обслуживание своего отдела, помещений и оборудования;
- vi) обеспечивать проведение соответствующей валидации;

Фармацевтическая система качества

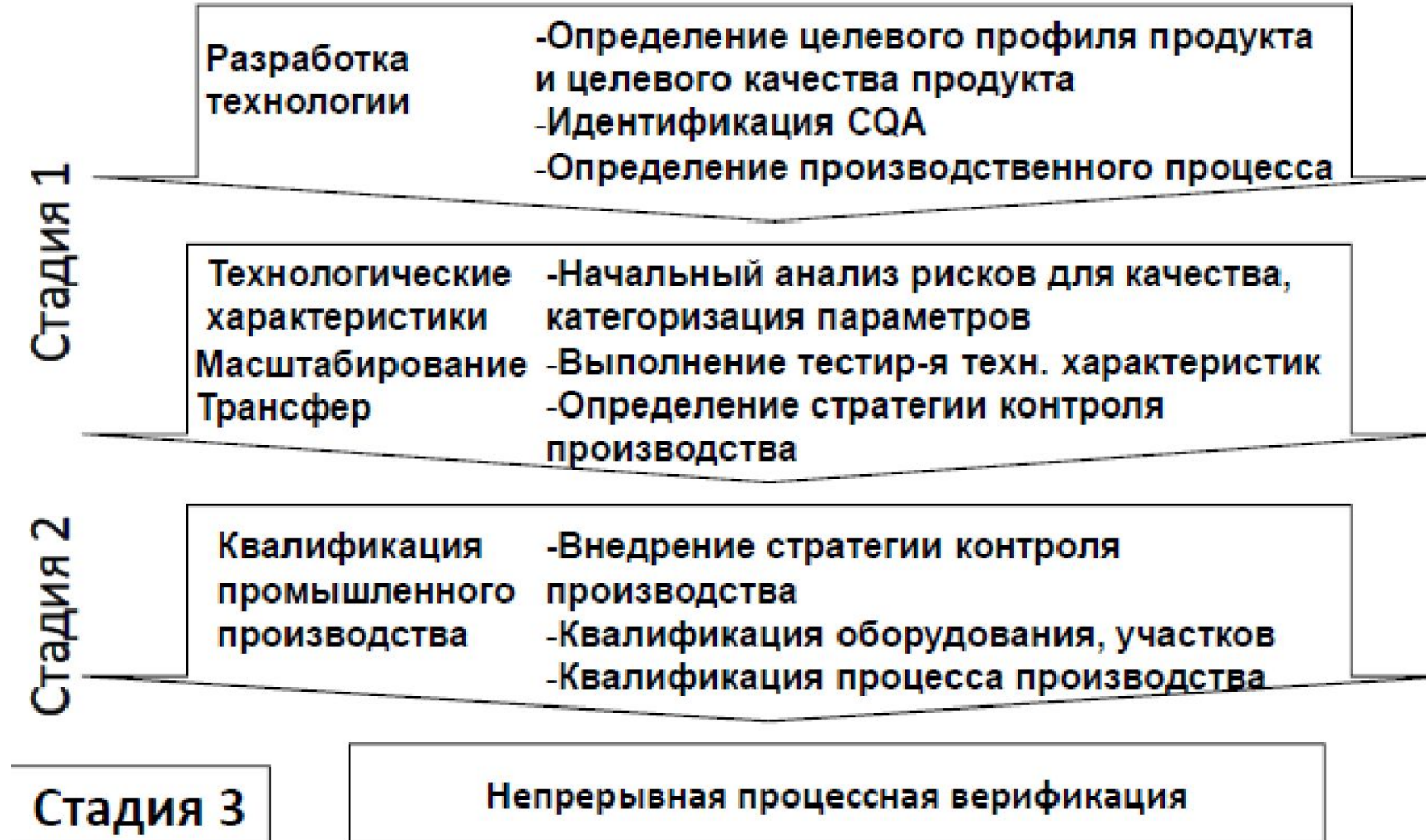
Правила:

- Любая работающая сложная система развивается на базе работающей простой системы.
- Сложная система содержит переменные и связи, которые необходимо организовать должным образом, чтобы система начала функционировать.
- Сложные системы, созданные с нуля, никогда не будут работать в реальном мире, поскольку в процессе разработки на них не влияли факторы отбора, присущие среде.





Жизненный цикл лекарств



Критические атрибуты качества (CQA)

Это физические, химические, биологические, или микробиологические свойства или характеристики которые должны быть определены в пределах или диапазонах или распределение для обеспечения качества ЛС.

К CQA могут относиться показатели субстанции, промежуточной продукции или ГЛС, компонентов контейнера.

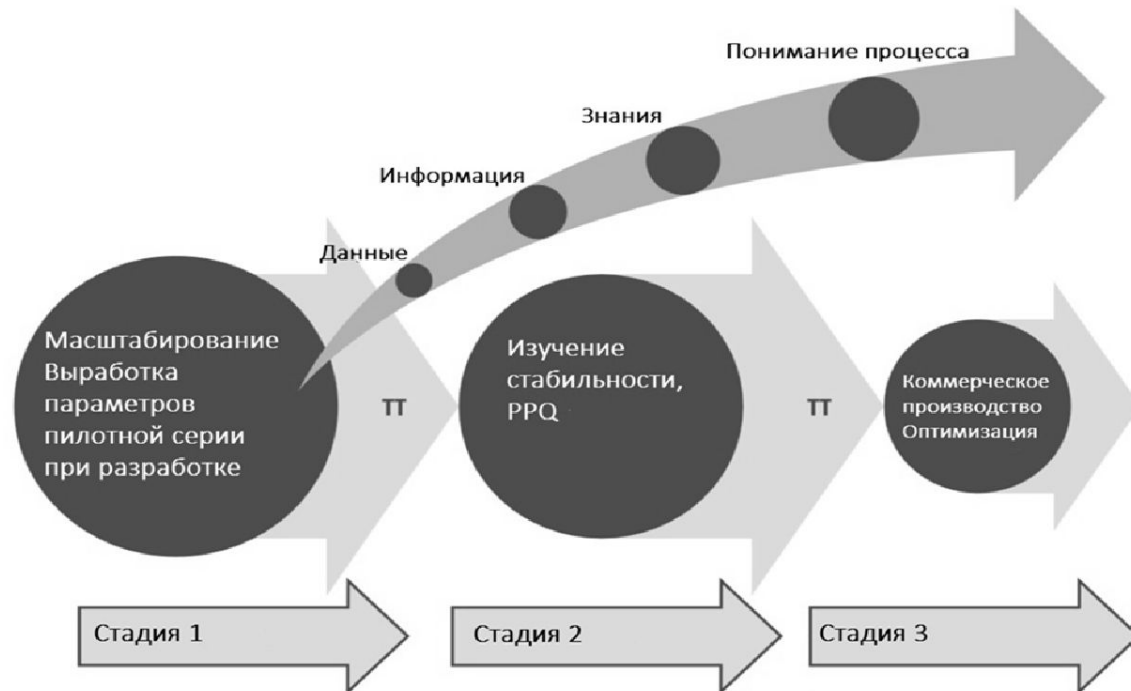
Степень критичности определяется с использованием инструментов анализа рисков и возможное влияние на эффективность и безопасность.



Трансфер технологии

Цель: передача знаний о продукте и процессе между разработкой и производством, и между производственными участками. Эта информация образует базу производственного процесса, стратегию контроля, подход к валидации процесса и процесс непрерывного улучшения.

- Трансфер считается успешным, если процесс хорошо понятен и переданная письменная технология хорошо воспроизводится в рутинных условиях.
- Трансфер технологии может быть выделен в отдельную стадию жизненного цикла продукта. Если новый продукт переносится с исследования и разработки в промышленное производство, то он происходит между стадиями 1 и 2. Если процесс уже запущен, то может быть выполнен в течении стадии 2 или 3.





Требования GMP. Часть 1

Технологический процесс.

Предотвращение перекрёстного загрязнения

5.21 Технические средства

xii) использование автоматических систем «очистки на месте» с валидированной эффективностью;

Валидация

5.23 Исследования по валидации должны способствовать надлежащей производственной практики; их следует проводить в соответствии с разработанными методиками. Результаты и выводы должны быть запротоколированы.

5.24 Если вводят новую производственную рецептуру или способ производства, то должны быть выполнены действия, которые демонстрируют их пригодность для рутинного производства. Должно быть доказано, что установленный процесс при использовании специфицированных материалов и оборудования позволяет постоянно получать продукцию необходимого качества.

5.25 Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или материалов, которые могут повлиять на качество продукции и/или воспроизводимость процесса должны пройти валидацию.

5.26 Процессы и процедуры следует подвергать периодической критической ревалидации, чтобы гарантировать, что они сохранили способность приводить к ожидаемым результатам.



Валидация очистки

10.1 Должна выполняться валидация очистки для того, чтобы подтвердить эффективность любой процедуры очистки для всех продуктов, контактирующих с оборудованием. Если разные единицы оборудования группируются вместе, то ожидается обоснование конкретного оборудования, выбранного для валидации очистки.

10.2 Визуальная проверка на чистоту может быть важным элементом критериев приемлемости для валидации очистки, однако, не приемлемо использовать его как единственный критерий. Также не может считаться приемлемым подходом повторение очистки до тех пор, пока не будет достигнут результат.

10.3 Признается, что программа валидации очистки может занимать длительное время, чтобы полностью провести и может потребоваться текущая проверка после каждой серии. Должно быть достаточно данных по результатам проверки для подтверждения вывода, что оборудование является чистым и пригодным для предполагаемого использования.

10.4 Валидация должна учитывать уровень автоматизации процесса очистки. Если используется автоматический процесс, должен быть подтвержден указанный нормальный рабочий диапазон параметров системы. Кроме этого, оборудование должно пройти валидацию.

10.6. Если не представляется возможным проверить специфические остатки продукта, могут быть выбраны другие репрезентативные показатели, например, общий органический углерод (ТОС) и проводимость.



Требования GMP. Приложение 15

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ. Управление рисками для качества должно использоваться на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства.

В основе решений об объеме и уровне валидации и квалификации, принимаемых в рамках системы управления рисками для качества, должна лежать надлежащим образом обоснованная и документально подтвержденная оценка рисков.

1. ОРГАНИЗАЦИЯ И ПЛАНИРОВАНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ И ВАЛИДАЦИИ.

1.1 Всю деятельность по квалификации и валидации необходимо планировать с учетом жизненного цикла объекта, оборудования, процесса и препарата.

1.2 Квалификацию и валидацию должны проводить надлежащим образом подготовленным персоналом в соответствии с утвержденными процедурами валидации.

1.3 Занятый в проведении валидации персонал должен быть подотчетен системе качества.

1.4 Ключевые элементы программы валидации должны быть четко определены и документированы в Валидационном мастер плане (VMP) или эквивалентном документе.

1.6 Для больших и комплексных проектов может понадобиться отдельные VMP.

1.7 Для деятельности по квалификации и валидации должно использоваться управление рисками для качества. В свете расширения знаний и понимания при каких-либо изменениях в течение фазы проекта или во время промышленного производства, следует повторить оценку рисков, если необходимо. Способ, который используется для оценки риска, результаты которого, в свою очередь, используются для поддержки квалификации и валидации, должен быть четко документирован.

1.8 Для обеспечения целостности всех полученных данных должны быть включены соответствующие проверки в ходе работ по квалификации и валидации

∞ Анализ рисков

- Анализ рисков является одним из примеров применения для оценки variability процесса на протяжении жизненного цикла. Использование AP требует осознания:
 - источника variability
 - потенциальный диапазон variability
 - влияние variability на процесс, продукт и на пациента
- AP должен начинаться на ранних стадиях Жизненного цикла, он позволяет увеличить количество знаний о продукте, и в результате лучшее управление процессом.

Риск критичности атрибутов продукта

		Неопределённость		
		Низкая <small>(много внутренних и литературных знаний)</small>	Средняя <small>(есть некоторые внутренние знания и научная литература)</small>	Высокая <small>(нет/мало внутренних знаний, очень мало информации в научной литературе)</small>
Опасность	Высокая <small>(катастрофическая для пациента)</small>	Критический	Критический	Критический
	Средняя <small>(умеренное влияние на пациента)</small>	Потенциальный	Потенциальный	Потенциальный
	Низкая <small>(несущественное влияние на пациента)</small>	Не критический	Не критический	Потенциальный



Требования GMP. Приложение 15

2. ДОКУМЕНТАЦИЯ, ВКЛЮЧАЯ ПЛАН ВАЛИДАЦИИ

2.1 Надлежащая документация является основой для управления знаниями на протяжении жизненного цикла продукта.

2.2 Все создаваемые в ходе квалификации и валидации документы должны быть утверждены и подписаны ответственными лицами, как требуется системой качества.

2.3 Взаимосвязь между документами, составленными в рамках сложного валидационного проекта, должна четко прослеживаться, а их взаимосвязь должна быть документально зафиксирована.

2.4 Должны быть подготовлены протоколы валидации, в которых обозначены критические системы, характеристики и параметры и соответствующие критерии приемлемости.

2.5 Документы по квалификации могут быть объединены, если это применимо.

2.7 Любые значимые изменения, вносимые в утвержденные протоколы валидации при ее осуществлении, должны быть документально зафиксированы, как отклонения и обоснованы.

2.8 Результаты, не соответствующие предварительно установленным критериям приемлемости, должны быть документально зафиксированы, как отклонения и расследованы согласно процедурам. Следует указать в отчете их последствия для валидации



Требования GMP. Приложение 15

3. ЭТАПЫ КВАЛИФИКАЦИИ ОБОРУДОВАНИЯ, ОБЪЕКТОВ И ИНЖЕНЕРНЫХ СИСТЕМ

3.1 Квалификационные мероприятия должны охватывать все этапы от разработки спецификаций требований пользователя или разработки процесса до окончания эксплуатации оборудования либо объекта или использования процесса.

3.2 Спецификация для новых объектов, оборудования или систем должна быть оформлена в виде URS и /или функциональной спецификации. На данном этапе должны быть определены ключевые элементы качества, а также минимизированы риски несоблюдения GMP.

URS должна быть точкой отсчета на протяжении всего жизненного цикла валидации.

3.3 Квалификация проекта (DQ)

3.4 Заводские приемочные испытания (FAT) / Приемочные испытания по месту (SAT)

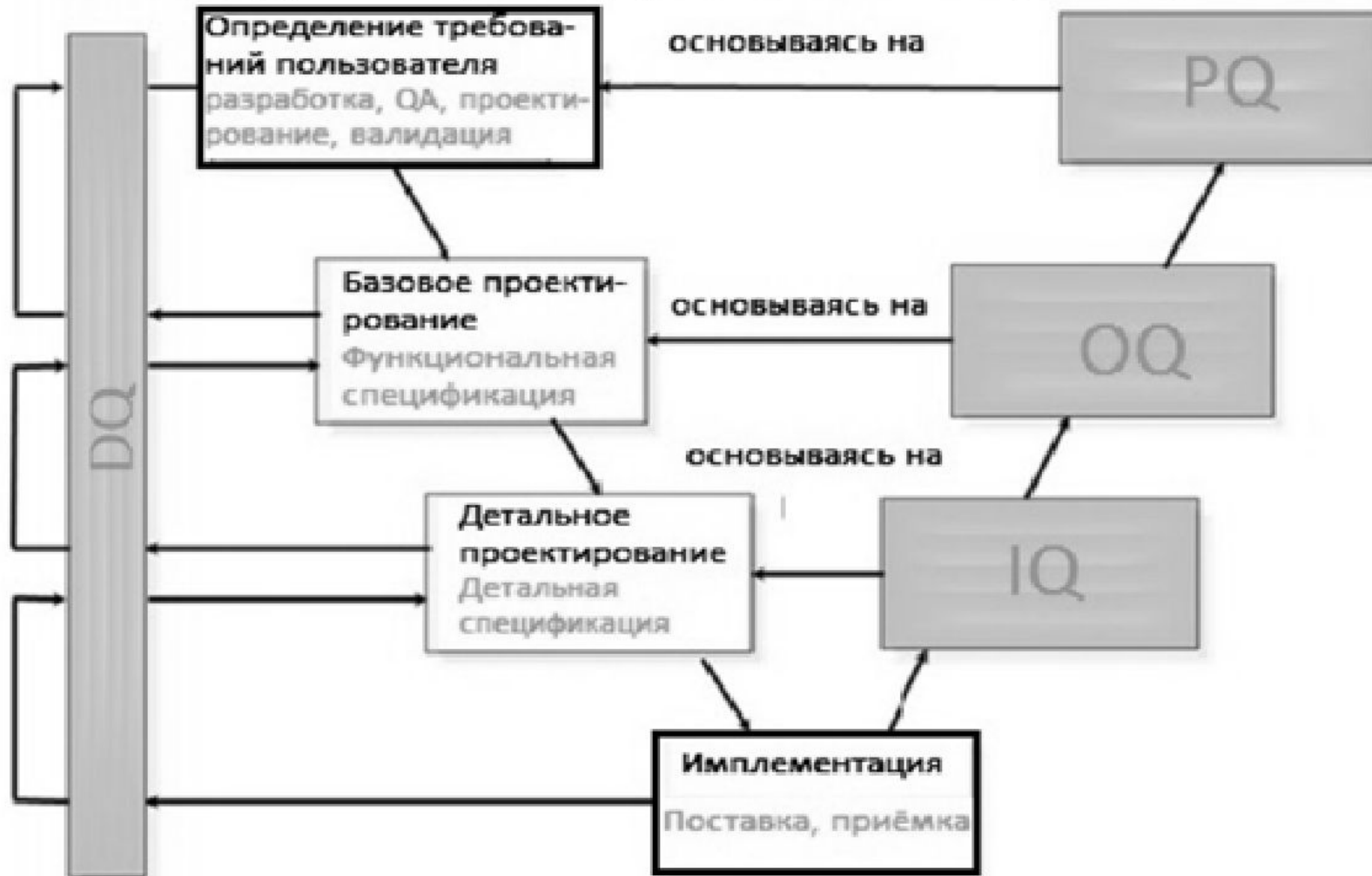
3.5 Квалификация монтажа (IQ)

3.6 Квалификация функционирования (OQ)

3.7 Квалификация эксплуатации (PQ)

∞ V модель проведения квалификации

V-модель проведение квалификации





Жизненный цикл квалификации





Требования GMP. Приложение 15

5. ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА

5.4 Валидация процесса, проводимая для нового препарата, должна охватывать все выпускаемые на рынок дозировки и места производства. Метод «брекетинга» может применяться при соответствующем обосновании для новых продуктов на основании достаточных знаний о процессе после фармразработки вместе с надлежащей программой текущей верификации.

Брекетинг - исследование крайних вариантов.

5.7 Основной задачей валидации процесса является подтверждение стабильного соответствия процесса всем заданным показателям качества и параметрам, от которых зависит поддержание валидированного состояния процесса и обеспечение приемлемого качества препарата.

5.8 Как правило, размер серий, изготовленных для валидации процесса, должен соответствовать предполагаемому размеру коммерческих серий.

5.9 Объекты, системы, инженерные системы и оборудование, применяемое для валидации процесса, должны пройти квалификацию. Методы испытаний должны быть валидированы для их предполагаемого использования.

5.10 Вне зависимости от типа препарата или используемого подхода при отсутствии должного обоснования иного варианта производственный отдел должен иметь доступ к информации о процессе, полученной в ходе исследований по разработке, и на основании данной информации должно осуществляться планирование валидационной деятельности.



Требования GMP. Приложение 15

Сопутствующая валидация

5.16 В исключительных случаях, когда польза от применения препарата значительно превышает сопутствующий риск для пациента, может быть начато рутинное изготовление препарата и проводиться сопутствующая валидация. Однако, решение о проведении такой валидации должно быть обосновано, документально отмечено в VMP и утверждено уполномоченными на это лицами.

5.17 Необходимым условием применения подхода сопутствующей валидации является наличие достаточного количества данных, подтверждающих однородность и соответствие критериям приемлемости каждой конкретной серии препарата.



Требования GMP. Приложение 15

Традиционная валидация процесса

5.18 Традиционный подход предусматривает производство некоторого количества серий готового продукта в условиях рутинного производства для подтверждения воспроизводимости процесса.

5.19 Количество изготовленных серий и отобранных проб определяется на основании принципов управления рисками для качества (обычно 3 последовательные серии).

5.21 Должен быть составлен протокол валидации процесса, описывающий:

- критические параметры процесса (CRR/КПП),
- критические показатели качества (CQA/КПК),
- а также соответствующие критерии приемлемости, установленные на основании полученных при разработке данных или документально подтвержденной информации о процессе.



Требования GMP. Приложение 15

Непрерывная верификация процесса

5.23 В случае применения для разработки препаратов подхода «спланированного качества» (QbyD), а также при наличии научных данных, подтверждающих, что средства рутинного контроля процесса обеспечивают качество препарата, может применяться подход непрерывной верификации.

5.24 Необходимо разработать систему верификации процесса и научно-обоснованную стратегию контроля критических характеристик получаемых материалов, критических характеристик качества и критических параметров процесса для подтверждения реализации препарата. Кроме того, должна быть предусмотрена регулярная оценка стратегии контроля. В качестве инструментов могут использоваться технология анализа процессов и многовариантный статистический анализ. Каждый производитель должен определить и обосновать количество серий, необходимое для подтверждения способности процесса обеспечить стабильное изготовление качественного препарата.



Требования GMP. Приложение 15

Гибридный подход

5.26 В случае хорошо известных и полностью изученных препаратов и процессов, а также при наличии опыта производства препарата и данных за длительный период времени должен использоваться гибридный вид традиционного подхода и подхода непрерывной верификации.

5.27 Подход может применяться при осуществлении любых валидационных мероприятий, проводимых после внесения изменений или в рамках текущей верификации процесса, даже если была проведено предварительная валидация препарата посредством традиционного подхода.



Требования GMP. Приложение 15

Текущая верификация процесса на протяжении жизненного цикла

5.29 Производители должны организовать мониторинг качества препарата для обеспечения управляемости на протяжении всего жизненного цикла препарата и оценки всех связанных с процессом тенденций.

5.30 Следует проводить периодическую оценку объема и регулярности текущей верификации процесса, а также вносить, в случае необходимости, соответствующие изменения с учетом уровня понимания процесса и его функционирования в любой момент времени на протяжении жизненного цикла препарата.

5.31 Текущая верификация процесса должна осуществляться согласно утвержденному протоколу. После ее проведения должен быть подготовлен отчет, описывающий полученные результаты. В случае необходимости, следует использовать статистические инструменты для

подтверждения выводов о вариабельности и возможностях процесса, а также для обеспечения его управляемости.

5.32 Текущая верификация процесса должна проводиться для подтверждения валидационного статуса препарата, указанного в Обзоре качества препарата.



Стратегия валидации производственного процесса

PPQ – квалификация производственного процесса

Обширные первичные данные могут уменьшить число серий PPQ

Первичные
знания

Разработка
процесса

PPQ

Ограниченные первичные данные могут увеличить число серий PPQ

Первичные
знания

Разработка
процесса

PPQ

ОС Последовательность процессной валидации





Программа мониторинга

- Программа непрерывной процессной верификации обеспечивает гарантию, что процесс находится в контролируемом состоянии после успешной стадии процессной валидации
- Информация полученная на стадии 1 и стадии 2, а также знания о взаимодействии входов и выходов, является базой для разработки программы непрерывной верификации процесса.
- Непредусмотренные события или тренды при непрерывном процессном мониторинге могут показать проблемы управляемости процесса и/или необходимость проведения улучшения процесса.





План мониторинга

- Рутинный отбор проб является источником данных для непрерывной верификации, но не рутинный отбор также должен выполняться.
- Отбор проб/план тестирования при переходе из стадии 2 в 3 должен быть динамичным, он требует обновления и периодических пересмотров.
- Основой плана отбора проб и сбора данных является определённые при процессной квалификации атрибуты качества.
- В случае если количество исторических данных ограничено или когда присутствует высокая степень вариабельности могут потребоваться пост 2я стадия тестирований для гарантирования высокого уровня достаточной управляемости.
- Перспективный план должен включать специфические инструкции для проведения анализов в ограниченной степени и последовательное накопление данных по точкам определённым для управления процессом.
- Число отобранных серий и частота отбора проб в серии должна быть определена в плане отбора проб.
- В плане должны быть описаны случаи увеличения или сокращения точек контроля в зависимости от получаемых результатов трендового анализа.
- Анализ данных может производиться в реальном времени по мере получения результатов по каждой серии или в конце определённого числа серий.



Обзор данных непрерывной верификации и отчёт

- Частота обзора данных будет зависеть от величины риска для процессов и под-процессов и охватывания контролем.
- Ежегодно данные о промышленных сериях формируются в Ежегодный обзор качества продукции, при этом может быть сокращена для более эффективного выявления потенциальных проблем и уменьшения их влияния.
- Непрерывная верификация процесса является более детализированной и охватывает больший период времени чем включённая информация в Ежегодный обзор качества продукции.



Анализ данных и трендовый анализ

- План непрерывной верификации должен чётко устанавливать как данные будут собраны и проанализированы.
- Применение статистических методов и правил использования данных мониторинга должно быть указано в плане верификации.
- Наиболее распространённый метод – использование контрольных карт во времени. Они выполняют функции статистического управления и трендового анализа.
- Выход параметров (out-of-trend, out-of-control, out-of-specification, Outside Action Limit) должны анализироваться согласно Системе качества.
- Источником процессных вариаций могут быть не только параметры, но и сырьё, персонал и окружающая среда.
- Частью верификации также является снижение риска для высокорискованных источников вариаций, а также демонстрация их контролируемости.
- Тренды чистоты критического сырья могут показывать разницу между поставщиками. По данному анализу может быть выполнена переоценка поставщиков.

Статистически приемлемый отбор проб

- Наиболее широко используется для валидации.
- Основной принцип – используемый отбор проб должен обеспечивать более высокую достоверность результатов, чем при рутинном отборе.
- Наиболее часто используются планы отбора проб:
 - единичный отбор проб для атрибутивных данных
 - двойной отбор проб для атрибутивных данных
 - переменный отбор проб для количественных данных.
- Образцы должны быть репрезентативными.
- Наиболее широко применяются подходы: случайный, слоями и периодически/систематический отборы.
- Цель – отбор в условиях наихудшего случая или с мест.
- ISO 2859-1 (AQL отбор): нормальный, усиленный, ослабленный.



Статистический контроль процесса

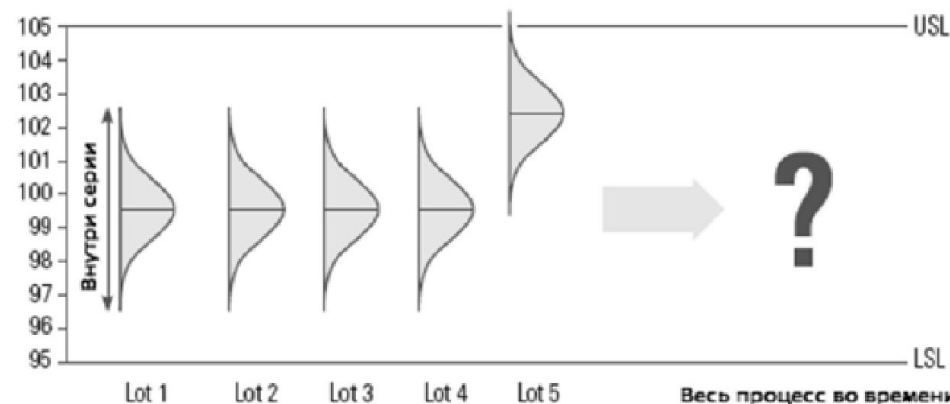
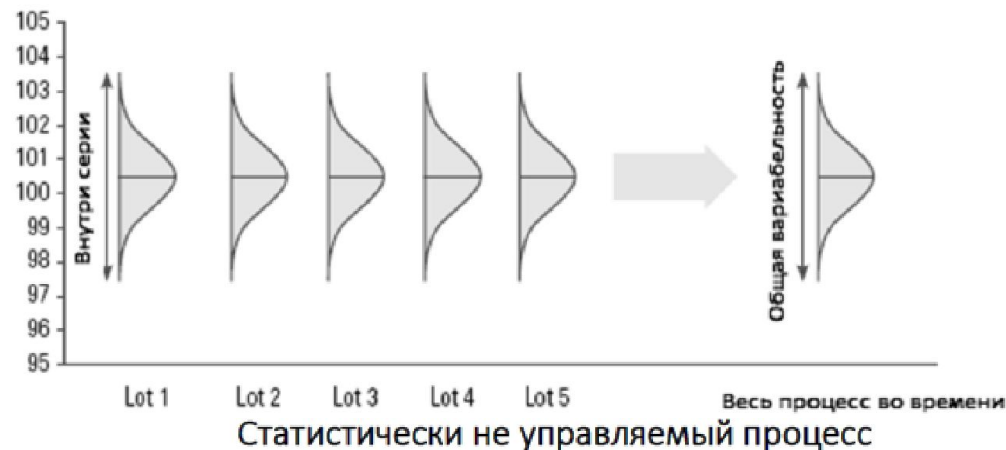
Статистический контроль процесса (SPC) может использоваться для оценки, если процесс стабилен, предсказуемый и

статистически управляемый.

- Процесс статистически управляемый если в наличии только случайные вариации.

- Карты статистического контроля отвечают на вопрос Процесс стабилен и соответствует спецификации? – т.е. способен ли процесс производить продукт с заранее определёнными требованиями.

Статистически управляемый процесс



Статистические параметры и инструменты

- гистограммы и точечные диаграммы
- диаграмма рассеивания
- временная диаграмма
- контрольные карты
- медиана – центральное значение для выборки объема n
- стандартное отклонение, размах - размах подгруппы разность наибольшего и наименьшего значений (или квадратов значений) в подгруппе.
- индекс возможности процесса CpK – отношение способности процесса находится в рамках спецификации
- доверительный интервал
- коэффициент корреляции Пирсона – обозначает степень линейности данных.



Контрольные карты

Контрольные карты для переменных данных:

- X/R и X/S карты Шухарта с использованием пределов ± 3 сигма (ИСО8258-91/ГОСТ Р50779.42-99)
- Карты индивидуальных/скользящих размахов (I/MR)
- Карты индивидуально-взвешенного скользящего среднего (EWMA)
- Карты кумулятивных сумм (CUSUM)
- Карты скользящих средних

Контрольные карты для данных атрибутов:

- p-карты для части или процента несоответствий (биномиальные данные)
- np-карты для числа несоответствующих единиц (биномиальные данные)
- c-карты количества дефектов
- u-карты для среднего числа дефектов



Требования GMP. Часть 1

9. Обзоры качества

1.10 Необходимо проводить регулярные периодические обзоры качества всех зарегистрированных лекарственных средств. Такие обзоры, как правило следует проводить и документировать ежегодно, учитывая предыдущие обзоры; они должны включать как минимум:

- i) обзор сырья, а также упаковочных материалов, которые использовались в производстве;
- ii) обзор критических точек контроля в процессе производства и контроля готовой продукции;
- iii) обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям и результаты соответствующих расследований;
- iv) обзор всех значительных отклонений или несоответствий, связанных с ними расследований, эффективность и результативность применённых корректирующих и предупреждающих действий;
- v) обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;
- vi) обзор поданных, утверждённых или отклонённых изменений в регистрационное досье, в том числе в досье на препараты для экспорта, которые поданы в другие страны;
- vii) обзор результатов программы контроля стабильности и любых негативных тенденций;
- viii) обзор всех связанных с качеством возвратов, рекламаций и отзывов, а также проведенных на тот момент расследований;
- ix) обзор правильности предыдущих корректирующих действий для процесса производства или оборудования;
- x) обзор послерегистрационных обязательств в случае получения новых регистрационных удостоверений или внесения изменений в регистрационное досье;
- xi) квалификационный статус соответствующего оборудования или технических средств, например, системы HVAC (нагревание, вентиляция и кондиционирования воздуха), систем подачи воды, сжатых газов и т.п.;
- xii) обзор любых контрактов, чтобы удостоверится что они действующие.

Требования GMP. Часть 1

10. Управление знаниями

Целью менеджмента знаний является не только сбор данных. Он включает стратегию, систематизацию, и методологические подходы, которые включают получение данных с различных процессных стадий, анализ данных, простоту доступности, и усиленный контроль и распространение информации о продукте, процессе или компонентах. Все требуемые или желательные действия должны быть включены в:

- Трансфер технологии
- Знания о процессе
- Характеристика процесса
- Источники знаний включают, но не ограничиваются:
- Первичные знания (публикации или внутренние документы)
- Фармацевтическая разработка
- Действия по переносу технологии
- Валидация процесса на протяжении жизненного цикла
- Производственный опыт
- Анализ рисков
- Непрерывное улучшение
- Управление изменениями



Аналитические методики

Аналитические методы должны быть пригодны для их предполагаемой цели, обоснованы и воспроизводимы.

Должна быть разработана процедура со стратегией квалификации/валидации аналитическим методик используемых для фармразработки и быть подходящей для выполнения тестирований на стадиях жизненного цикла продукта.

Традиционный процесс	QbD процесс
Определение перечня анализов из необходимых Определение цели (стабильность, остатки)	Определение перечня анализов необходимых для процесса и CQA
	Создание аналитического целевого профиля
Выбор технологии	Выбор технологии на основании аналитического целевого профиля
Первичная разработка методики/ применимость	
Оптимизация последовательным экспериментированием	Анализ рисков
	Проект эксперимента, тестирование
	Контрольные карты
Квалификация/валидация	



Спасибо за внимание!