



**Государственный учебный центр
Надлежащей Производственной /
Дистрибьюторской Практики**

**Государственная служба Украины по лекарственным средствам
(Гослекслужба Украины)**

**Нормативная база, руководящие
документы.**

**Практические аспекты валидации очистки
14.11.2013**

Кузнецов А.П.

Заместитель начальника экспертного

отдела GMP/GDP центра



Практические аспекты валидации очистки

Содержание

- Обзор основных международных регламентирующих документов и документов Украины, формирующих требования к валидации и направление развития валидации
- Общая терминология
- Задачи валидации процессов очистки
- Общие требования GMP к проведению валидации процесса очистки



Нормативная база

GMP Евросоюза / GMP EU



- **Volume 4—Part 1 Good Manufacturing Practice и Annex 15 – Qualification and Validation**
- **Правила управления медицинскими продуктами в Европейском союзе, том.4 Good manufacturing Practice, Часть 1 и Приложение 15**



Обзор международных нормативных документов

Гармонизация

- Для целей гармонизации требований к инспектированию и снижения торговых барьеров функционирует PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme – Система сотрудничества фармацевтических инспекций)
- Правила Good manufacturing Practice PIC/S, которые переиздает PIC/S являются аналогом, принятым в ЕС (переиздаются после выхода в ЕС)



Обзор международных нормативных документов

PIC/S уже стала глобальной организацией – в нее входят регуляторные органы из 41 стран, работающие на 5 континентах.



Виды документов PIC/S:

- Для инспекторов стран-участниц и кандидатов в члены
- Для инспекторов
- Для промышленности
 - Руководящие указания (Guidance documents)
 - Пометки (Aide-memoires)



Обзор международных нормативных документов

Примеры публикаций PIC/S, которые могут быть полезны для промышленности:

- PI 006-2 Валидационный мастер-план, квалификация монтажа, квалификация функционирования, валидация процессов пр-ва нестерильных ЛС, валидация очистки
- PI-007-2 Валидация асептических процессов
- PI 011-2 Надлежащая практика ₆
компьютеризированных систем



Обзор международных нормативных документов



Примеры публикаций FDA для инспекторов, которые могут быть полезны для промышленности:

- **Guide to inspections validationiion of cleaning processes (7/93)**



Обзор международных нормативных документов

**Международная
инженеров по
препаратам PDA**

**Ассоциация
парентеральным**

**Была основана в 1946 году в США, в
настоящее время насчитывает более 10
500 членов во всём мире.**



Обзор международных нормативных документов

Миссия PDA: содействие научно-техническому прогрессу в отрасли и предоставление информации о текущем положении науки и технологии, а также практических рекомендаций производителям ЛС и регулирующим органам.

Technical report 29. Points to Consider for Cleaning Validation



Информационные материалы

- **APIC Guide to Cleaning Validation in API plants (1999)**
- **APIC Cleaning Validation Guidance «Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants» (2000)**
- **I.K.Berry, K.A.Nash „Pharmaceutical Process Validation” (1993)**
- **Canada Health Products and Food Branch Inspectorate**
- **Cleaning Validation Guidelines HUMAN DRUG CGMP NOTES (Заметки в виде «вопрос-ответ», выпускаемые ранее**



Информационные материалы

- FDA www.fda.gov
- Еврокомиссия, PHARMACEUTICALS UNIT
http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/index_en.htm
- PIC/S www.picscheme.org
- ISPE www.ispe.org
- PDA www.pda.org
- сайт www.cleaningvalidation.com
- сайт www.askaboutvalidation.com





Обзор нормативных документов Украины

Лицензионные условия производства лекарственных средств в Украине

GMP
Руководство
42-4.0:2013

2013

С учетом действующего Руководства по GMP



Почему необходима валидация?

- GMP требует валидацию процессов очистки в первую очередь для предотвращения загрязнения сырья, полупродукта, готового продукта.
- Все большее количество поступающих на рынок лекарственных средств являются сильнодействующими при дозе в несколько миллиграмм.
- Производитель лекарственных средств обретает уверенность в том,



Почему необходима валидация?

- Многофункциональное оборудование – увеличивает риск перекрестной контаминации
- Спецификация на продукт не содержит допустимых пределов содержания загрязнений (другие продукты, моющие средства...)
- Общая экономия средств благодаря оптимальным и воспроизводимым процедурам очистки оборудования



Терминология

- **Валидация очистки (cleaning validation)** — документированное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки будет обеспечивать такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств.
- **Перекрестная контаминация (cross contamination)** — загрязнение сырья или продукции другим сырьем или



Общие требования

Должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим сырьем или продукцией. Этот риск случайной перекрестной контаминации возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей или микроорганизмов, в результате обработки веществ и продукции, вследствие наличия остатков на оборудовании, а также при ношении технологической одежды.



Общие требования

Степень риска меняется в зависимости от типа загрязняющего вещества и загрязненной продукции.

Наиболее опасные загрязняющие вещества

- **сильносенсibiliзирующие вещества живые микроорганизмы**
- **гормоны**
- **цитостатики**

Наиболее опасна контаминация парентеральных препаратов препаратов, принимаемых в больших



Общие требования

Перекрестная контаминация должна быть предотвращена с помощью

- технических мероприятий**
- организационных мероприятий**

включая применение валидированных процессов очистки, так как неэффективно очищенное оборудование обычно является источником перекрестной контаминации



Общие требования

Обоснование выбранных пределов должно основываться на свойствах применяемых материалов.

Пределы должны быть достижимыми и проверяемыми аналитическими методами.

Три последовательные процедуры очистки.

Очистка и тестирование «пока не будет чисто» не является альтернативой валидации очистки.



Общие требования

Необходимо до валидации очистки установить и в ходе валидации подтвердить в условиях «наихудшего случая»:

- максимальное время хранения грязного оборудования (DHT)**
- максимальное время хранения чистого оборудования (CHT)**



Задачи валидации процесса очистки

- подтверждение эффективности методики очистки во избежание перекрестной контаминации
- подтверждение воспроизведения методики очистки (СРМ)
- подтверждение возможности оборудования обеспечить соблюдение всех параметров при проведении процесса очистки
- подтверждение возможности персонала обеспечить выполнение описанных СРМ по очистке



Рекомендації PIC/S



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PI 006-2
1 July 2004

RECOMMENDATIONS

ON

**VALIDATION MASTER PLAN
INSTALLATION AND OPERATIONAL
QUALIFICATION
NON-STERILE PROCESS VALIDATION
CLEANING VALIDATION**



Рекомендації PIC/S

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- **7.3.1** Обычно должны быть валидированы только процессы очистки поверхностей, которые контактируют с продуктом. Следует уделить внимание поверхностям, не контактирующим с продуктом, но на которые он может попасть.



Рекомендації PIC/S

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- **7.3.2 Процедуры очистки при переходе с препарата в препарат должны быть полностью валидированы**
- **7.3.3 В основном нет необходимости при переходе с серии на серию проводить очистку, но должны быть определены интервалы между очистками и методики**



Рекомендації РІС/S

- 7.3.5 Нет необходимости проводить индивидуальную валидацию процедур очистки для очень близких процедур и процессов.
- Принцип группирования продуктов (bracketing)
- Выбор репрезентативных продуктов
- Выбор продукта, представляющего «наихудший случай» для очистки
- 7.3.6 Минимально 3 последовательные очистки с



Рекомендації PIC/S

ДОКУМЕНТАЦІЯ. ПЕРСОНАЛ

- 7.4.4 Процес очистки повинен бути документований в формі стандартної робочої методики
- 7.5.1 Персонал, виконуючий очистку, повинен бути навчений виконувати процедуру очистки
- 7.5.2 Трудно валидувати процедуру очистки, яка допускає різні варіанти виконання (напр., вимити до



Рекомендации PIC/S

ОБОРУДОВАНИЕ

7.6.1 Определить критические зоны оборудования

7.6.2 Должно использоваться специально предназначенное оборудование в случаях:

Трудноочищаемое оборудование и соединения

Фильтры для сушек (FBD)

Продукты с высокой степенью риска

Биопродукты

Высокоактивные, которые трудно



Рекомендації PIC/S

ОБОРУДОВАНИЕ

7.6.1 Определить критические зоны оборудования

7.6.2 Должно использоваться специально предназначенное оборудование в случаях:

- Трудноочищаемое оборудование и соединения (фильтры сушек (FBD))
- Продукты с высокой степенью риска
Биопродукты

Высокоактивные, которые трудно обнаружить в допустимых пределах



Рекомендації РІС/S

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

7.7.1 Предотвращение благоприятных условий для развития микроорганизмов

Время хранения грязного/чистого

Влага, остатки

Плохое обслуживание

7.7.3 Хранение оборудования

Только в сухом виде

Условия окружающей среды



Рекомендации PIC/S

ОТБОР ПРОБ. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

7.8.1 Допустимые методы отбора проб Мазок (сваб)

Вода для ополаскивания

Должны быть определены условия хранения и транспортирования образцов для контроля остатков

7.10.1 Аналитические методы

валидированы специфичны

чувствительны на уровне пределов



Рекомендации PIC/S

МОЮЩИЕ СРЕДСТВА

7.9.1 Предотвращение наличия
опасного остатка

Только разрешенные моющие
средства

Хорошая смываемость с
поверхности

Допустимые пределы

Открытый состав моющего средства



Применение моющих средств

- Растворимость загрязнения;
- Дизайн оборудования и материалы поверхностей для очистки;
- Безопасность моющего средства;
- Легкость удаления и определения;
- Свойства продукта;
- Минимальная температура, время, объем моющего средства и ополаскивающей жидкости;
- Рекомендации производителя;



Применение моющих средств

- Соответствует как минимум стандартам пищевой промышленности;
- Проходит входной контроль;
- Известный состав;
- Легко смываемое;
- Возможность аналитического обнаружения;
- Валидация аналитического метода;
- Разложение моющего средства;



Применение мощщих средств

- **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДЕЛОВ**
- **7.11.3 Перенос остатков продукта должен отвечать определенным критериям, например, наиболее строгому из:**
 - **(а) не более 0,1% обычной терапевтической дозы любого продукта может появиться в максимальной суточной дозе следующего продукта**
 - **(б) не более 10 ppm любого продукта может появиться в следующем**



Применение мощщих средств

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДЕЛОВ

- (с) не должно быть видимых остатков на оборудовании после очистки
- (д) остаток для определенных пенициллинов, цефалоспоринов, сильнодействующих стероидов, цитотоксинов должен быть ниже предела обнаружения наилучших аналитических методов. На практике это может означать, что для производства таких препаратов



Возможные загрязнения

- **Активные вещества (АФИ)**
- **Моющие средства и продукты разложения**
- **Частицы**
- **Смазывающие, вспомогательные вещества**
- **Продукты разложения**
- **Бактерии, грибы, пирогены**



Важные дополнения

Необходимо до валидации очистки установить и в ходе валидации очистки подтвердить в условиях «наихудшего случая»:

- - макс. время хранения грязного оборудования /dirty equipment holding time (ДЕНТ)
- - макс. время хранения чистого оборудования /clean equipment holding time (СЕНТ)
- Необходимо установить частоту и способ очистки при



Важные дополнения

- **Необходимо установить частоту и способ очистки при последовательном производстве серий одного и того же продукта.**
- **Необходимо установить способ «доочистки» неиспользуемого оборудования.**



Ревалидация процесса очистки

Ревалидация или повторная валидация (re-validation)

- Периодическая ревалидация
- Новый продукт
- Оценка влияния изменений в оборудовании, продуктах или процессах очистки
- Ручные методы очистки следует более часто ревалидировать чем автоматические
- С учетом результатов рутинного контроля



Заключение

Для проведения валидации требуется сотрудничество разных подразделений: исследовательской лаборатории, производственных цехов, инженерных служб, отдела обеспечения и отдела контроля качества.

Это важно и не зависит от того, происходит ли полномасштабное производство или ведется разработка процесса очистки.

Задача производителя – обосновать



Библиография

**Руководство 42-4.0:2013 Надлежащая
производственная практика.
Приложение 15.**

**PI 006-2 RECOMMENDATION on VALIDATION
MASTER PLAN, INSTALLATION AND
OPERATIONAL QUALIFICATION, NON-STERILE
PROCESS VALIDATION, CLEANING VALIDATION,
PIC/S**



Бібліографія

Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, FDA, July 1993 (Указання по інспектуванню валидації процесів очистки)

Технический отчет № 29 Рассмотрение вопросов, связанных с валидацией очистки, FDA (1998)

Модуль обучения №1, часть 2 «Валидация процесса очистки», ВОЗ