

Валидация

Определение валидации

По определению PIC/S

- это действия, которые в соответствии с принципами GMP доказывают, что определенная методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам

Цель валидации

**Доказать, что объект валидации
действительно приводит к
ожидаемым результатам**

- Процедура процесса валидации должна быть зафиксирована в ряде протоколов и результаты валидации должны быть зафиксированы в записях или отчетах.
- Эти документы используются в разных формах при получении регистрационного удостоверения и инспекции в соответствии с правилами GMP и так же, для внутренних производственных целей, чтобы руководство организации могло быть уверено в том, что оно контролирует свои процессы.

План мероприятий по валидации

**- это документ, затрагивающий
производственную деятельность всего
предприятия и уточняющий сроки валидации
и перечни оборудования, систем, методов и
технологических процессов, которые подлежат
валидации**

В плане мероприятий по валидации должны быть :

- ❖ представлен формат составления того или иного документа по валидации (в частности, по валидации оборудования и систем с точки зрения монтажной квалификации, операционной квалификации и эксплуатационной квалификации; по валидации технологического процесса; по валидации результатов аналитических испытаний), а также уточнен тот объем информации, который следует отразить в каждом документе.
- ❖ указаны причины и сроки повторной валидации
- ❖ изложена последовательность проведения валидации на каждом производственном участке
- ❖ оговорены конкретные меры на случай каких-либо отклонений от перечисленных испытаний и сроки, по истечению которых, допускается очередная валидация

Валидация аналитических методик

- **Валидация аналитической методики – это процесс, посредством которого, путем лабораторных испытаний устанавливают, что характеристики методики соответствуют требованиям предполагаемых аналитических испытаний, где главной задачей является экспериментальное доказательство того, что данная методика пригодна для достижения тех целей, для которых она предназначена.**

Валидация аналитической методики

- Валидация является документированной процедурой, дающей высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, метод или система будет последовательно приводить к результатам, отвечающим заранее установленным критериям приемлемости.
- В соответствии с международными требованиями по валидации аналитических методов любая разрабатываемая или модифицируемая аналитическая методика должна оцениваться с точки зрения обоснованности и объективности ее использования.

Цель аналитической валидации

- гарантия, что выбранная аналитическая методика будет давать воспроизводимые и достоверные результаты, соответствующие поставленной цели.

Необходимо надлежащим образом определить как условия применения методики, так и цель, для которой она предназначена.

Валидации подвергаются аналитические методы, применяемые для:

- 1. Идентификации лекарственного вещества.**
- 2. Установления пределов содержания примесей родственных соединений, тяжелых металлов, остаточных органических растворителей.**
- 3. Количественного определения лекарственного вещества, лекарственного вещества (веществ) в составе лекарственных форм, индивидуальных примесей и суммы примесных продуктов, консервантов.**

Параметры валидации аналитического метода

- Правильность
- Прецизионность
- Специфичность
- Предел обнаружения или чувствительность
- Предел количественного определения
- Линейность
- Аналитическая область (диапазон)
- Устойчивость (робастность)

Правильность (accuracy, trueness)

- аналитического метода характеризует близость результатов испытаний, полученных данным методом, к истинному значению.
- Показателем правильности метода обычно является значение систематической погрешности.
- Систематическая погрешность выражается как разность между математическим ожиданием результатов измерений и истинным значением.
- Правильность оценивается на основе не менее 9 результатов определений на минимум 3 уровнях концентраций в пределах аналитической области (например, 3 повторности определения для 3 аналитических концентраций).

Прецизионность (precision)

- аналитической методики выражает близость результатов (степень разброса) серий измерений, полученных на множестве проб одного образца при заданных условиях.
- Обычно исследуют 3 уровня прецизионности:
 - повторяемость
 - промежуточную прецизионность
 - воспроизводимость

Повторяемость – мера прецизионности при одинаковых условиях эксплуатации в течение короткого промежутка времени, то есть при нормальных условиях эксплуатации аналитической методики на одном и том же оборудовании. Этот показатель иногда называется внутриопытной прецизионностью (прецизионность повторяемости).

По рекомендации ИСН повторяемость следует оценивать, используя результаты как минимум девяти определений, охватывающих установленный диапазон методик (например, три концентрации/три повторности, как в испытании на правильность), или как минимум шести определений при 100%-ной концентрации испытуемого раствора.

Требуется представление вычисленного стандартного отклонения, относительного стандартного отклонения (коэффициента вариации) и доверительного интервала.

Промежуточная прецизионность – вариабельность внутри одной лаборатории.

Стандартными определяемыми параметрами при этом являются вариабельности по дням, аналитикам и оборудованию.

ICH разрешает не определять промежуточную прецизионность, если доказана воспроизводимость. Предполагается, что промежуточная прецизионность должна показывать вариабельность того же порядка или меньшую, чем вариабельность при воспроизводимости.

ICH рекомендуют включать в отчет значения стандартного отклонения, относительного стандартного отклонения (коэффициента вариации) и доверительного интервала.

Воспроизводимость – измеряет межлабораторную прецизионность.

Этот параметр рассматривается при стандартизации аналитической методики (например, при включении методики в фармакопеи и переносе методики между разными лабораториями).

Для валидации данной характеристики следует провести одинаковые исследования в разных лабораториях, используя одинаковые однородные испытуемые образцы и одинаковый план эксперимента.

Специфичность аналитического метода

способностью достоверно определять лекарственное вещество в присутствии примесных соединений, продуктов деградации и вспомогательных веществ

Специфичность оценивается при валидации методов, применяемых для:

- идентификации лекарственных веществ,
- определения примесей (родственные соединения, тяжелые металлы, летучие органические примеси),
- установления количественного содержания вещества в образце и лекарственной форме.

Специфичность аналитического метода

В испытаниях на подлинность аналитический метод должен обеспечивать идентификацию лекарственного вещества в присутствии других соединений близкой химической структуры. Это должно быть подкреплено получением положительных результатов (путем сравнения со стандартом) анализа образца, содержащего лекарственное вещество, а также отрицательными результатами анализа образца, не содержащего такого вещества, для подтверждения того, что положительный результат не может быть обусловлен присутствием других, сходных по строению с ним веществ.

В тех случаях, когда примесные соединения и продукты деградации не идентифицированы или их стандартные образцы отсутствуют, специфичность аналитического метода должна быть обоснована результатами определений другим, независимым валидированным методом. В этом случае анализируемые образцы следует подвергать стрессовым воздействиям (свет, температура, влажность, кислотный/щелочной гидролиз, окисление).

Специфичность аналитического метода

При количественном определении примесей специфичность метода может быть доказана добавлением к лекарственному веществу соответствующих количеств примесей или вспомогательных веществ для доказательства того, что присутствие этих веществ не влияет на результат анализа.

Предел обнаружения (ПО)

минимальное количество аналита в пробе, которое может быть обнаружено, но не обязательно определено в количественном отношении при заданных условиях эксперимента.

Предел обнаружения выражается как концентрация аналита в пробе, например, в процентах, частях на миллион (ppm) или частях на миллиард (ppb).

Предел обнаружения (ПО)

Существует несколько подходов для определения ПО:

- при валидации инструментальных методик наличие фонового шума обычно сравнивают измеряемые сигналы от образцов с известными низкими концентрациями аналита с контрольными (холостыми) пробами.

Минимальная концентрация, при которой аналит может быть достоверно определен, устанавливается путем использования приемлемого соотношения **сигнал/шум 2:1** или **3:1**. Представление соответствующих хроматограмм достаточно для обоснования значения ПО.

- другой подход заключается в расчете ПО на основе стандартного отклонения отклика и наклона калибровочной кривой. Стандартное отклонение определяется либо на основании стандартного отклонения результатов многократного определения контрольных (холостых) проб, либо на основании стандартного отклонения величин отрезков, отсекаемых регрессионными кривыми на оси в диапазоне предполагаемого ПО. Подобная оценка требует последующей валидации путем проведения отдельных определений подходящего числа образцов, содержащих аналит в количестве, близком или равном ПО:

$$\text{ПО} = 3\text{ст}/S, \text{ где}$$

ст – стандартное отклонение отклика; S – наклон калибровочной кривой.

Предел количественного определения (ПКО)

минимальная концентрация, при которой аналит может быть достоверно количественно определен при соотношении сигнал/шум **10:1**.

При втором подходе ПКО определяют по формуле:

$$\text{ПКО} = 10\text{ст}/S$$

На ПКО методики влияют чувствительность детектора и точность пробоподготовки при низких концентрациях примесей. На практике ПКО должен быть ниже, чем рекомендуемый ИСН предел содержания примеси, о присутствии которой необходимо указать в регистрационном досье.

Линейность аналитической методики

это способность (в рамках заданного диапазоне) получать результаты испытаний в виде переменных (например, величины поглощения и площади под кривой), прямо пропорциональных концентрации (количеству анализируемого вещества) пробы.

Переменные, которые могут использоваться для количественного определения анализируемого вещества, - это площади пиков, высота пиков и отношение площадей (высот) пиков анализируемого вещества к пику внутреннего стандарта.

Существует два подхода для определения линейности методики:

- при первом непосредственно берутся различные навески стандартного образца для приготовления растворов разной концентрации для определения линейности. Данный метод непригоден при приготовлении растворов с очень низкой концентрацией из-за достаточно большой погрешности при взвешивании;

- при втором подходе готовится исходный раствор высокой концентрации. Линейность определяется на растворах, полученных прямым разведением исходного стандартного раствора. Это метод наиболее распространен и часто рекомендуется.

Следует использовать результаты определений по крайней мере пяти концентраций.

При нормальных условиях линейность считается приемлемой при коэффициенте детерминации (квадрате коэффициента корреляции) $> 0,997$.

В соответствии с требованиями ИСН также должны быть рассчитаны наклон кривой, остаточная сумма квадратов и величина отрезка, отсекаемого кривой по оси у.

Диапазон аналитической методики

интервал между максимальной и минимальной концентрацией анализируемого вещества в образце, для которого был показан приемлемый уровень прецизионности, правильности и линейности аналитической методики. Диапазон обычно выражается в тех же единицах (например, процентах, частях на миллион), что и результаты испытания, полученные с помощью аналитической методики.

Для методик количественного определения фармацевтической субстанции или готового лекарственного препарата обычно рекомендуется, чтобы диапазон составлял 80-120% номинальной концентрации.

Робастность (устойчивость) аналитической методики

способность методики оставаться неизменной при небольших, но преднамеренных вариациях в параметрах методики;

она представляет информацию о надежности при обычном использовании.

Робастность (устойчивость) аналитической методики

Параметры вариабельности:

1. Подготовка пробы:

- время экстрагирования;
- растворитель для приготовления испытуемого раствора (рН \pm 0,05 единиц, % содержания органического растворителя \pm 2% (количества чистого растворителя));
- мембранные фильтры;
- стабильность испытуемого и стандартного образцов.

2. Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ):

- состав подвижной фазы (рН \pm 0,05 единиц, % содержания органического растворителя \pm 2% (количества чистого растворителя));
- используемая колонка (эквивалентные колонки, серии и/или поставщики, возраст колонки);
- температура;
- скорость потока.

3. Условия газовой хроматографии (ГХ):

- используемая колонка (серии и/или поставщики, возраст);
- температура;
- скорость потока.

Классификация методов, используемых для фармацевтической продукции

Аналитические методы, используемые для контроля качества лекарственных средств, в общем делят на 4 класса:

- *класс А* – испытания, предназначенные для установления подлинности как лекарственной субстанции, так и отдельных ингредиентов в готовом лекарственном средстве;
- *класс В* – методы, предназначенные для обнаружения и количественного определения примесей как в лекарственной субстанции, так и в готовой лекарственной форме;
- *класс С* – методы, используемые для количественного определения лекарственной субстанции или основного ингредиента в готовом лекарственном средстве;
- *класс D* – методы, используемые для оценки характеристик готовых лекарственных средств, таких как «показатели растворимости» и «однородность дозирования».

В таблице приведены характеристики, которые учитывают для различных классов методик, т.е. степень значимости параметров валидации

Таблица 1 – Характеристики используемые при определении различных показателей качества лекарственных средств

Наименование характеристик	Показатели качества				
	Подлинность	Определение примесей	Количественное определение	Характеристика ГЛС (растворение, однородность, дозировка)	Испытание на пределы
Правильность			+		+
Точность			+		+
Надежность	+	+	+	+	+
Линейность и Диапазон			+		+
Избирательность	+	+	+	+	
Предел Обнаружения	+	+		+	+
Предел количественного определения	-		+		-

Так, например, при определении подлинности важны способность методики определять минимальное количество вещества и не реагировать на изменение условий и на присутствие других компонентов в препарате, т.е. особое значение имеют предел обнаружения, надежность и избирательность.

При количественном определении лекарственного вещества важна близость результатов к истинному значению, степень разброса результатов, способность не реагировать на изменение условий, давать результаты, прямо пропорциональные количеству вещества в образце, способность определять минимальные количества вещества, т. е. важны правильность, точность, надежность, линейность и предел обнаружения.

Указанные общие правила могут иметь исключения, когда характеристики, отмеченные в таблице как не требуемые, могут быть необходимы, и наоборот.

Кроме того, на выбор характеристики и глубину их изучения оказывает влияние цель, для которой заявляется методика.

Виды валидации

Валидация делится на следующие виды:

- перспективная;
- сопутствующая;
- ретроспективная;
- ревалидация.

Перспективная валидация

проводится ЦЗЛ и ОКК на этапе подготовки проекта ФСП на новые ЛС или при пересмотре ФСП, если вводятся новые аналитические методики. АМ, разработанные ЦЗЛ для проектов ФСП на ЛС, первоначально валидируются в ЦЗЛ. Затем они подвергаются валидационным исследованиям в ОКК для подтверждения и сравнения результатов валидации.

При валидации каждой АМ в ОКК необходимо повторить основную часть валидационных исследований, используя эксперименты на точность и правильность.

Сопутствующая валидация

проводится в ЦЗЛ и ОКК на этапе подготовки проекта ФСП взамен существующей ФС (ВФС), если ранее валидационные исследования для АМ, включенных в ФС (ВФС), не проводились.

Все методы при проведении валидационных исследований должны демонстрировать отсутствие влияния других компонентов исследуемого образца на результаты определения анализируемого вещества.

Ретроспективная валидация

проводится в ОКК с использованием метода карт контроля качества. Данный тип валидации АМ используется при условии, что состав ЛС, ведение технологического процесса и методики контроля качества останутся неизменными.

Ревалидация АМ (повторная валидация)

осуществляется в ряде случаев, когда происходят изменения в синтезе лекарственного вещества, в составе готового ЛС и изменения в самой методике. Ревалидация подразделяется на две категории:

- ревалидация после известного изменения, которое может повлиять на качество продукции (включая перенос процесса с одного предприятия на другое или с одного участка на другой);

- периодическая ревалидация, проводимая по графику через определенные промежутки времени.

Ревалидация АМ (повторная валидация)

Ревалидация проводится в случае следующих изменений:

а) поставщиков исходного сырья (изменение физических свойств исходного сырья, таких как плотность, вязкость, размер частиц и др., может влиять на механические свойства сырья и, как следствие, неблагоприятно повлиять на процесс или целевой продукт);

б) материалов первичной упаковки (например, использование полимерных материалов вместо стекла может потребовать внесения изменений в процесс упаковки, использования другого оборудования, проведения изучения стабильности и т.д.);

в) регламентирующих требований к качеству готового продукта;

г) объема серии;

д) состава готового продукта;

е) критериев оценки процесса;

ж) в ходе технологического процесса;

з) оборудования (замена оборудования и его ремонт; перепланировка и/или ремонт производственных помещений и инженерных систем).

Ревалидация АМ (повторная валидация)

Ревалидация должна производиться также:

- при появлении отклонений, выявленных при серийном выпуске продукции;
- при переносе процесса на другое производство или на другой участок;
- в случае неожиданных изменений, которые могут быть выявлены при проведении самоинспекции.

Результаты валидации оформляются протоколом о проведении валидации.

Протокол валидации оформляется отдельно для каждого вида аналитической методики.

Валидация производственных систем и оборудования

В последнее время стандартной практикой стало включение процедуры «квалификация» в рамках «Валидация». PIC/S определяет «квалификацию» как идентификацию свойств оборудования, связанных с выполнением особых функций, и определение специфических пределов или ограничения данных свойств.

Требования, предъявляемые к системам и оборудованию

- системы и оборудования подходят для намеченного использования в соответствии с разработанной документацией;
- системы и оборудования правильно установлены, в соответствии с документацией разработки;
- системы и оборудование оснащены подходящими инструкциями и процедурами (например, для ТО и ремонта, калибровки, уборки), необходимыми для выполнения работ;
- системы и оборудование работают при нормальных условиях и при «наихудших случаях» в пределах, указанных в документации для разработки.

До начала работ по валидации процесса необходимо завершить квалификацию критического оборудования и систем.

Квалификацию обычно проводят по следующим этапам:

квалификация проекта (Design Qualification - DQ) – относится к периоду до установки оборудования. Она определяет операционные и функциональные спецификации/требования к оборудованию и детали обоснованного решения в выборе поставщика.

Квалификация проекта (Design Qualification - DQ)

Этап включает в себя:

- выбор поставщика, исходят из следующих критериев: наличие в номенклатуре производства или поставки приборов нужного типа, технический уровень изделий и репутация поставщика на рынке, наличие представителя в России и порядок поддержки прибора в эксплуатации.

- выбор нужного прибора

- выбор дополнительных принадлежностей (опций).

Все это делается до принятие решения о покупке.

Квалификация монтажа

(Инсталляционная квалификация – IQ)

относится к установке оборудования и определяет, что полученное оборудование соответствует своему назначению и требованию к нему, что оно надлежащим образом установлено в выбранной конфигурации, и что подходит для соответствующей работы. Проводится в случаях: при приобретении нового или бывшего в употреблении прибора, перемещении прибора с одного места на другое в пределах предприятия. Выполняется, когда прибор доставлен к месту эксплуатации. При этом:

- проверяется соответствие поставленного оборудования заказу и комплектность поставки, включая документацию;
- готовится место для установки оборудования (то, что оборудование может быть размещено на выделенном для него месте, должно быть проверено при его заказе);
- проверяется подвод необходимых коммуникаций (электроэнергии, воды, сжатого воздуха и пр.).

Квалификация функционирования (Операционная квалификация – ОQ)

процесс, показывающий, что оборудование будет функционировать согласно рабочим/операционным требованиям к нему в выбранной конфигурации. Валидация ОQ проводится при условии успешного завершения валидации оборудования IQ. Она может полностью или частично совмещаться с IQ исходя из конкретной обстановки. В перечень работ могут входить: распаковка, сборка и установка оборудования, на предназначенного для него место в соответствии с требованиями изготовителя (выполняется представителем завода-изготовителя, специализированной организацией или пользователем при наличии необходимой подготовки); проверка фиксированных (неизменяемых) параметров прибора, программного обеспечения и функциональные проверки (проводятся по инструкции завода-изготовителя).

Квалификация эксплуатации (Эксплуатационная квалификация – PQ)

процесс, показывающий, что оборудование постоянно эксплуатируется в соответствии со спецификацией – условиями, подходящими для его рутинного использования. Валидация PQ проводится при условии успешного завершения IQ и OQ. Она предназначена для подтверждения правильной работы прибора в условиях эксплуатации. В состав работ могут входить тесты по проверке работоспособности с использованием контрольных тестов, тесты по OQ, но в расширенном диапазоне пр.

В дальнейшем, при эксплуатации, проверка работоспособности выполняется по инструкции изготовителя с определенной периодичностью. Возможны разные варианты, например, проверка перед каждым использованием, если это необходимо. Пользователь должен вести архив данных о проверках работоспособности прибора и его работе, которые могут служить основанием для подтверждения правильности определения периодичности проверок.

После полной квалификации оборудования мы можем переходить к валидации аналитических методов.

Обработка и оформление результатов валидации

1. На фармацевтическом предприятии должен быть определен сотрудник, ответственный за проведение валидации, который формирует рабочую группу и назначает ее руководителя. Руководитель рабочей группы составляет план проведения валидации с максимальным учетом накопленной ранее информации.

План должен быть согласован всеми заинтересованными подразделениями (проектные, конструкторские, научно-исследовательские, производственные, по контролю за качеством) и утвержден сотрудником, ответственным за проведение валидации.

2. Рабочая группа и представители заинтересованных подразделений, выполняющие работу по валидации, несут ответственность за ее проведение в соответствии с планом.

Обработка и оформление результатов валидации

3. Персонал, привлекаемый к работе по проведению валидации, должен пройти соответствующее обучение (инструктаж).

4. Отчет о проведении валидации должен содержать:

- цель;
- исходную информацию;
- сведения о калибровке измерительных средств;
- протоколы полученных результатов по проверке соответствия монтажа, работоспособности оборудования и условий и параметров технологического процесса спецификациям и нормативной документации;
- анализ полученных результатов, предложения и выводы;
- требования по проведению повторной проверки.

Обработка и оформление результатов валидации

На основании полученных результатов руководитель рабочей группы составляет отчет о проведении валидации.

Сотрудник, ответственный за проведение валидации, утверждает отчет и выдает заключение о соответствии объекта (оборудование, технологический процесс и т.д.) требованиям нормативной и/или технологической документации.

Примерное содержание отчета о проведении валидации (Рекомендуемое)

- 1. Объект валидации и его идентификация, дата (период) и место проведения.**
- 2. Цель и вид валидации.**
- 3. Идентификация валидаторов (ФИО, должность, подпись, дата);**
- 4. Исходная информация:**
 - 4.1. Общая характеристика объекта, включая критические параметры.**
 - 4.2. Перечень документации (регламенты, фарм.статьи, проектная документации, инструкции, спецификации, сертификаты, паспорта и др.).**
 - 4.3. Перечень методик проведения испытаний (измерений, отбора проб и др.) и критериев оценки результатов.**
 - 4.4. Сведения о привлеченных организациях или экспертах.**
- 5. Сведения о калибровке/поверке:**
 - 5.1. Средств измерений (приборы, датчики, весы и др.), установленных в оборудовании, инженерных системах, помещениях и др.**
 - 5.2. Средств измерений, используемых при проведении валидации/ квалификации.**
- 6. Документы:**
 - 6.1. Валидационные протоколы всех стадий квалификации (DQ,IQ,OQ,PQ) и валидации процессов (PV), или ссылка на них с указанием места хранения.**
 - 6.2. Протоколы (отчеты и др.) с данными и результатами испытаний, отбора проб и т.п.**
- 7. Анализ полученных результатов, в т.ч. по:**
 - 7.1. Проверке критических условий и параметров.**
 - 7.2. Выявленным отклонениям (изменениям), требующим действий по корректировке.**
 - 7.3. Условиям охраны труда и технике безопасности.**
- 8. Вывод по результатам валидации.**
- 9. Сроки проведения повторной плановой валидации.**