

**Курс**

**Валидация производства  
твердых лекарственных  
форм**

**CO03-XR-A-SK03**

**23 - 25 марта 2005 г.**

**Москва**



Company G.M.Project s.r.o. is registred by  
EUROPEAN COMMISSION, External Economic Relations, Central Consultancy Register  
PHARE/TACIS, 32, rue FRANKLIN, 1040 BRUSSELS, BELGIUM, Reg.No.CZE - 19216

---

# 1. Содержание

2. Программа курса .....	2
3. Лекторы .....	4
I. Валидационный Мастер План (SDF) .....	5
II. Валидация процесса грануляции .....	19
III. Валидация однородности смеси .....	39
IV. Валидация таблетпресса .....	61
V. Валидация процесса нанесения покрытия на таблетки .....	73
VI. Валидация капсулонаполняющей машины .....	85
VII. Валидация процесса упаковки .....	100
VIII. Перспективная валидация производства капсул .....	111
IX. Перспективная валидация процесса производства таблеток .....	132
X. Валидация процессов очистки - производство ТЛФ .....	150
XI. Ретроспективная валидация производства ТЛФ .....	172

---

## 2. Программа курса

---

### Валидация производства твердых лекарственных форм

#### 23. 03. 2005

10:00	<i>Введение</i>	
<b>10:15</b>	<b>Валидационный Мастер План (SDF)</b>	(VAL16)
<b>11:30</b>	<b>Валидация процесса грануляции</b>	(VAL34)
13:00	<i>Обед</i>	
<b>14:00</b>	<b>Валидация однородности смеси</b>	(VAL26)
15:30	<i>Перерыв (кофе, чай)</i>	
<b>16:00</b>	<b>Валидация таблетпресса</b>	(VAL37)
17:30	<i>Окончание первого дня курса</i>	

#### 24. 03. 2005

<b>10:00</b>	<b>Валидация процесса нанесения покрытия на таблетки</b>	(VAL35)
<b>11:30</b>	<b>Валидация капсулонаполняющей машины</b>	(VAL38)
13:00	<i>Обед</i>	
<b>14:00</b>	<b>Валидация процесса упаковки</b>	(VAL36)
15:30	<i>Перерыв (кофе, чай)</i>	
<b>16:00</b>	<b>Перспективная валидация производства капсул</b>	(VAL28)
17:30	<i>Окончание второго дня курса</i>	

**25. 03. 2005**

- 10:00** Перспективная валидация процесса производства таблеток (VAL45)
- 12:00 *Обед*
- 13:00** Валидация процессов очистки - производство ТЛФ (VAL33)
- 14:30 *Перерыв (кофе, чай)*
- 15:00** Ретроспективная валидация производства ТЛФ (VAL27)
- 16:30 *Окончание третьего дня курса*

---

## 3. Лекторы

---

### Д-р Карел Бенеш

Со дня основания фирмы „G.M.Project” сотрудничал с ней как независимый консультант, начиная с 1997 года стал сотрудником фирмы. Закончил университет имени Масарика в городе Брно по специальности физическая химия. После сдачи устных экзаменов по специальности электрохимия получил академическое звание доктора естественных наук, свидетельствующее о получении высшего университетского образования. По окончании учебы два года работал на должности технолога в пищевой промышленности, затем как аналитик в фармацевтической фирме. Позже стал членом расширенного руководства фирмы, отвечающим за контроль и управление качеством.

В ходе работы в фармацевтической фирме в течение последних лет участвовал в создании системы GMP. Знания и опыт приобрел с одной стороны прохождением специализированного обучения на курсах в Великобритании (двухлетний цикл обучения для „Уполномоченных лиц”), с другой стороны – под руководством консультантов фирмы „David Begg Associates” и „Boston Consulting Group”.

Работает как консультант и обучающий в области обеспечения качества, создания системы GMP и обучения персонала фармацевтических фирм.

### Д-р Зденек Павелек, к.т.н.

Один из соучредителей фирмы „G.M.Project”. Закончил факультет естественных наук университета им. Палацкого в городе Оломоуц по специальности химия. По окончании учебы начал работать в отделе разработок и развития фармацевтического предприятия „Galena”. К его задачам относился вопрос стабильности лекарственных средств, валидация аналитических методов и производства, а также компьютерная обработка информации. В 1991 году с успехом закончил аспирантуру на кафедре физической химии университета им. Масарика в городе Брно.

В 1992 году вместе со своими сотрудниками на предприятии „Galena” начал создавать систему гарантии качества, принимал участие в создании системы GMP. Фундаментальные знания получил путем обучения на курсах тренинга для „Уполномоченных лиц” в фирме „David Begg Associates” в Великобритании. Практический опыт из области введения системы качества углублял в ходе консультаций с консультантами фирмы „David Begg Associates”.

В фирме „G.M.Project” работает как консультант и обучающий в области введения систем качества и обучения персонала. В области валидации, которую проводит фирма „G.M.Project” занимается в первую очередь валидацией процесса.

# I. Валидационный Мастер План (SDF)

---

## Введение

Валидационный Мастер План (Validation Master Plan, ниже по тексту - VMP) был впервые затребован в инструкции организации Pharmaceutical Inspection Convention (PIC/S) PI 006-1 „Principles of Qualification and Validation in Pharmaceutical Manufacture”.

Проведение всех операций по валидации – довольно сложная мультидисциплинарная проблема, требующая сотрудничества экспертов ряда специальностей. Поэтому чрезвычайно важно, чтобы в их распоряжении был VMP, который:

- устанавливает отдельные части валидации
- определяет характер и объем тестирования по каждой части
- приводит процедуры тестирования и протоколы
- распределяет должностные обязанности
- распределяет ответственность за отчеты и требования к документации

VMP производитель должен разработать таким образом, чтобы описать все свои операции по валидации, которые будут проведены в течение определенного периода (обычно одного года). Если же речь идет об описании валидаций, связанных с новой производственной единицей (либо действующей единицей после реконструкции), рекомендуется разработать самостоятельный VMP.

В настоящей лекции ниже будет приведен пример VMP, подготовленного для новой производственной единицы.

## Назначение VMP

Так как VMP приводит информацию о порядке проведения валидации для ряда экспертов из различных областей, он должен:

- описать „почему, что, кем, как, когда“ будет проводиться
- предоставить информацию о состоянии валидации государственному компетентному органу
- продемонстрировать концепцию фирмы по валидации

VMP таким образом действительно приобретает статус одного из руководящих документов фирмы, поскольку помогает:

- руководству фирмы ознакомиться с объемом программы валидации (время, персонал, оборудование, деньги) и понять его значение
- членам валидационной комиссии – распределить задания и ответственности
- руководителям проекта осуществлять контроль за процессом
- инспекторам GMP разобраться с организацией валидации

**Валидационная документация** Для полноты информации рекомендуется сейчас напомнить, что система валидационной документации состоит из следующих частей:

- Валидационный Мастер План (VMP)
- валидационные протоколы по отдельным операциям (VP, validation protocols)
- валидационные отчеты по отдельным операциям (VR, validation reports)
- сводный валидационный отчет (SVR, summary validation report)

## Процесс

VMP разрабатывается для общих валидационных операций и поэтому должен во всех случаях связываться с производственными и непроизводственными процессами. Поскольку понятие процесс не всегда понимается однозначно, для целей валидации необходимо объяснить, что оно всегда касается не меньше трех областей, оценка которых должна быть выполнена во взаимосвязи (т.е. в рамках процесса). Имеются в виду следующие области:

- **материалы** (*все материалы, которые в ходе процесса расходуются либо необходимы для его проведения или появляются как результат*),
- **оборудование** (*все оборудование, вспомогательные и системы и системы обеспечения, необходимые для проведения процесса*),
- **процедуры** (*все процедуры и операции, проводимые в рамках процесса*).

## Валидационная комиссия

Для разработки VMP важно уже в начальной фазе подготовки новой производственной единицы назначить „валидационную комиссию“. Членами комиссии должны быть специалисты из области реализации (проектанты, техники и т.п.), технологи (знающие процесс производства), представители отделений QA/QC и специалисты из разных областей (валидация, микробиология и т.п.).

Кроме разработки VMP, комиссия должна организовать все валидационные операции и выполнять оценку полученных результатов.

Желательно, чтобы комиссия принял главные правила по своей работе. Идеальным представляется описание в форме Стандартной операционной процедуры фирмы (SOP).

## Содержание VMP

В инструкции PIC/S (PI 006-1) приводится и рекомендованное содержание VMP, которое включает следующую информацию:

1. Введение
  - концепция валидации фирмы
  - концепция качества производства
  - объем и назначение валидации
  - приоритеты
  - стандарты и процедуры валидации
2. Организация операций по валидации
  - ответственность за отдельные операции по валидации
    - VMP
    - валидационные протоколы
    - проведение валидации
    - подготовка отчетов и документации
    - утверждение протоколов и отчетов
    - контроль и оценка
    - тренинг персонала
3. Описание процесса производства
  - спецификация продукции
  - схемы производств и цехов
  - описание процесса (процедур)
4. Специфические соображения по процессам
  - критические параметры продукции
  - критические параметры оборудования и систем
  - критические точки процесса
5. Объем валидации (перечень)
  - продукция (PQ)
  - оборудование и системы (IQ, OQ, PQ)
  - процедуры (OQ, PQ)
6. Ключевые критерии приемлемости
7. Форма валидационной документации
  - валидационные протоколы (OQ, PQ)
  - отчеты о валидации (IQ, OQ, PQ)
  - сводный отчет о валидации
8. Связанная документация
  - спецификация
  - производственные правила и рабочие инструкции
  - СОП
  - остальная связанная документация



## 9. План – график валидации

- процедуры
- оснащение
- персонал (тренинг)
- время
- цена

## 10. Контроль за изменениями

- материалов
- оборудования
- процедур

Естественно, можно предоставить общую информацию по каждой части VMP, однако для целей настоящей лекции мы выбрали скорее пример перенесения производства химической субстанции в новую производственную единицу.

**Заключение**

VMP на сегодняшний день – один из главных документов для проведения валидации. Его наличие требуют компетентные государственные органы. Уровень разработки плана непосредственно отражает способность фирмы (производителя) четко определить требования процесса производства и контролировать его ход. Детально разработанный VMP – одна из главных предпосылок последовательного проведения всех валидационных операций и контроля за ними.

## I. Пример „VMP for Solid Dosage Forms“

### 1. Общие положения

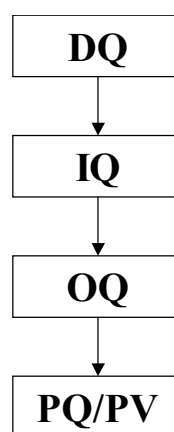
#### 1.1 Введение

- новый цех „Solid Dosage Forms Site“, POLFA
- Basic Design of SDF Company „New SDF Site“, Volume 1.0
- нестерильные лекарственные средства
  - таблетки (дражированные, недражированные) Т
  - капсулы К

#### 1.2 Стандарты для производства лекарственных средств

*„The Rules Governing Medicinal Products, Volume IV, Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, 1992“*

#### 1.3 Концепция валидации



#### 1.4 Предмет и назначение валидации

- производство всех продуктов
- Достижения достаточной степени доверия при производстве продуктов и выполнение GMP
- демонстрация надежности и стандартности

#### 1.5 Валидационные приоритеты

- DQ - характеристика проектной документации
- IQ а OQ - организованная в сотрудничестве с фирмами-поставщиками
- PQ/PV - в соответствии с очередностью окончания технологических и фасовочных линий

## 2. Организация и ответственность

- #### 2.1 Валидационная комиссия
- сотрудник отдела инвестиций
  - сотрудник QC
  - механик
  - сотрудник QA
  - технолог

Главные компетенции:

- оценка настоящего VMP

- предложения по валидационным группам
- руководство валидационными операциями
- утверждение отдельных VP
- утверждение отдельных VR
- составление SVR

<b>2.2 Валидационные группы</b>	1-я валидационная группа – квалификация проекта
	2-я валидационная группа – чистые помещения, системы кондиционирования - HVAC
	3-я валидационная группа – технологические носители
	4-я валидационная группа – технологическое оборудование
	5-я валидационная группа – технологические процессы
	6-я валидационная группа – аналитические методы

**2.3 Консалтинговая фирма** - G.M.Project, Опава, Чешская Республика.

- 3. Описание процессов**
- материалы
    - продукция
    - исходные материалы (сырье, упаковочные материалы)
    - вспомогательные материалы
  - процедуры
    - производственные процедуры
    - подготовительные процедуры
    - контрольные процедуры
    - вспомогательные процедуры
  - производственные помещения
  - производственные системы
    - системы гомогенизации
    - вспомогательные системы гомогенизации
    - системы технической оснастки

<b>3.1 Материал</b>	<i>Продукция:</i> таблетки	- дражированные	10
		- недражированные	16
	капсулы		5

*Исходные и упаковочные материалы*

Вода очищенная (PW)

Исходные материалы (сырье) – все

Упаковочные материалы - все

*Вспомогательные материалы*

Чистый пар

<b>3.2 Процедуры</b>	<i>Производственные процедуры</i>		
	FD1	производство таблеток	8
	FD2	производство таблеток	10
	FD3	производство таблеток	3
	FD4	производство таблеток	2
	FD5	производство капсул	5

*Подготовительные процедуры*

- очистка систем гомогенизации
- очистка контейнеров и пособий

*Контрольные процедуры*

- производственный контроль
  - измерение параметров процесса (Process Control)
  - межоперационный контроль (In Process Control)
  - межоперационный контроль (тестирование образцов)
- тестирование готовой продукции (тестирование образцов)

*Вспомогательные процедуры*

- уборка и дезинфекция чистых помещений
- подготовка и дезинфекция системы PW
- подготовка чистого пара

**3.3 Производственные помещения**

<b>HVAC</b>	<b>описание</b>	<b>классификация</b>
1	solid production	D
2	packaging, corridors, technical area	-
3	sampling in/out	D
4	dispensing/changing room	D
5	multifunction building	-
6	warehouse	-
7	low humidity areas	D
8	granulation rooms	D

**3.4 Технологические системы** Системы процессов – все оборудование

## Вспомогательные системы процессов

- вода очищенная, PW
- очищенный пар
- вакуум

## Системы технической оснастки

- питьевая вода
- горячая вода
- охлаждающая вода
- технический пар
- сжатый воздух
- канализация
- электроэнергия

**4. Специфические требования процесса**

- критические параметры продуктов
- критические шаги и параметры процессов
- критические помещения
- критические производственные системы

#### 4.1 Критические параметры продуктов

- специфицированные параметры из стандартов качества
- выход годного по отдельным шагам производства
- содержание остатков

#### 4.2 Критические шаги и параметры процедур

##### *Производственные процедуры*

Таблетки:	растворение	t, T, v
	Грануляция мокрая	t, v
	сушка	t, T, содержание воды
	сухое просеивание	v, размер гранул
	грануляция во взвешенном слое	t, T, объем воздуха
	перемешивание	t, v, гомогенность, насыпная плотность
	таблетирование	p, v, свойства таблеток
	дражирование	t, r, T, v, p, обороты
	упаковка в блистеры	T, v
	фасовка	M, v, укупорка
	упаковка	M, v

Капсулы	растворение	t, T, v
	Грануляция мокрая	t, v
	сушка	t, T, содержание воды
	сухое просеивание	v, размер гранул
	грануляция во взвешенно слое	t, T, объем воздуха
	перемешивание	t, v, RH, гомогенность, насыпная плотность
	фасовка	контроль M, v, закрытие
	упаковка в блистеры	T, v
	упаковка	M

##### *Подготовительные процедуры*

- очистка систем процессов
- очистка вспомогательных материалов, контейнеров и пособий

##### *Контрольные процедуры*

- методы тестирования готовой продукции
- ИРС для управления процессами
- методы тестирования по определению остаточных загрязнений

##### *Вспомогательные процедуры*

- подготовка PW и дезинфекция системы PW
- подготовка чистого пара

#### 4.3 Критические помещения

- прямой или опосредствованный контакт продукта с окружающей средой
- критические параметры:
  - перепады давления
  - целостность фильтров

- число частиц во взвешенном состоянии
- объем подводимого воздуха
- время деконтаминации
- температура
- относительная влажность
- число микроорганизмов

#### 4.4 Критические системы

- критические системы процесса
- критические вспомогательные системы процесса
  - система очищенной воды (PW)
  - система очищенного пара
  - вакуум

#### 5. Объем валидации

DQ

IQ

- производственные помещения
- производственные системы
  - системы процесса
  - вспомогательные системы процесса
  - системы поддержки

OQ

- рабочие помещения
- рабочие системы
  - системы процесса
  - вспомогательные системы процесса

PQ / PV

- перспективная валидация процесса
  - таблетки (Т) - 3 продукта
  - капсулы (К) - 1 продукт
- параллельная валидация процесса – все продукты
- валидация процесса очистки
- валидация контрольных процедур
- мониторинг систем PW и чистого пара
- мониторинг чистых помещений

#### 6. Ключевые критерии приемлемости

##### 6.1 Критерий по DQ

- защиты продукции
- предотвращению перекрестной контаминации
- очищаемости оборудования и помещений
- определенным потокам материалов и персонала

##### 6.2 Критерии по IQ

- правильность установки по сравнению со спецификацией и документация по фактическому состоянию
- соответствующие сертификаты по калибровке
- полнота документации поставщика

##### 6.3 Критерии по OQ

###### Помещения

- число частиц в м<sup>3</sup> в состоянии покоя

класс

0,5 мкм и больше

5 мкм и больше

D

3 500 000

20 000

- 10 - 15 Па между разными классами чистоты в состоянии покоя
- перепад давления 3 - 5 Па в чистых помещениях по отношению к окружающей среде при слабом режиме работы
- доказательство целостности и герметичности монтажа HEPA фильтров – максимальная проницаемость - 0,01% частиц размером 0,5 мкм и больше
- максимальная проницаемость - 0,1% частиц размером 0,5 мкм и больше при дополнительной дефектоскопии критических зон
- температурный лимит  $20\pm 2^{\circ}\text{C}$  (зимой)  $24\pm 2^{\circ}\text{C}$  (летом)
- время деконтаминации < 20 минут в производственных помещениях
- относительная влажность < 25 % в специфицированных помещениях

#### Оборудование процессов

##### Блистерная машина

- минимальная стандартность упаковки в блистеры - 99,7 %
- распределение температуры с допуском  $\pm 5^{\circ}\text{C}$
- точность  $\pm 10\%$  скорости

##### Дражировочная машина

- минимальная стандартность дражировки - 99,7 %
- графики давления в соответствии со спецификацией на оборудование
- распределение температуры с допуском  $\pm 2^{\circ}\text{C}$
- точность  $\pm 10\%$  скорости вращения

##### Гранулятор

- точность  $\pm 10\%$  скорости вращения

##### Сушилка

- при давлении 100 mBar макс. изменение 70 mBar за 30 минут
- распределение температуры с допуском  $\pm 2^{\circ}\text{C}$

##### Капсульная машина

- минимальная стандартность заполнения капсул - 99,7 %
- точность фасовки  $\pm 5\%$
- точность  $\pm 10\%$  скорости

##### Таблет - пресс

- график прессовочного давления в соответствии со спецификацией оборудования

- точность  $\pm 10\%$  скорости
- точность  $\pm 5\%$  массы

#### Вспомогательные системы процесса

##### *Система РВ и ее дезинфекция*

- выход на параметры РВ в соответствии со спецификацией в течение 8 недель
- доказательство дезинфекции сборника РВ

##### *Система чистого пара*

- выход на параметры чистого пара в соответствии со спецификацией в течение 8 недель

## 6.4 PQ / PV

### 6.4.1 Критерии приемлемости по продуктам

#### Перспективная РВ

- параметры продуктов в пределах лимитов в соответствии со спецификацией
- параметры процессов в пределах лимитов в соответствии со спецификацией
- выход годного в пределах лимитов в соответствии со спецификацией

#### Параллельная РВ производства продуктов

- СРК  $> 1,00$  для параметров продуктов в соответствии со спецификацией
- соблюдение всех параметров процесса
- СРК  $> 1,00$  для стандартности выхода годного

### 6.4.2 Критерии приемлемости для процедур подготовки

#### *очистка систем процесса*

- визуальная чистота и количество загрязнений  $< 10$  PPM или  $< 0,001$  лечебной дозы предшествующего лекарства

#### *очистка вспомогательных материалов и пособий*

- визуальная чистота и количество нечистот  $< 100$  PPM

### 6.4.3 Критерии приемлемости для процедур контроля

- |                        |                                   |
|------------------------|-----------------------------------|
| • точность             | RSD(содержание нечистот) $< 10\%$ |
| • правильность         | $90\% < \text{recovery} < 110\%$  |
| • линейность           | $r > 0,999$                       |
| • лимит детектирования | $< 1$ PPM (содержание нечистот)   |

### 6.4.4 Критерии приемлемости для критических систем поддержки

- качество РВ и чистого пара в течение 1 года

### 6.4.5 Критерии приемлемости по критически помещениям

- 10 - 15 Па между разными классами чистоты в режиме работы



- среднее число микроорганизмов в режиме работы

класс	воздух	Чашка Петри $\phi$ 90 мм	контактная пластинка $\phi$ 55мм
	[CFU/м <sup>3</sup> ]	[CFU/4 час]	[CFU/пластина]
D	200	100	50

## 7. Форма валидационной документации

### 7.1 Организация

- обозначение документа и ступени валидации (IQ, OQ, PQ)
- название операции и цифровой код
- дата и подписи автора и утверждающих лиц
- дата издания
- нумерация страниц и общее число страниц

### 7.2 Объем

- валидационные протоколы для IQ
  - назначение и объем
  - валидационная комиссия
  - способ тестирования
  - критерии приемлемости
  - план – график валидации
  - описание бланков для проведения валидации
- валидационные протоколы для OQ
  - назначение и объем валидации
  - валидационная комиссия
  - методы измерений и тестирования
  - приборы и измерительные устройства
  - критерии приемлемости
  - план – график валидации
  - описание бланков для проведения валидации
- валидационные протокол для PQ/PV
  - состав продукта и путь синтеза
  - описание процесса
  - критические шаги, критические параметры и их диапазоны
  - предполагаемый способ нагрузки критических параметров
  - план пробоотбора и тестирования
  - описание статистической оценки данных
  - критерии приемлемости
  - утверждение
- валидационные отчеты для IQ
  - описание среды, оборудования, систем
  - детали по соединению систем поддержки
  - перечень функциональных спецификаций
  - схемы, показывающие связь между единицами оборудования
  - ссылки на все инженерные чертежи
  - ссылка на процедуры калибровки измерительных приборов

- ссылка на SOP профилактического ремонта
- ссылка на SOP очистки или дезинфекции оборудования, системы, среды
- протоколы контроля установки
- результаты проверки, что установка соответствует замыслам проекта
- утверждение
- валидационные отчеты по OQ
  - ссылка на валидационные отчеты IQ
  - описание процедур, использованных для тестов нагрузки оборудования
  - демонстрация работы оборудования и инструментов контроля
  - результаты тестирования и испытаний
  - анализа данных от тестов и сравнение с критериями приемлемости
  - заключение и рекомендации
  - утверждение
- валидационные отчеты для PQ/PV
  - описание процесса валидации
  - ссылка на валидационные отчеты IQ и OQ
  - ссылки на валидацию аналитических методов
  - полученные данные и оценка этих данных по сравнению с критериями приемлемости
  - заключение отчета о валидации
  - утверждение
- сводный валидационный отчет
  - описание операций валидации и документации
  - оценка квалификации установки
  - оценка квалификации операций
  - оценка квалификации процесса
  - общие выводы и рекомендации
  - утверждение

## 8. Инструкции

- FDA указания по общим принципам валидации "Guideline on General principles of Process Validation" (1987)
- PIC/S PI 006-1 "Principles of Qualification and Validation in Pharmaceutical Manufacture" (2001)
- PIC/S PI 006-1 "Cleaning Validation" (2001)
- PDA, No. 13 „Fundamentals of a Microbiological Environmental Monitoring Program“
- PDA, No. 25 „Blend Uniformity Analysis: Validation and In-Process Testing“
- IES-RP-CC006 „Testing Cleanrooms“
- I.K.Berry, K.A.Nash „Pharmaceutical Process Validation“ (1993)

## 9. Планирование и план - график

### 9.1 Требования к персоналу

- собственные сотрудники Polfa
- специальные тесты – сторонние фирмы
- консультации - G.M.Project

### 9.2 Требования по

- температуре в технологическом оборудовании
- давлению в технологическом оборудовании
- частицам в воздухе
- скорости потока воздуха
- температуре и скорости воздуха
- давлению и потоку через фильтры

### 9.3 План – график

- 10. Контроль изменений**
- **критическое изменение** (принципиально влияет на процесс и должна быть включена в валидационные операции путем изменения или дополнения Валидационного Мастер Плана)
  - **значительное изменение** (может значительно влиять на процесс и должна быть включена в валидационные операции путем изменения или дополнения Валидационного Мастер Плана)
  - **остальное изменение** (оказывает пренебрежимо малое влияние на процесс и может быть включена без изменения Валидационного Мастер Плана)

## II. Валидация процесса грануляции

---

### Введение

Валидация процесса грануляции относится к основным дисциплинам производства твердой лекарственной формы. Обычно оборудование для процесса грануляции можно разделить на две группы:

- ротационные грануляторы и грануляторы-смесители
- сушилки с псевдооживленным слоем

Такое разделение обосновано в первую очередь в связи с совершенно разными характеристиками технологического оборудования, на котором проходит процесс, и связанный с этим подход к валидации, главным образом при проведении аттестации функционирующего оборудования (OQ).

Валидация сушилки с псевдооживленным слоем, которая относится к наиболее часто используемым установкам при подготовке гранулята для твердой лекарственной формы, относится к сложным валидационным операциям. Сложность валидации обусловлена фактом, что сушилка с псевдооживленным слоем – машина, состоящая из нескольких подсистем. Причем каждая из подсистем влияет на качество продукта, так что не остается другого выхода, как постепенно выполнять аттестацию отдельных подсистем, а в заключение выполнить аттестацию машины как целого.

Валидация ротационных грануляторов и грануляторов-смесителей, которые часто дополняют мельницы гранулята, представляют более простую задачу. Простота очевидна в первую очередь на стадии OQ, где следует сосредоточить внимание на нескольких механических параметрах и возможных простых тестах.

### Исходные документы

- Institute of Environmental Sciences - IES, Handbook of Recommended Practices, April 1994, IES
- Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 2, Oral Solid Dosage Form, February 1997, ISPE
- Pharmaceutical Equipment Validation, The Ultimate Qualification Guidebook, Phil Cloud, Interpharm Press, 1998
- Guide for Validation of Automated Systems, Good Automated Manufacturing Practice - GAMP4, December 2001, ISPE

### Описание сушилки с псевдооживленным слоем

Опишем сушилку с псевдооживленным слоем и ее подсистемы с точки зрения валидации.

#### *Принцип сушилки с псевдооживленным слоем*

Основным принципом работы установки является сушка материала во взвешенном состоянии – то есть, в псевдооживленном слое. Взвешенное состояние вызвано

потоком очищенного воздуха либо в некоторых специфических случаях – потоком инертного газа. Поток воздуха или газа имеет несколько назначений:

- поддерживает материал во взвешенном состоянии и в движении
- выводит влагу из материала
- является носителем для передачи тепла, необходимого для сушки

### ***Сушильная камера с псевдооживленным слоем***

Собственно процесс сушки проходит в вертикальной камере. Против гравитационной силы, действующей на материал, действует сила, вызванная направленным потоком воздуха. Обычно камера бывает цилиндрической формы, в нижней части установлено направляющее сито для придания направления движению воздуха так, чтобы возникал по возможности однонаправленный поток по всему объему камеры и с приблизительно одинаковой скоростью по всему профилю камеры.

Первый важный момент, который должен нас интересовать с позиции GMP, это время, в течение которого материал подвергается воздействию высушивающего воздуха или газа. Последние находятся в прямом длительно контакте непосредственно с продуктом.

Это с четкостью означает, что загрязнения из воздуха не должны повлиять на качество высушиваемого продукта – не допускается контаминация продукта загрязнениями из воздуха.

### ***Кондиционер для подготовки воздуха***

Воздух или газ для сушки подготавливаются в кондиционере. В принципе речь идет о традиционной структуре оборудования, состоящего из следующих элементов:

- многоступенчатая фильтрация
- вентилятор для доставки воздуха
- подогрев
- охлаждение (либо конденсация влажности)
- система управления и регулирования

В связи с тем, что кондиционер обрабатывает воздух для непосредственного контакта с продуктом, следует воспринимать его как критическую подсистему. Эта подсистема должна гарантировать обеспечение следующих критических параметров и их допустимые отклонения:

- число механических частиц в воздухе
- допустимый предел микробной контаминации
- температуру воздуха для сушки
- влажность воздуха для сушки

- объем воздуха для сушки
- давление воздуха для сушки на входе в камеру
- скорость потока воздуха

Отдельное внимание следует уделять последней ступени фильтрации воздуха, которая должна проходить на HEPA (High Efficiency Particle Air) фильтрах.

Такая структура блока воздухоподготовки практически идентична с установками, обслуживающими чистые помещения (Clean Room), поэтому и методика валидации идентична с методикой валидации чистых помещений.

#### ***Фильтрация на выходе из сушильной камеры с псевдооживленным слоем***

Следующая критическая точка - фильтрация воздуха, выходящего из сушильной камеры. Фильтр должен выполнять две основные функции:

- предотвратить утечку высушиваемого материала в окружающую среду
- возвращать максимально возможное число выделенных частиц материала обратно в псевдооживленный слой

В некоторых случаях (антибиотики, цитостатики, гормоны) фильтрация на выходе должна быть настолько качественной, чтобы надежно предотвратить утечку мельчайшего количества опасных веществ в воздух. Точно так же, как для фильтрации воздуха сушки в блоке воздухоподготовки и здесь используются HEPA фильтры. Процедура валидации опять исходит из методики валидации HEPA фильтров для чистых помещений.

#### ***Температурное поле в сушильной камере***

Следующая критическая точка – распределение температур (температурное поле) по объему сушильной камеры. Роль данного критического параметра возрастает для тех материалов, которые чувствительны к термической деструкции, а температура сушки близка к температуре, вызывающей разложение продукта.

Подача тепла в сушильную камеру с кондиционера осуществляется посредством воздуха. Воздух необходимо нагреть до температуры, которая выше, чем температура сушки. Это обусловлено следующими причинами:

- теплотери установки
- потеря тепла за счет испарения влаги из материала

При определенных условиях может произойти неравномерное распределение температуры в камере, что приводит к возникновению ситуации, когда:

- камера локально перегревается (как правило, на месте распределительного сита - калибратора)
- происходит конденсация влаги на стенке камеры или в материале (как правило, в верхней части камеры)

Температура в камере обычно измеряется с помощью одного датчика температуры, его показания не могут предоставить достаточную информацию о распределении температуры по всему объему камеры. Поэтому, в случаях, когда температура сушки является критическим параметром с очень узким диапазоном допусков, необходимо провести валидационные исследования подобного характера, как для камер стерилизатора. Методика валидации исходит из методики валидации процесса стерилизации. Используются такие же приборы и подобные операции. Критерии приемлемости, однако, исходят из значений, допустимых с точки зрения стабильности высушиваемого вещества.

### ***Опасность взрыва в сушильной камере***

К неприятным побочным явлениям при сушке относится опасность образования смеси взрывчатых порошков или паров растворителей. Причиной является образование смеси порошковой части высушиваемого материала с воздухом или паров растворителей с воздухом.

Проблема решается двумя способами:

- камера сушилки изготовлена как сосуд высокого давления с предохранительными разрывными мембранами и аварийными противовзрывными затворами
- вся система сушилки инертизируется инертным газом

Перечисленные мероприятия могут быть дополнены за счет электронного устройства контроля опасной концентрации взрывной смеси.

Приведенные меры непосредственно не связаны с проблематикой GMP и валидацией, но, тем не менее, необходимо знать все подробности о мерах по предотвращению взрыва или его последствий для того, чтобы в ходе работ по валидации эта система не была нарушена. Авторы СОП для обслуживающего персонала должны также включить в документацию условия, вытекающие из названных мер.

### ***CIP (Clean In Place – очистка на месте) система***

Большинство современных сушилок с псевдоожиженным слоем оборудованы системой CIP с автономной системой управления. Система CIP гарантирует надежную мойку в автоматическом режиме. Можно констатировать, что система CIP состоит обычно из следующих основных частей:

- внутренние форсунки (установлены в камере)

- приготовление моющих растворов
- система управления

Из этого очевидно, что валидация разрастается за счет нескольких следующих подсистем:

- Валидация процесса очистки сушильной камеры
- Валидация приготовления моющих растворов (связано с системой подготовки очищенной воды)
- Валидация системы управления

Если, например, система управления связана через обратную связь с измерением электропроводности воды для ополаскивания, то к валидации добавится следующая подсистема.

### ***Транспортировка материала с помощью вакуума или сжатого воздуха***

Наиболее современные сушилки с псевдоожиженным слоем оборудованы и транспортной системой для засыпания высушиваемого материала и опорожнения сушильной камеры по окончании цикла сушки. Обычно при этом используются транспортные контейнеры, которые герметически присоединяются к транспортной системе. С позиции валидации решающий вопрос – доказательство очищаемости транспортной системы, соединительных патрубков, затворов и собственно контейнеров

### ***Система управления***

Система управления – это подсистема, которая рассматривается как самостоятельная валидационная проблема. Подход к спецификации и валидации осуществляется в соответствии с методикой GAMP4.

## **Основные типы ротационных грануляторов**

**и грануляторов-смесителей** Идеальная установка для приготовления порошковых смесей должна обеспечивать:

- смешивание без застойных зон
- быстрое и полное перемешивание смеси по всему объему
- нерезкое движение, предотвращающее истирание частиц
- простоту загрузки, опорожнения, пробоотбора и очистки
- герметичность

Основные типы можно разделить по оси вращения смешивающего механизма на следующие группы:

- **горизонтальный**
  - ротационные гомогенизаторы разной формы (например, двойной конус)



- ротационные гомогенизаторы контейнерные (например, L.V.Boele)
- ротационные гомогенизаторы со сферическим движением (например, Turbula)
- турбулентные гомогенизаторы (например, Drais)

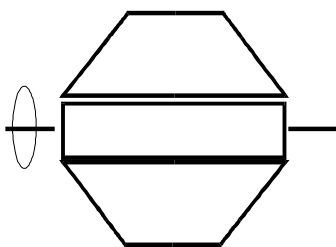
□ **вертикальные со стационарной камерой**

- гомогенизаторы с мешалкой и режущим ножом (например, Diosna)
- гомогенизаторы со шнековой мешалкой (например, Nautamix)

По окончании приготовления смеси гранулята, смесь обычно растирается на протирочных мельницах, которые обеспечивают заданную величину частиц гранулята.

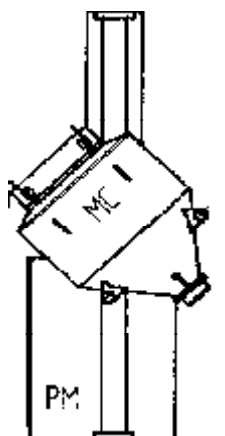
### Горизонтальные ротационные

#### *Гомогенизаторы разной формы*

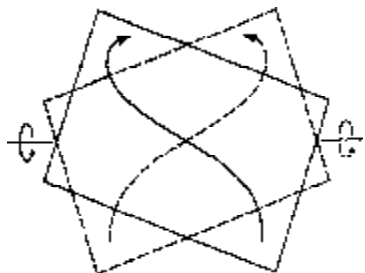


Работают по принципу диффузионного смешивания. Это простые установки с камерами разной формы, например, двойной конус и т.п.. Емкость (камера) вращается вокруг горизонтальной оси, материал опрокидывается через вновь образующиеся плоскости. С помощью формы емкости и встроенных внутри гомогенизатора приспособлений можно воздействовать на процесс гомогенизации и грануляции. Установка такого типа используется главным образом для сухой грануляции.

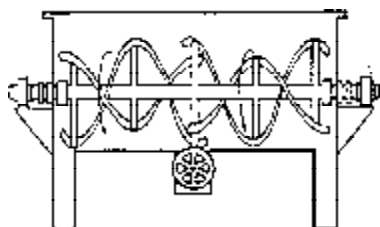
#### *Гомогенизатор контейнерный*



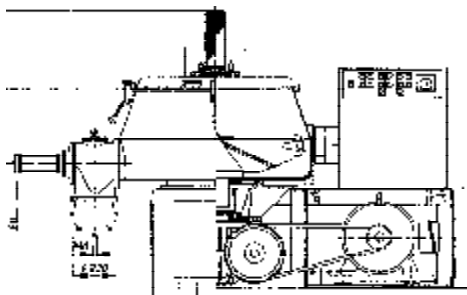
Данные типы гомогенизаторов работают по принципу конвекции. Емкость (контейнер) вращается вокруг горизонтальной оси или совершает сферическое движение. Это приводит к перемещению материала в гомогенизаторе. К преимуществам подобного решения относится возможность использования транспортных контейнеров для гомогенизации и грануляции без дальнейшей манипуляции с материалом. Установка такого типа используется главным образом для сухой грануляции.

*Гомогенизаторы со сферическим движением*

Работают по принципу конвекции. Емкость в форме цилиндра закреплена таким образом, что она вращается вокруг двух осей. Это приводит к сферическому вращению емкости, а внутри емкости происходит перемещение частиц. К преимуществам подобного решения относится возможность использования транспортных контейнеров без дальнейшей манипуляции с материалом. *Преимущества гомогенизаторов, работающих на перечисленных принципах, – простота очистки, простота контроля очистки и простота конструкции. К недостаткам можно отнести относительно большое соотношение между полезным объемом и номинальным объемом емкости.*

*Турбулентные гомогенизаторы*

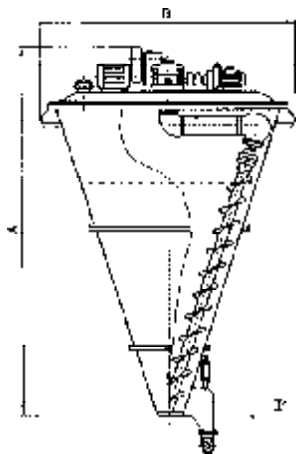
Работают по принципу конвекции. Очень эффективные гомогенизаторы. В горизонтальной стабильной емкости вращается вал, осаженный лопатками, которые совершают орбитальное движение в непосредственной близости от стенки емкости и приводят в движение гомогенизуемый материал. При обратном ходе лопаток происходит выгрузка смеси. Конструкция сложная по решению подшипников, сальников и приводов. Скорость сухой гомогенизации чрезвычайно высока (всего несколько минут), поэтому такая установка подходит для приготовления часто повторяющихся серий большого веса.

*Гомогенизаторы с режущим ножом*

Работают по принципу смешивания мокрой смеси отрезанием. Мешалка совершает орбитальное движение около дна реактора и приводит перемешиваемый материал в смерчевое движение. Тем самым достигается скоростное, равномерное и щадящее разделение. Во избежание образования скоплений в стенке установлен горизонтальный режущий нож.

Такие установки удобны для приготовления влажных смесей. Они хорошо очищаются.

### Гомогенизаторы со шнековой мешалкой



Работают по принципу конвекции. Шнековая мешалка совершает орбитальное движение вдоль внутренней стенки конусообразной емкости. Это приводит как к смешиванию вещества, так и одновременно к перемещению материала снизу вверх (подъем). Скорость частиц по направлению вниз в конусообразном сосуде возрастает с уменьшением диаметра емкости. *Преимущества гомогенизаторов, работающих на перечисленных принципах, – быстрая и эффективная гомогенизация и небольшое соотношение между полезным и номинальным объемом емкости. К недостаткам относится сложность установки, смазка механических мешалок, усложненная очистка и застойная зона в верхней и нижней части установки.*

### Экспозиция продукта

Методика ISPE вводит в инженерную практику понятие "степень экспозиции (незащищенности от воздействия среды) продукта" (Degree of Product Exposure - DPE). Под этим понимается время или интенсивность воздействия окружающей среды на незащищенный продукт. Введены три следующие ступени классификации экспозиции продукта:

- закрытый
- открытый
- кратковременно экспонированный (на короткое время подвержен воздействию окружающей среды).

Такое разделение очень важно для определения масштаба валидации. Методика ISPE приводит следующие определения:

- Следует валидировать все критические шаги и критические параметры. Параметры, определяющие критические шаги, должны быть валидацией подтверждены.
- Система критическая и должна валидироваться, если она находится в прямом физическом контакте с продуктом или использует измерительное оборудование, оборудование для мониторинга либо записывающее оборудование для наблюдения за критическими параметрами.

Проводить валидацию следует везде, где:

- продукт при переработке в течение всего времени либо кратковременно подвергается воздействию окружающей среды
- используется оборудование для измерений, мониторинга либо записи параметра, которое с позиции GMP является критическим, т.е. может повлиять на эффективность, безопасность и качество лекарства, а тем самым имеет отношение и к здоровью пациента

### **Защита экспонированного продукта**

Главная задача валидации – заниматься проблематикой защиты продукта, который подвергается воздействию окружающей среды. Валидация должна доказать, что продукт не может быть контаминирован в ходе процесса сушки от следующих источников:

- контаминация от воздуха сушки
- перекрестная контаминация от предыдущего производства
- сбой какой-либо из подсистем, которые служат для вспомогательных функций

### **Предпосылки для успешной валидации**

Основная предпосылка – правильно составленная спецификация, которая позволит практически решить все проблемы, связанные с критическими параметрами. Поскольку речь идет об оборудовании с несколькими подсистемами, необходимо эффективное сотрудничество с производителем сушилки с псевдооживленным слоем. Сотрудничество особенно важно при:

- определении критических параметров и критериев приемлемости
- выборе технического решения критического оборудования
- выборе будущего способа валидации
- определении объема документации

### **Объем валидации**

Валидация оборудования для грануляции выполняется в полном объеме всех шагов по валидации.

Речь идет о следующих взаимосвязанных шагах:

- спецификация (на элементы системы)
- аттестация проекта как целого либо проекта отдельной машины - DQ (Design Qualification)
- аттестация установленного оборудования -IQ (Installation Qualification)
- аттестация функционирующего оборудования - OQ (Operation Qualification)
- аттестация в эксплуатации – валидация процесса - PQ (Performance Qualification)

- проект мониторинга
- порядок профилактического обслуживания

### ***Пример последовательности полного объема валидации сушилки с псевдооживленным слоем***

#### **Подготовительные шаги валидации**

В связи с тем, что сушилка с псевдооживленным слоем состоит из нескольких подсистем, необходимо в ходе подготовительных шагов подготовить сначала валидацию подсистем, а затем и валидацию машины как целого.

Предполагается, что оборудование будет полностью смонтировано, а также будут выполнены пуско-наладочные работы. В ходе пуско-наладочных работ предполагается обучение обслуживающего персонала, отладка программного обеспечения, валидация вспомогательных носителей, которые используются для работы сушилки и т.п.

#### **Собственно валидация Спецификация**

Спецификация часто появляется на стадии разработки проекта или даже независимо от него. К основной обязанности валидационной группы относится следить за тем, чтобы спецификация была правильно составлена и стала составной частью условий контракта на закупку оборудования.

На этом месте следует вновь подчеркнуть принципиальное значение спецификации в форме письменного документа. Такой документ предназначен:

- для определения предмета закупки в контракте
- для определения условий сдачи-приемки
- как исходная информация для проекта
- как исходный документ для валидации, особенно IQ

С практической точки зрения следует видеть и то, что спецификация принципиально влияет на цену оборудования. В настоящее время принято, что общая цена калькулируется с учетом отдельных позиций и дополнений по “желанию” заказчика. Обычно практика такова, что при снижении цены некоторые позиции опускаются без исследования, повлияет ли этот факт на будущую функциональность оборудования.

*Спецификация на сушилку с псевдооживленным слоем должна содержать, по меньшей мере, следующие вид параметров и информации:*

- *технологические требования*
  - информация об обрабатываемом материале
  - требования к производительности
  - рабочие условия (температура, давление, и т.п.)
  - критические технологические параметры
  - критерии приемлемости

- требования по фильтрации воздуха для сушки
- требования по регулированию влажности воздуха для сушки
- требования к погрузочно-разгрузочным работам (засыпание, высыпание)
- требования по очистке и мойке (CIP)
- требования к управлению процессом
- требования к ведению документации в ходе процесса
- особые технологические требования
- *технические требования*
  - геометрические габариты оборудования (чертеж)
  - связь с другими системами
  - исполнение - материал
  - электрическая система
  - соблюдение национальных правил техники безопасности
  - измерительные приборы и их калибровка
  - спецификация пользователя по системе управления по GAMP4
  - система единиц (система SI)
  - обвязочные габариты
  - требования к транспорту
  - требования к периферийным и обслуживающим устройствам
  - требования по энергоносителям
  - запасные части и их доступность
  - сервис и техническое обслуживание
- *остальные требования*
  - документация
  - способ валидации (лучше всего – валидационный мастер-план)
  - обучение персонала
  - порядок приемки
  - решающие для приемки параметры и критерии
  - гарантии
  - сервис и доступность запасных частей
  - порядок и организация заводских приемных испытаний (Factory Acceptance Tests - FAT)
  - порядок приемки оборудования у производителя (Site Acceptance Test - SAT)
  - порядок приемки оборудования у заказчика, в том числе и шаги валидации (Commissioning)
  - доля участия поставщика в валидации

Из круга параметров спецификации должна быть четко видна потребность заказчика получить как можно больше

возможностей для успешного проведения следующих шагов валидации.

Общепринято определять технические параметры. Но пока еще не стало достоянием текущей практики требовать документацию на оборудование в такой форме, чтобы использовать ее как часть документов для валидации. При этом важно иметь информацию о системе управления, измерительных приборах и всех остальных элементах, которые важны с точки зрения влияния:

- на качество продукции
- на стандартность процессов

Такая информация не должна оставаться засекреченной для эксплуатационников, поэтому необходимо наличие документации, которая полностью описывает систему управления, ее функции и конструкцию используемых программ.

## IQ

Аттестация установленного оборудования служит для проверки основных параметров спецификации до монтажа, в ходе монтажа либо непосредственно по окончании монтажа.

Главное назначение и цель аттестации – констатировать, что установлено действительно такое оборудование, которое было на предшествующей ступени специфицировано, спроектировано и заказано по контракту, а также документировать все отклонения.

Рекомендуется объединить физическую приемку машины от производителя (Commissioning) с аттестацией установленного оборудования. В таком случае документ по IQ составляется в форме двухстороннего протокола, в котором обе стороны подтверждают, был ли параметр выдержан, или нет.

Также весьма рекомендуется связывать определенную часть цены по контракту с выполнением условий в отдельных шагах валидации. IQ как раз такой шаг, когда имеется возможность убедиться в комплектности поставки.

Составление протокола и проведение IQ представляет следующий круг работ в рамках IQ:

### *a) Работа по составлению документации*

- Цели IQ
- Масштаб аттестации
- Ответственность (фирм, сотрудников)
- Используемые стандарты, правила и документы
- Описание системы, главные технические параметры и данные по производительности
- Собственно процедура валидации
  - последовательность IQ
  - IQ протоколы
  - Критерии приемлемости

- Калибровочная документация и контроль срока действия калибровки
  - Контроль документации и проекта
  - Контроль отдельных элементов машины и документация по ним
  - Контроль руководства по обслуживанию и эксплуатации
  - Контроль предпосылок по соблюдению главных параметров
  - Контроль документации по материалам и сварных швах оборудования
  - Контроль схем трубопроводов и контрольных систем P&ID (Process & Instrumentation Diagrams)
  - Контроль пробоотборников
  - Контроль обвязки на энергоносители и вспомогательные системы
  - Контроль измерительных и регулировочных элементов и связанная документация
  - Контроль электроподключения и связанная документация
  - Контроль системы как целого
  - Контроль очистки системы
  - Контроль оборудования для CIP
  - Контроль кондиционера для сушильного воздуха
  - Контроль системы управления
  - Контроль комплектности принадлежностей, специального инструмента и запасных частей, необходимых для эксплуатации
  - Контроль обучения обслуживающего персонала
  - СОП по обслуживанию системы, пробоотбору и т.п.
- Документальное отражение изменений
  - Заключение
  - Рекомендации

*б) Пуск системы в эксплуатацию и ее подготовка к ОQ*

- Испытания всех механических и электрических функций
- Ввод в эксплуатацию всех измерительных приборов и системы управления
- Проведение первого цикла CIP
- Разработка главных СОПов по работе оборудования
- Подготовка к началу текущего производства

## ОQ

Аттестация функционирующего оборудования представляет собой ввод машины в эксплуатацию и проведение тестов без загрузки либо с имитациями загрузки.

Цель этого шага – отладка всех функций машины и испытание ее функций “вхолостую”. Очень важной частью ОQ является полная наладка элементов регулирования и управления, контроль измерительных приборов и изыскание



мелких недостатков, которые появились при монтаже либо в связи с непоследовательностью отдельных операций по комплектации.

Аттестация функционирующего оборудования должна быть разделена на следующие единичные валидационные операции:

- кондиционер (воздухоподготовка)
- температурное поле в сушильной камере
- система фильтрации на выходе из сушильной камеры
- СІР система очистки как таковая
- система управления
- автоматический транспорт (если входит в состав машины)

Для отдельных операций можно использовать методику, применяемую для валидации других видов оборудования, где процессы валидации стандартизированы практически во всем мире:

- для тестирования кондиционера (воздухоподготовка) можно воспользоваться методикой тестирования как для чистых помещений. То же самое действует и для системы сепарации. Можно использовать одинаковые методы для измерения:
  - воздухопроизводительности
  - скорости потока
  - целостности HEPA фильтров и герметичности монтажа
  - числа механических частиц за HEPA фильтром
  - микробиологического мониторинга
- для тестирования сушильной камеры можно воспользоваться той же методикой, которая используется для исследования температурного поля стерилизационных камер
- тестирование системы СІР представляет собой использование одинакового универсального метода, который применяется для тестирования систем СІР и реакторов, в которые загружают материалы в соответствии с рецептурой, на стерильном и других производствах, и т.п.
- для валидации системы управления можно воспользоваться методом по GAMP4

Очень важным условием успешного проведения ОQ является валидация источников энергии и носителей. Без знания того, что можно полагаться на распределенности отдельных энергоносителей вряд ли можно успешно завершить данную фазу валидации. Очень часто именно недостатки на источниках энергии, неправильном подключении и т.п. приводят к нарушениям в работе машины и неприемлемым результатам ОQ.

Валидационный протокол по OQ и собственно OQ включает следующие основные области:

*а) Работа по составлению документации*

- Цели OQ
- Масштаб аттестации
- Ответственность (фирм, работников)
- Используемые стандарты, правила и документы
- Описание машины или целой линии, главные технические и мощностные параметры
- Описание собственно процедуры валидации
  - последовательность OQ по отдельным единичным аттестациям
  - OQ протоколы по отдельным шагам валидации
  - Критерии приемлемости
  - Документирование изменений и отклонений
- Заключение
- Рекомендации

*б) Тесты по аттестации*

- Тесты отдельных основных функций машины
- Тесты машины в разных рабочих режимах
- Тесты машины для разных видов упаковочного материала
- Нагрузочные тесты и стрессовые ситуации
- Тесты блокировки и предохранительных элементов
- Тесты системы управления и записывающего оборудования
- Тесты сигналов тревоги

## PQ

Аттестация в эксплуатации – это практическая демонстрация производства регламентированных серий продукта. Продукт можно заменить плацебо по экономическим или гигиеническим соображениям. Плацебо не по всем параметрам эквивалентный заменитель продукта. Поэтому к испытаниям с использованием плацебо в ходе аттестации в эксплуатации следует приступать только в тех случаях, когда можно считать плацебо достоверной имитацией действительного продукта.

Общепринято, что испытание оборудования на трех сериях, изготовленных без нарушений или отказа оборудования, можно считать достоверным проведением аттестации в эксплуатации. Если предполагается переработка сильно отличающихся материалов по разным технологиям, следует выполнить тестирование, по меньшей мере, трех серий для каждого типа материала.

Валидационный протокол PQ и собственно PQ включает следующие основные области:

*а) Работа по составлению документации*

- Цели PQ
- Масштаб аттестации
- Ответственность (фирм, работников)
- Используемые стандарты, правила и документы
- Описание машины, главные технические и мощностные параметры
- Спецификация для межоперационного контроля и заключительного контроля продукта
- Перечень используемых аналитических методов и СОПов
- СОП по пробоотбору
- Описание собственно процедуры валидации
  - Последовательность PQ для производства отдельных серий
  - протоколы PQ для отдельных серий
  - План отбора проб
  - Критерии приемлемости
  - Документирование изменений и отклонений
- Заключение
- Рекомендации

*б) Аттестация в эксплуатации*

- Изготовление не меньше трех идущих подряд серий в соответствии с письменной процедурой
- В качестве альтернативы можно выполнить ретроспективную оценку не меньше 20 изготовленных подряд серий

**Заключительный отчет**

Заключительный отчет предназначен для ведущих менеджеров фирмы, инспекций и аудиторов как сводный информационный материал. Он также может служить как окончательное подтверждение правильной поставки машины и освободить заставу по контракту.

Отчет должен быть составлен следующим образом:

- Описание системы и главные спецификации
- Обзор всей документации по валидации
- Краткое описание валидации
- Главные заключения по валидации
- Совокупность рекомендаций

По практическим соображениям объем заключительного отчета о валидации не должен превышать 10 - 20 страниц. Его назначение – предоставить возможность ориентироваться в валидационной документации и облегчить ее отслеживание.

**Мониторинг, профилактическое обслуживание, ревалидация**

Так же, как в заключение каждого процесса валидации, так и при валидации сушилки с псевдоожиженным слоем

предполагается в первую очередь предоставление информации для составления плана контроля важнейших параметров (мониторинг) или параметров, которые оказались в ходе валидации неустойчивыми и слабыми. Валидация должна показать и те точки и части оборудования, которые следует регулярно заменять или проводить их сервис в режиме профилактического обслуживания.

Ревалидацию следует проводить не меньше одного раза в год или в случае замены какой-либо из критических частей оборудования.

### ***Пример последовательности полного объема валидации ротационных грануляторов и грануляторов-смесителей***

Грануляция обычно представляет собой технологический процесс, требующий наличия очень хороших технологических и эмпирических знаний. Это собственно “ноу-хау”, которое на любой фармацевтической фирме создается годами, а его носителем обычно бывает небольшая группа специалистов. От валидированного процесса грануляции ожидается, что он будет в состоянии предоставлять стандартный гранулят независимо от эмпирического подхода обслуживающего персонала.

До начала валидации необходимо взвесить все сведения и опыт, которые по процессу существуют. В первую очередь необходимо знать, новый ли это процесс или процесс действующий. Для нового процесса будет отдано предпочтение подходу перспективной валидации и можно предположить, что в ходе валидации будет частично проводиться и апробация процесса с оптимизацией его параметров. В то время, как для существующих процессов, можно использовать либо методы ретроспективной валидации, либо методы текущей валидации, причем в большинстве случаев требуется подтверждение уже известных параметров процесса, которые гарантируют достижение требуемого качества приготовляемой смеси (гранулята).

Проведение собственно валидации процесса гомогенизации такое же, как для валидации сушилки с псевдооживленным слоем. Сосредоточим свое внимание на проведении аттестации установленного оборудования (IQ), функционирующего оборудования (OQ) и аттестации в эксплуатации (PQ).

Здесь следует напомнить, что PQ связана с проверкой непосредственно на продукте. На практике, однако, иногда бывает сложно четко различить OQ и PQ в случаях, когда будет принято решение тестировать оборудование с плацебо уже в ходе OQ.

### Аттестация установленного оборудования

Данный шаг валидации – это в первую очередь необходимость проверить соответствие спецификации на предусмотренный проектом гомогенизатор с фактическим состоянием, т.е. его установку. Естественно, нас прежде всего интересует та часть спецификации, которая связана с критическими параметрами. Анализ критических шагов и параметров следует, конечно, выполнить со проверки на соответствие со спецификацией, а в ходе аттестации установленного оборудования использовать результаты такого анализа. С точки зрения критических шагов ротационные грануляторы и грануляторы-смесители оцениваются как простые установки.

На практике можно направить внимание только на следующие параметры:

- число оборотов мешалки
- время смешивания
- материал в контакте с продуктом
- порядок пробоотбора в ходе валидации и процесса
- мойка оборудования

На более сложных установках может добавиться система управления и дозировки раствора гранулята или какого-либо компонента гранулята.

На практике это означает довольно простую проверку документации и реального состояния машины. Обычно одновременно проводится тест работы машины с контролем правильности оборотов вращающихся частей, блокировок и т.п.

Параллельно выполняется контроль остальных технических узлов гранулятора. На практике это означает в первую очередь проверить собственные параметры установки (материал исполнения, сварные швы, габариты, форму, систему загрузки и опорожнения, скорость-число оборотов и т.п.), подключение систем поддержки, инсталляцию системы управления, включая контроль калибровочных сертификатов измерительных приборов, требования по техническому и сервисному обслуживанию, а также весь комплект документации поставщика.

В качестве важного критерия на стадии IQ считается тип материала частей, которые находятся в контакте с материалом. В случае сомнений можно воспользоваться комплектом для тестирования нержавеющей стали фирмы “KOSLOW”, США „The Stainless Steel ID Kit 1542C, Distinguish 316/304 & Low Carbon Grades“.

### Аттестация функционирующего оборудования

Данный шаг валидации - это проверка способности оборудования достигать параметров по спецификации с плацебо (или с согласованным продуктом). OQ выполняется при различных заданных параметрах установки, когда идет апробация на оптимальные параметры либо используется метод наихудшего случая, или проверка стандартного состояния. Следует по меньшей мере проверить:

- систему загрузки и опорожнения
- отдельные шаги гомогенизации при разных параметрах (число оборотов, время и способ перемешивания)
- влияние загрузки гомогенизатора (на 30, 70, 100%)
- система управления (отдельная часть валидации)
- очистка оборудования

На практике мы можем измерять скорость вращения вращающихся частей при разных заданных параметрах. Для этой цели воспользуемся калиброванным тахометром.

Зарубежные источники приводят в качестве метода одновременное измерение электрических величин двигателей приводов. В качестве критериев приемлемости эти источники приводят следующие параметры:

- колебания напряжения в  $V \pm 10\%$  от номинального значения, приведенного на табличке двигателя
- сумма показаний по току в А всех двигателей при состоянии максимальной нагрузки не должна выйти за пределы номинального значения соответствующего защитного автомата по току даже при бросках тока

Если гранулятор оборудован системой SIP, то рекомендуется выполнить тест на степень очистки с помощью ФЛЮОРЕСЦЕИНА. В ходе OQ проводится только тестирование способности системы SIP охватить всю внутреннюю поверхность установки, в том числе и встроенные приспособления.

**Аттестация в эксплуатации** Данный шаг валидации выполняется непосредственно с выбранным продуктом при заданных стандартных параметрах процесса. Его можно выполнить в форме перспективной валидации с минимально тремя сериями либо в форме ретроспективной валидации с минимально двадцатью идущих подряд серий, изготовленных при стандартных условиях. Основное назначение PQ – доказательство достаточной однородности (гомогенности) изготавливаемой смеси, которая оценивается по отдельным параметрам качества с помощью методов SPC (статистический контроль процесса - statistical process control, например, значения индекса возможностей процесса - СРК, гистограммы, регулировочные графики) или с

помощью метода ANOVA. Цель PQ – доказательство стандартности процесса гомогенизации. Также очень важное значение имеет проверка влияния исходных веществ как на параметры процесса, так и на качество продукции. Ключевая точка аттестации в эксплуатации – методика отбора проб и последующих анализов. Если установка исполнена без возможности выполнения необходимого отбора проб, то результат данного шага валидации всегда остается несколько сомнительным.

Следующие параметры качества используются как для характеристики гранулята, так и порошковых смесей:

- внешний вид
- распадаемость (растворимость)
- размер частиц
- свойства текучести (скорость, насыпной угол)
- плотность (насыпная, кажущаяся = сотрясательная)
- содержание влаги
- состав и равномерность состава (действующее вещество, вспомогательное вещество)

Метод оценки зависит от выбранного плана пробоотбора. Отобранные пробы должны быть репрезентативными для всего объема гранулята (смеси).

Общая оценка качества смеси проводится на основании средних значений (или предельных значений), но в первую очередь на основании стандартных отклонений (или диапазона) этих значений.

## Заключение

На примере метода валидации показана необходимость комплексного подхода к валидации. В предыдущем тексте также показана необходимость хорошо знать отдельные валидационные процедуры, которые затем используются для валидации сложных машин. Валидация сушилки с псевдооживленным слоем и встроенной системой управления относится к сложным процессам валидации. Валидация остальных грануляторов на стадии IQ и OQ – более простая задача. Основная нагрузка валидации приходится в таком случае на валидацию процесса.

## III. Валидация однородности смеси

---

### Введение

Одна из серьезных проблем, с которыми на сегодняшний день сталкиваются производители твердых лекарственных форм, - это валидация однородности смеси. Несмотря на то, что речь идет только о единичной операции (процедуре), которая входит в состав общего процесса производства таблеток или капсул, для данной проблематики характерны определенные специфические аспекты, которые следует рассматривать самостоятельно.

Ряд современных сведений и требований, которые появляются при валидации таблеток или капсул, прямо или косвенно исходят из решения судьи Уолина в судебном процессе США против Barr Laboratories, который был связан с неудовлетворительным производством таблеток. Заключение, высказанное на этом процессе, много лет влияли на оценку производства твердых лекарственных форм, поэтому представляется необходимым включить их в валидационные исследования.

В настоящее время существуют два различных подхода к проведению валидации однородности смеси:

- подход FDA (исходящий из решения судьи Уолина)
- подход PDA (исходящий из статистического доказательства однородности)

Ниже по тексту будут приведены основные требования обоих подходов, а для валидации однородности смеси будет подробно рассмотрен процесс PDA (*Parenteral Drug Association*).

### Подход FDA

Именно решение судьи Уолина привело к тому, что FDA пересмотрела и модифицировала свою тактику по доказательству однородности смеси и методы пробоотбора. В результате возник подход, который исходит из предпосылки, что современная технология позволяет отобрать репрезентативные образцы из рабочих смесей. FDA требует, чтобы финишная смесь каждой серии проходила рутинное тестирование на однородность API (активного фармацевтического ингредиента), несмотря на адекватную валидацию процесса и другие проверки.

Применение решения судьи Уолина привело к введению следующих требований FDA по валидации однородности смеси:

- образцы
  - следует отбирать так, чтобы они были для данной смеси репрезентативными



- можно отбирать либо из смесителя (гомогенизатора), либо из контейнеров
  - из всего объема смеси следует отобрать не меньше 10 образцов, в том числе и из возможных “мертвых зон”
  - масса отдельного образца должна приближаться к трехкратной единичной дозе лекарственной формы
  - можно отобрать и более крупные образцы, которые затем в лаборатории подлежат делению, но только в случае, если при обращении с ними предотвращено их дальнейшее смешивание или разделение (ослабление)
- критерии приемлемости
- содержание API в каждом образце смеси должно соответствовать спецификации 90-110 % от заявленного значения
  - максимальное относительное стандартное отклонение (*RSD*) для образцов смеси должно составлять 4 - 5 %
  - FDA не рекомендует использовать при оценке однородности смеси лимиты для однородности содержания готовой продукции (85-115 %)
  - более строгие критерии приемлемости необходимы, так как последующее хранение или переработка смеси на готовые таблетки либо капсулы может привести к разделению смеси
  - слишком свободные критерии приемлемости (широкий диапазон) могут привести к выдаче разрешения на переработку смеси без обнаружения ошибок, а в результате – к ошибкам в содержании API в готовой продукции
- инспекция
- широкие критерии приемлемости (т.е. больше, чем 90 – 110%) для образца смеси считаются отклонением от современной надлежащей производственной практики - GMP
  - отклонение менее значимо, если результаты по смеси находятся в пределах определения содержания в готовой продукции
  - дефекты в однородности смеси для лекарственных средств с высокими дозами и широким терапевтическим диапазоном считаются менее значимыми, чем для лекарственных средств с низкой дозировкой и узким терапевтическим диапазоном действия

### Подход PDA

В специальной литературе было опубликовано, что современная технология пробоотбора сталкивается с рядом

проблем, и в сочетании с критериями приемлемости, которые не опираются на статистические методы, может привести к значимым ошибкам при валидации либо при тестировании смесей.

Поэтому комиссия по валидации процесса твердых лекарственных форм при PDA пересмотрела свой подход к анализу однородности смесей и выпустила техническую записку (Technical Report No. 25 „Blend Uniformity Analysis: Validation and In-Process Testing“), чтобы объяснить аспекты, которые влияют на процессы валидации и критерии приемлемости. В названной технической записке описаны:

- метод определения соответствующего размера пробы
- холистический подход для валидации и критериев приемлемости
- использование правильных аналитических методов
- рекомендации по расследованию результатов OOS (вне рамок спецификации)

Вся техническая записка по проведению валидации однородности смеси опирается на размышления о смешивании и методы пробоотбора. Предполагается, что если процесс прошел один раз валидацию, то мониторинг его соответствия может проводиться путем тестирования готовой продукции. Рутинный анализ однородности смеси не обязательно проводить как тест производственного контроля в процессе, который был правильно специфицирован, правильно управляется и прошел валидацию.

Надежность валидации процесса зависит от комплексности подхода ко всем аспектам, которые влияют на смешивание. К ним относятся:

- спецификация ингредиентов и процессы QC
- квалификация и сертификация поставщика
- квалификация, техническое обслуживание и калибровка оборудования
- утвержденные и документированные процессы смешивания и грануляции (очередность, оборудование, время, скорость, и т.п.)
- контроль факторов окружающей среды, которые могут повлиять на смешивание (например, статический заряд, разложение активного ингредиента)
- контроль за изменениями
- обучение персонала

### Валидация однородности смеси

Из приведенной выше информации вытекает, что валидация однородности смеси – комплексная проблема. С практической позиции поэтому рекомендуется разделить все

операции, связанные с доказательством однородности смеси и с проверкой процедуры смешивания, следующим образом:

Фаза до валидации (фаза оптимизации)

- пробоотбор порошковых смесей
- число образцов
- оптимизация параметров процесса

фаза валидации (PDA)

- холистический подход
- анализ рассеяния/синтезом

### Пробоотбор порошковых смесей

Пробоотборная игла либо полый пробоотборник представляют собой современное состояние технологии отбора проб. Доказательство однородности содержания смеси сложно как раз в связи с возможностью ошибки при пробоотборе (т.е., физико-химические свойства образца значительно отличаются от смеси, из которой он был отобран). Современная технология не предоставляет метода для универсального отбора малых репрезентативных образцов из крупных порошковых смесей. На ошибку пробоотбора может влиять:

- исполнение пробоотборника
- методика пробоотбора
- физико-химические свойства смеси

*Исполнение пробоотборника*      Общая геометрия пробоотборника может повлиять на отбираемый образец. Производители фармацевтической продукции используют либо пробоотборники, доступные в коммерческой сети, либо изготавливают собственные пробоотборники. Пробоотборники обычного исполнения состоят из двух концентрических тубусов. Внутренний тубус цельный, с одной или двумя камерами, которые позволяют набирать пробу. Наружный тубус полый, в нем имеются отверстия, которые установлены против камер во внутреннем тубусе. Правильное исполнение характеризуется острым наконечником, который облегчает попадание в нерасфасованную порошковую массу. Рукоятка, расположенная на верхнем конце, используется для поворота внутреннего тубуса таким образом, чтобы пробоотборник открывался или закрывался. В идеальном случае в ходе пробоотбора закрытый пробоотборник погружается внутрь порошкового слоя в нужном месте. После чего пробоотборник открывается и, тем самым, создается возможность попадания пробы материала в камеру (либо в камеры) внутреннего тубуса. Наконечник пробоотборника закрывается, вытягивается из массы, проба высыпается, собирается и подвергается анализу.

Имеются в наличии пробоотборники различной длины и размера (разное число, размер и геометрия пробоотборных

камер). Некоторые пробоотборники имеют множество камер, которые находятся в его боковой части. Такой тип пробоотборника можно использовать для отбора множественных образцов с разной глубины внутри слоя или отдельной пробы с четко определенного места.

#### *Методика пробоотбора*

Методика пробоотбора – второй фактор, который может повлиять на ошибку в пробоотборе. При погружении пробоотборника в слой порошка слой деформируется за счет того, что материал из верхних слоев вносится вниз по направлению к нижним слоям. Теоретически размер такой деформации может зависеть от того, как пробоотборник погружается в слой – мягким, резким или вращающимся движением. Угол, под которым пробоотборник погружается в слой порошка, может повлиять на ошибку пробоотбора (например, было доказано, что пробоотборник, погружаемый в перпендикулярном направлении, может вынести образцы с частицами, размер которых отличается от ситуации, когда тот же пробоотборник погружается в слой под острым углом). Кроме того, на пробоотборнике, который погружается под острым углом, камера пробоотбора может быть повернута в ходе пробоотбора о направлению вниз (6:00) либо вверх (12:00), либо где-то между этими точками. То есть, важно, чтобы оператор получал образцы одним и тем же методом.

Ошибка пробоотбора может также зависеть от глубины слоя, поскольку статическое давление нерасфасованного слоя порошка вдавливают материал в камеру пробоотбора. Это давление значительно выше на дне большого контейнера, чем посередине или близко к поверхности.

#### *Физико-химические свойства смеси*

Силу, необходимая для погружения длинного пробоотборника в толстый слой порошка, также следует предвидеть. Эта сила зависит от физических свойств состава смеси и может привести к утрамбовке смеси, истиранию различных частиц и другим деформациям слоя. Если смесь характеризуется широким диапазоном распространения по размеру частиц, то может произойти проникновение мелкого материала в грубый материал, за счет чего получают образцы, которые не будут репрезентативными для нерасфасованной смеси.

Кроме того, если пробоотборник используется для отбора проб из гомогенной смеси, которая состоит из порошков с различными характеристиками текучести, то порошок с медленной текучестью будет в первую очередь набираться в камеры пробоотборника, что в результате также приведет к наличию нерепрезентативного образца.

Некоторые АРІ и вспомогательные вещества могут также прилипать к поверхности пробоотборника, что может привести к измеряемой ошибке пробоотбора, особенно для продуктов с низкой концентрацией лекарственного средства.

Эффективность пробоотборника была лучше всего обобщена Теренсом Алланом в его монографии об измерении частиц:

***“Правильность или неправильность пробоотборной иглы сравнима с правильностью отбора проб с помощью совка и в целом от ее использования следует отказаться.”***

К сожалению, заключение судьи Уолина заставило производителей фармацевтической продукции заниматься этой неадекватной технологией в ходе валидации процесса и в ходе рутинного производства. Поэтому сотрудниками исследовательских лабораторий следует перед собственно валидацией процесса дать оценку описанных выше факторов и их влияния на однородность для каждого состава продукта.

### **Количество пробы**

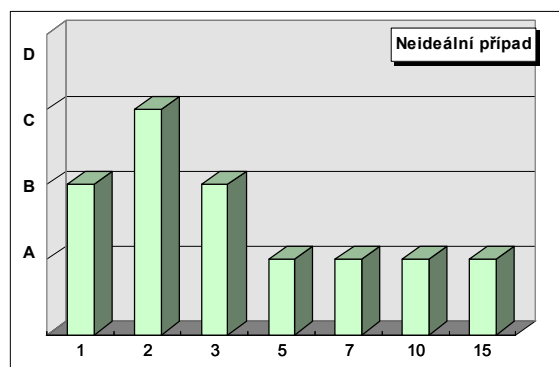
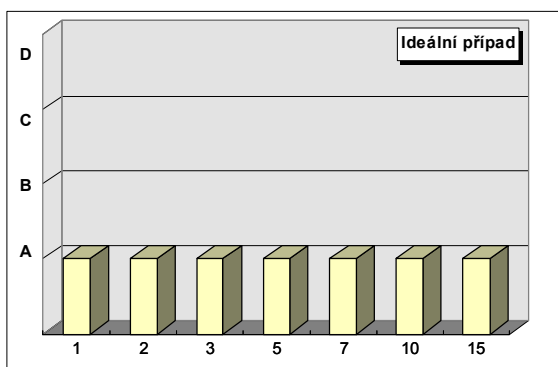
Перед собственно валидацией следует также определить минимальное количество пробы, которое будет адекватно распространению активного вещества для данного состава смеси и для данного производственного процесса. Как правило, такие исследования проводятся в ходе разработки продукта и включают:

- контроль за альтернативами по количеству пробы смеси как кратного массы таблетки или капсулы (например, 1х, 3х, 5х, 10х 20х, 30х и т.д.)
- для каждого количества пробы следует брать несколько образцов смеси из нескольких точек (не меньше 10)
- каждый образец смеси анализируется как целое без дальнейшего деления
- для каждого количества образца смеси рассчитывается среднее значение и стандартное отклонение образца
- проводится пробоотбор продукта (таблеток или капсул), анализ и расчет среднего значения и стандартного отклонения
- выполняется Т-тест для сравнения средних значений содержания в смеси и в продукте
- выполняется F-тест для сравнения стандартных отклонений содержания в смеси и в продукте
- оценка результатов выполняется по таблице

Статистическая классификация смесей и продуктов		
Результат	Статистические заключения	Замечания
A	$SD_{\text{смеси}} \leq SD_{\text{продукта}}$ $\phi_{\text{смеси}} = \phi_{\text{продукта}}$	Склонность к неравномерности образца не отмечена. Такой результат считается удовлетворительным. Минимальное количество образца, для которого действуют такие условия, следует использовать для валидации однородности смеси
B	$SD_{\text{смеси}} > SD_{\text{продукта}}$ $\phi_{\text{смеси}} \neq \phi_{\text{продукта}}$	Индицирует склонность к неравномерности. Между $\phi$ существует значительная разница, которая индицирует факт, что пробы не были взяты из одного и того же комплекса. $SD_{\text{смеси}} > SD_{\text{продукта}}$ , что доказывает неравномерность пробоотбора
C	$SD_{\text{смеси}} \leq SD_{\text{продукта}}$ $\phi_{\text{смеси}} = \phi_{\text{продукта}}$	Индицирует склонность к неравномерности. Между $\phi$ существует значительная разница, которая индицирует факт, что пробы не были взяты из одного и того же комплекса.
D	$SD_{\text{смеси}} > SD_{\text{продукта}}$ $\phi_{\text{смеси}} \neq \phi_{\text{продукта}}$	Происходит либо большая неравномерность по образцам (методика отбора проб), либо происходит значимое перемешивание. Можно решить с помощью анализа рассеяния

В идеальном случае (когда нет проблем с пробоотбором из смеси) для каждого количества пробы стандартное отклонение образца смеси не больше, чем у продукта, а средние значения образцов смеси и продукта не показывают значимой разницы (результат A). В таком случае рекомендуется минимальный практический образец.

Если же для образцов меньшего размера будут получены результаты B или C, а для образца большего размера будет получен результат A, который держится и для еще большего количества, то подходящее количество образца соответствует тому количеству, в котором как в первом был отмечен результат A.



Если обнаруживается результат D для всех количеств, то следует рассмотреть склонность к неравномерности образца с помощью анализа рассеяния компонент.

### Оптимизация параметров процесса

Перед собственно демонстрацией эффективности процесса перемешивания порошковых смесей следует также проверить важнейшие параметры процесса, т.е. способ, скорость и время перемешивания.

Способ перемешивания обычно обусловлен техническими возможностями доступных установок. Перед собственно валидацией он должен быть в достаточной степени описан.

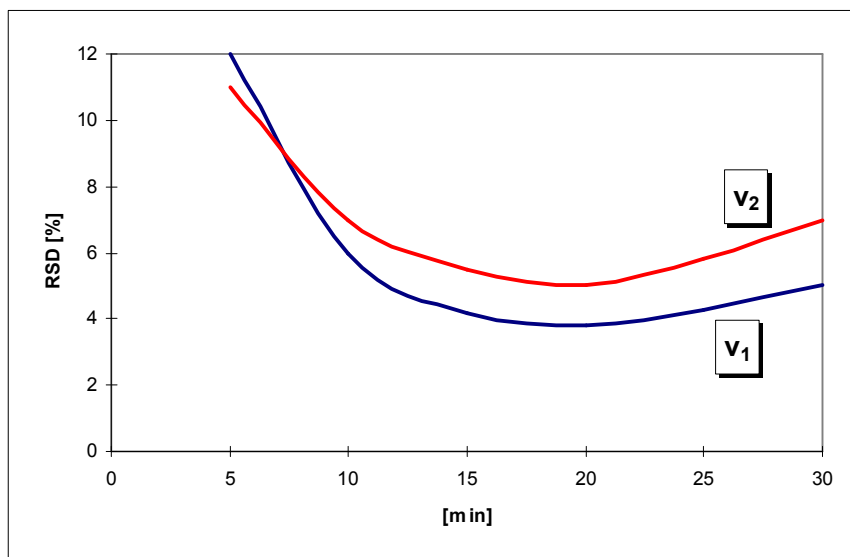
Скорость перемешивания также ограничена техническим исполнением установки. В случае, если скорость перемешивания устанавливается, необходимо в рамках оптимизации процесса выбрать наиболее приемлемую скорость для получения гомогенной смеси с подходящими физико-химическими параметрами.

Время перемешивания должно демонстрироваться для каждого процесса перемешивания (часто эта операция включается в валидацию). Если параметры способа и скорости перемешивания четко установлены, можно демонстрировать время перемешивания следующим образом:

- в соответствии с геометрией смесителя (гомогенизатора) предлагается число точек пробоотбора, порядок отбора и количество пробы
- с учетом предполагаемого времени перемешивания предлагается 5-10 интервалов для отбора проб из каждой точки
- в ходе приготовления смеси проводится пробоотбор по описанному выше плану, образцы анализируются с помощью соответствующих методов
- из полученных результатов строится график зависимости RSD индивидуальных образцов от времени
- рекомендованное время перемешивания должно выдержать критерий для RSD смеси, как будет описано ниже
- в случае, если обнаружится ошибка пробоотбора, следует приведенный способ расширить в соответствии с требованиями за счет анализа рассеяния компонент либо использовать в качестве критерия приемлемости минимальное значение RSD

Приведенный способ имеет ряд недостатков. В первую очередь это высокие технические требования к конструкции точек пробоотбора. В случае, если смеситель не оснащен пробоотборником, приходится прерывать процесс перемешивания (неадекватный процесс). Кроме того, в результате такого способа получается смесь продукта, которая обычно характеризуется неподходящей вариабельностью API

(влияние сегрегации), так что бывает сложно такие продукты отпустить на реализацию. Поэтому иногда для подобных исследований используется плацебо, которое с другой стороны не отражает с точностью свойства продукта.



### Холистический подход к валидации однородности смеси

В связи с тем, что надежда на выпуск удовлетворительного продукта при несовершенном перемешивании очень невелика, совершенный контроль финишного продукта может предоставить ценную информацию об операции перемешивания. Какой смысл в получении гомогенной порошковой смеси, если последующая сегрегация частиц даст продукт, который не соответствует спецификации. Правильная оценка продукта поможет установить определенные заключения о возможном появлении ошибки при пробоотборе из смеси.

PDA предложила так называемую концепцию “холистического подхода” для валидации однородности смеси (см. таблица), которая предполагает, что общий прогноз эффективности перемешивания и диапазон последующей сегрегации частиц после смешивания можно получить за счет тщательной оценки смеси и продукта. Только в случае, когда принимаются во внимание совместно оба состояния (т.е. смесь и продукт), можно получить правильную оценку операции перемешивания. Если же кроме этого будет подтверждена ошибка пробоотбора, PDA рекомендует использовать альтернативный анализ, который позволит откорректировать источник такой ошибки.



<b>ГОЛИСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД</b>		
<b>Шаг</b>	<b>Процедура</b>	<b>Замечания</b>
1	Оценка однородности продукта	Используются адекватные критерии приемлемости (метод Бергема, предельные допуски)
2	Оценка однородности смеси	Используются адекватные критерии приемлемости (SDPI, метод Бергема, предельные допуски и т.п.)
3	Определение статуса валидации	а) если продукт и смесь выдерживают соответствующие критерии приемлемости, валидация считается успешной
		б) если продукт не выдерживает критерии приемлемости, валидация не считается успешной
		в) если продукт выдерживает критерии приемлемости, но смесь не выдерживает критерии приемлемости, то следует расширить валидацию (например, влияние ошибки пробоотбора)
4	Статистическая классификация смеси и продукта	а) если будет обнаружено условие А, ошибка пробоотбора не индицируется
		б) если будет обнаружено условие В, С или D, то возможна индикация ошибки пробоотбора
5	Анализ рассеяния компонент	Анализ рассеяния компонент предоставляет еще одно подтверждение наличия факта ошибки пробоотбора. Кроме того, если однородность смеси приемлемая, он позволит провести и другую оценку

### *Шаг 1: Оценка однородности продукта*

Для проверки однородности продукта обычно используется фармакопейный многоступенчатый тест. Поскольку требования в USP, Eur.Pharm., IL (Чешская фармакопея) практически тождественны (см. таблицы), ниже по тексту будут приведены только требования USP.

В USP, кроме того, еще приводится требование к RSD, которое должно быть для 1-й степени теста  $\leq 6\%$ , а для 2-й степени теста  $\leq 7,8\%$ .

<b>Таблетки</b>				
Ступень/ число образцов	Число единиц в пределах			Результат
	85-115%	75-125% (за пределами 85-115)	за пределами 75-125%	
1-я ступень/10	10	0	0	OK
	9	1	0	2-я
	< 9	> 1	0	NOK
	< 10	-	> 0	NOK
2-я ступень/+20	29	1	0	OK
	< 29	> 1	0	NOK
	< 30	-	> 0	NOK
<b>Капсулы</b>				
Ступень/ число образцов	Число единиц в пределах			Результат
	85-115%	75-125% (за пределами 85-115)	за пределами 75-125%	
1-я ступень/10	19	0; 1	0	OK
	< 9	2; 3	0	2-я
	< 7	> 3	0	NOK
	< 10	-	> 0	NOK
2-я ступень/+20	27; 28	2; 3	0	OK
	< 27	> 3	0	NOK
	< 30	-	> 0	NOK

Однако, для определения приемлемой однородности продукта используются в рамках валидации более строгие методы, как, например:

- метод Бергема
- предельные допуски

Метод Бергема – отличный инструмент для доказательства способности серии таблеток или капсул соответствовать требованиям по однородности состава. Этот метод сначала требует определения вероятности (обычно 95%) во исполнение требований теста на однородность состава по USP.

Затем необходимо выделить совместную область надежности стандартного отклонения и среднего арифметического значения образцов (так называемую, характеристическую кривую). Это обеспечивает для специфицированного уровня надежности (обычно 90%), что образец был взят из комплекса в рамках этой области и с 95% вероятностью он будет удовлетворять требованиям теста на однородность по USP.

В таблицах приводятся значения вариационных коэффициентов (или RSD) для данного средне арифметического значения (выраженного в % от декларированного значения) и данное число образцов. Вариационный коэффициент образца

меньший или равный критическому вариационному коэффициенту предоставляет 90% уверенность в том, что не меньше 95% всех образцов, которые были тестированы на однородность, выдерживают требования к тесту по USP для таблеток или капсул.

Критические значения RSD (Бергем) для удовлетворения требований теста USP на однородность содержания (состава) таблеток					
Число образцов	Средний уровень содержания (% заявленного значения)				
	90	95	100	105	110
10	1,18	2,23	3,17	2,02	0,96
20	1,50	2,85	4,01	2,58	1,23
30	1,66	3,15	4,39	2,85	1,35
40	1,76	3,33	4,61	3,01	1,44
50	1,83	3,45	4,75	3,12	1,49
60	1,88	3,55	4,86	3,21	1,54
70	1,92	3,63	4,94	3,29	1,56
100	2,00	3,78	5,11	3,42	1,64

Обратите внимание, что величине числа образцов 10 и при 100 % среднем декларированном значении требуется, чтобы RSD для таблеток было  $\leq 3,17$  критическое значение). Если число образцов вырастет до 30, требуется значение RSD  $\leq 4,39$  (критическое значение). Такие требования значительно превышают по строгости и собственно тест по USP.

Критические значения RSD (Бергем) для удовлетворения требований теста USP на однородность содержания (состава) капсул					
Число образцов	Средний уровень содержания (% заявленного значения)				
	90	95	100	105	110
10	1,48	2,79	3,67	2,52	1,21
20	1,92	3,63	4,51	3,29	1,57
30	2,13	4,03	4,87	3,65	1,75
40	2,27	4,28	5,08	3,88	1,85
50	2,37	4,46	5,22	4,04	1,94
60	2,44	4,59	5,32	4,16	2,00
70	2,50	4,69	5,41	4,26	2,05
100	2,61	4,91	5,57	4,46	2,14

*Шаг 2: Оценка однородности смеси*

Мерой однородности смеси считается стандартное отклонение активного вещества в смеси, поскольку оно не зависит от систематической ошибки пробоотбора.

Для оценки однородности смеси в рамках валидации используются следующие методы:

- предполагаемый интервал стандартного отклонения (SDPI)
- метод Бергема (когда среднее арифметическое значение смеси значительно отличается от действительного содержания, этот метод ненадежен)
- предельные допуски (см. метод Бергема, ограниченный диапазон)
- отдельные образцы и RSD (рекомендует FDA)
  - все образцы должны находиться между 90 - 110 % декларированного значения
  - RSD должны быть меньше, чем 5 %
  - число образцов должно быть не меньше 10
- индекс возможностей
- доверительный интервал относительного стандартного отклонения

Наиболее распространенный метод – это метод доверительного интервала стандартного отклонения (SDPI), который дает возможность предвидеть у образца величины **n** со специфицированным уровнем достоверности диапазон стандартного отклонения будущего образца величиной **m** из того же множества. Для наших целей будем рассматривать только верхний предел стандартного отклонения будущего образца, так что будем использовать интервал только с одной стороны.

SDPI можно легко рассчитать с помощью таблиц F-значений. Специфически для данного теста величина числа будущего образца 10 (для 1-й степени теста по USP). Критическое стандартное отклонение для образца смеси, которое гарантирует, что будущий образец будет удовлетворять требованиям теста USP, рассчитывается следующим образом:

$$s_{cr} = s_{10} / [ F_{1-\alpha, 9, n-1} ]^{1/2}$$

- где
- n** = величина обычного образца
  - s<sub>cr</sub>** = критическое стандартное отклонение
  - s<sub>10</sub>** = верхний предел будущего образца величиной 10
  - 1 - α** = доверительный интервал (напр. 0,9)
  - F** = табличное значение F по тесту Фишера

Можно вывести, что 6% стандартное отклонение целевой концентрации множества предоставляет высокую степень вероятности (95,7%), что смесь пройдет тест USP для таблеток,

если множество центрировано на целевые 100%. Поэтому рекомендуется, чтобы верхний предел стандартного отклонения, был выражен зависимостью:

$$s_{10} = 0,06 \times [\text{целевая концентрация}]$$

SDPI дает возможность рассчитать максимальное (т.е. критическое) приемлемое стандартное отклонение для образцов с  $n$  единичными дозами финишной смеси, которые отбирают в ходе валидации (см. таблица).

Если будет рассчитано стандартное отклонение образца  $s_n < s_{cr}$ , то гарантируется с минимальной достоверностью 100 ( $1 - \alpha$ )%, что верхний упреждающий предел стандартного отклонения будущего образца с величиной числа 10 будет  $< 6\%$  от целевой концентрации и удовлетворит требованиям теста на однородность содержания API в готовой продукции по USP.

Предельное стандартное отклонение (90% доверительный интервал), которое гарантирует, что 10 будущих единиц будет иметь RSD $< 6\%$							
N	$s_{cr}$	N	$s_{cr}$	N	$s_{cr}$	N	$s_{cr}$
10	3,841	30	4,403	50	4,519	70	4,570
11	3,916	31	4,413	51	4,523	71	4,572
12	3,979	32	4,421	52	4,526	72	4,573
13	4,033	33	4,429	53	4,529	73	4,575
14	4,079	34	4,437	54	4,532	74	4,577
15	4,119	35	4,445	55	4,535	75	4,578
16	4,154	36	4,451	56	4,538	76	4,580
17	4,185	37	4,458	57	4,541	77	4,581
18	4,213	38	4,464	58	4,544	78	4,583
19	4,238	39	4,470	59	4,546	79	4,584
20	4,260	40	4,476	60	4,549	80	4,586
21	4,280	41	4,481	61	4,551	81	4,587
22	4,299	42	4,486	62	4,554	82	4,588
23	4,316	43	4,491	63	4,556	83	4,590
24	4,331	44	4,496	64	4,558	84	4,591
25	4,346	45	4,500	65	4,560	85	4,592
26	4,359	46	4,504	66	4,562	86	4,593
27	4,371	47	4,508	67	4,564	87	4,595
28	4,383	48	4,512	68	4,566	88	4,596
29	4,393	49	4,516	69	4,568	89	4,597

### Шаг 3: Определение статуса валидации

Если продукт и смесь выдерживают по отдельности свои критерии приемлемости, валидация считается успешной. Если же продукт не выдерживает критерии приемлемости, то валидация не считается успешной, невзирая на результаты испытаний смеси. Если же продукт выдерживает критерии

приемлемости, а смесь не выдерживает их, то следует выполнить дальнейшее расследование. Причиной может быть, например, ошибка пробоотбора. Перед тем, как продолжить валидацию в таком случае следует руководствоваться методами для результатов вне рамок (за пределами) спецификации.

#### *Шаг 4: Статистическая классификация смеси и продукта*

Методы классификации для среднего арифметического и стандартного отклонения уже были описаны (см. тезисы о численности пробы - образца). Если предполагается значимая ошибка пробоотбора смеси, то можно воспользоваться специальным (гнездовым) планом отбора пробы смеси и продукта и продолжать методом анализа рассеяния компонент (шаг 5).

#### *Шаг 5: Анализ рассеяния/синтезом*

Применяется в случае, если продукт удовлетворительно прошел строгий статистический тест на однородность (например, метод Бергема), но ошибка при пробоотборе вероятно вызвала, что смесь не выдержала требуемый критерий (SDPI). В таком случае можно воспользоваться методом, опирающемся на анализ рассеяния компонент, который в статистике описан как анализ рассеяния – модель случайных влияний (факторов). Сила этого статистического инструмента заключается в сепарации общей изменчивости в частные компоненты.

#### *Анализ рассеяния смеси*

При приложении анализа рассеяния к процедуре перемешивания можно считать, что в общей изменчивости содержания API в смеси (обусловленной рассеянием  $\sigma_C^2$ ) участвует как “макро” компонент (между разными точками; рассеяние  $\sigma_A^2$ ), так и “микро” компонент (в рамках одной точки; рассеяние  $\sigma_B^2$ ). При условии, что процессы, вызывающие оба рассеяния, взаимно независимы, действует:

$$\sigma_C^2 = \sigma_A^2 + \sigma_B^2$$

Исходя из этого уравнения, можно с помощью статистических расчетов выполнить прогнозирование обеих частных компонент.

Компонента между разными точками (макро - компонент) в смеси представляет собой рассеяние, которое связано с макроизменениями в среде смеси. Это компонента, которая отражает общую однородность смеси и который служит для прогнозирования минимального времени получения удовлетворительной смеси. Эта компонента зависит по меньшей мере от следующих факторов:

- распределение API в макро масштабе (рассеяние  $\sigma_{AD}^2$ )
- точность аналитического теста (рассеяние  $\sigma_T^2$ )

Если вновь предположить взаимонезависимость процессов и пренебречь остальными факторами, то получим зависимость:

$$\sigma_A^2 = \sigma_{AD}^2 + \sigma_T^2$$

Теоретически можно предугадать оба приведенных фактора, которые влияют на макро – компоненту общего рассеяния, но на практике для такого прогнозирования понадобится большое количество результатов, по этой причине подобный анализ выполняется только в очень редких случаях (то же самое будет действовать и для остальных макро и микро компонент). Мы приводим такие зависимости только по причине объяснения зависимости отдельных компонент от индивидуальных процессов.

Компонента в рамках точки (микро - компонента) в смеси – это рассеяние, на которое больше всего влияет ошибка пробоотбора. Эта компонента зависит по меньшей мере от следующих факторов:

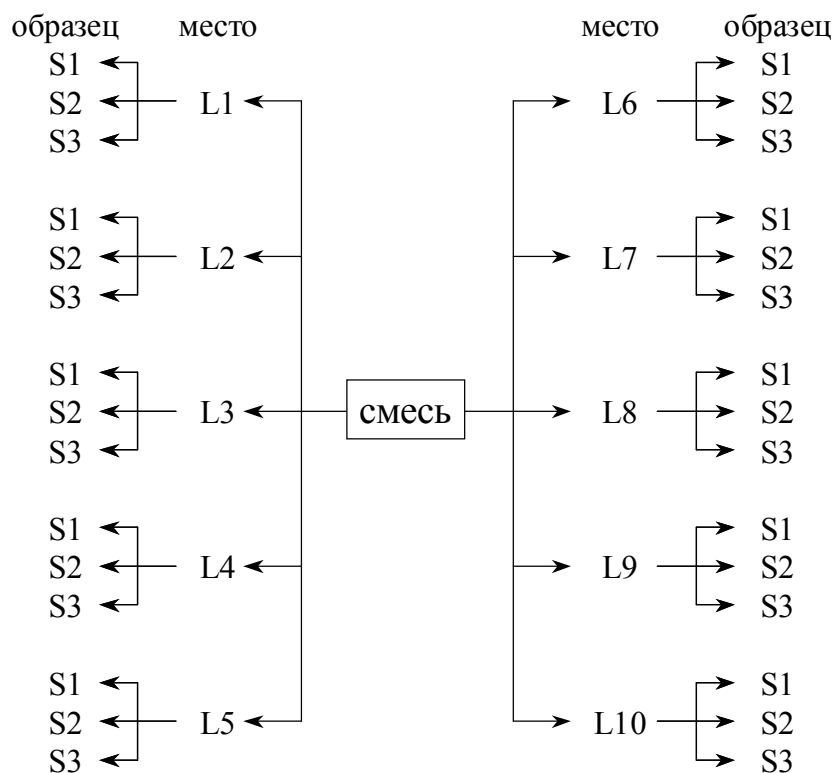
- ошибка пробоотбора (рассеяние  $\sigma_{VZ}^2$ )
- распределение API в микро масштабе (рассеяние  $\sigma_{ID}^2$ )
- точность аналитического теста (рассеяние  $\sigma_T^2$ )

Если опять предположить взаимонезависимость процессов и пренебречь остальными факторами, то получим зависимость:

$$\sigma_B^2 = \sigma_{VZ}^2 + \sigma_{ID}^2 + \sigma_T^2$$

Для прогнозирования обеих компонент (т.е. рассеяний  $\sigma_A^2$ ,  $\sigma_B^2$ ) используется специальный план пробоотбора. В зависимости от геометрии смесителя (гомогенизатора) или контейнера сначала выбирают 4 - 10 точек, которые должны включать и вероятные мертвые точки. Из каждой точки отбирают 3 - 6 образцов (всегда одинаково).

На следующем рисунке приведен пример для 10 точек, из которых отбирались по 3, т.е. всего было взято 30 проб.



По результатам анализов этих 30 образцов смеси были рассчитаны следующие статистические параметры:

Статистика	Ст.свободы	Критическое RSD	Результат
Рассеяние между точками	1,797	SDPI 4,403	NOK
Рассеяние в пределах точки	25,11		
Общее	26,907		
RSD	5,187		

Как видно из таблицы, расчетное значение  $RSD = 5,187$  больше, чем критическое значение 4,403 для метода SDPI. То есть, однородность содержания API в смеси не выдержала критерии приемлемости метода SDPI.

При более подробном анализе результатов также видно, что в общем рассеянии (26,907) больший удельный вес рассеяния в пределах одной точки (25,11), что может быть вызвано ошибкой пробоотбора.

#### *Анализ рассеяния продукта*

Подобный метод можно использовать и для стадии приготовления продукта (например, таблеток). При прессовании периодически отбирают образцы таблеток всегда



по одной из каждой позиции на таблетпрессе (всего 10-100). Для простоты рассматриваем эти образцы как образцы из „одной чашки“. В ходе прессования таблеток одной серии отбирают всего 6-12 „чашек“. Из каждой чашки потом случайно отбирают индивидуально 3-6 таблеток, в которых определяется содержание АРІ.

Общая изменчивость содержания АРІ в таблетках (дана рассеянием  $\sigma_j^2$ ) опять состоит из двух компонент. Первая – это рассеяние между чашками ( $\sigma_H^2$ ), вторая – рассеяние в пределах одной чашки ( $\sigma_1^2$ ). При условии взаимной независимости макро и микро процессов действует:

$$\sigma_j^2 = \sigma_H^2 + \sigma_1^2$$

Компонента между чашками представляет рассеяние поперек серии, иначе говоря, рассеяние между отдельными чашками. Эта компонента зависит по меньшей мере от следующих факторов:

- распределение АРІ в макро масштабе (рассеяние  $\sigma_{AD*}^2$ )
- точность аналитического теста (рассеяние  $\sigma_T^2$ )

При условии взаимной независимости процессов и пренебрежении остальными факторами действует:

$$\sigma_H^2 = \sigma_{AD*}^2 + \sigma_T^2$$

Компонента в пределах одной чашки включает все источники изменчивости, кроме источника между отдельными точками. Эта компонента зависит по меньшей мере от следующих факторов:

- распределение АРІ в микро масштабе (рассеяние  $\sigma_{ID*}^2$ )
- точность аналитического теста (рассеяние  $\sigma_T^2$ )

При условии взаимной независимости процессов и пренебрежении остальными факторами действует:

$$\sigma_1^2 = \sigma_{ID*}^2 + \sigma_T^2$$

Из сравнения данных уравнений с подобными уравнениями для анализа рассеяния смеси вытекает, что рассеяние  $\sigma_1^2$  не включает ошибку пробоотбора, в то время, как рассеяние  $\sigma_B^2$  эту ошибку включает. Поскольку остальные составляющие в обоих рассеяниях практически идентичны, наличие значимого неравенства между обоими рассеяниями ( $\sigma_B^2 \gg \sigma_1^2$ ) будет, вероятно, вызвано ошибкой пробоотбора.

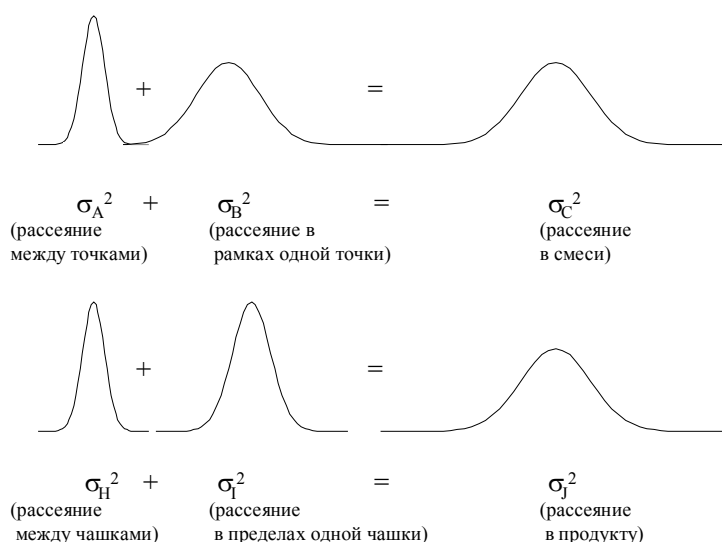
В следующем примере будет с помощью анализа рассеяния проведена оценка продукта (таблетки), который был изготовлен из описанной выше “неудовлетворительной” смеси. В ходе процесса таблетирования было отобрано всего 5 чашек, а из

каждой чашки отбирали всегда по 10 таблеток, т.е. в общей сложности 50 образцов. Из результатов анализов были рассчитаны следующие статистические параметры:

Статистика	Ст.свободы	Критическое RSD	Результат
Рассеяние между чашками	45 (1)	<b>Bergum</b> 4,75	<b>OK</b>
Рассеяние в рамках 1 чашки			
Общее			
RSD			

Из таблицы видно, что продукт выдержал жесткие критерии метода Бергема. При сравнении с результатами по смеси очевидна значительная разница по результатам рассеяния в пределах точки пробоотбора и в пределах одной чашки.

Полученные результаты показали, что несмотря на то, что смесь не удовлетворяет критериям по однородности, продукт был однородным. Результаты приведенного примера можно изобразить графически следующим образом:



Вероятность того, что из “неудовлетворительной” смеси можно получить “удовлетворительный” продукт без специальной процедуры, весьма незначима. Поэтому можно предположить, что результаты, которые привели к отрицательному заключению по смеси, не были получены на образцах, которые представляли смесь в полном разрезе.

Статистические тесты по стандартному отклонению и средним значениям смеси и продукта далее показали, что классификация продукта проводилась в условиях D. Причиной неудовлетворительного результата по смеси была, вероятно, ошибка пробоотбора (рассеяние смеси в пределах точки пробоотбора имеет максимальный удельный вес в общем рассеянии смеси).

*Анализ с помощью синтеза*

Для исключения ошибки пробоотбора PDA ввела так называемое общее эффективное рассеяние смеси ( $\sigma_{EF}^2$ ), которое получают из суммы рассеяния компоненты точки из смеси ( $\sigma_A^2$ ) и рассеяния компоненты продукта из одной “чашки” ( $\sigma_I^2$ ):

$$\sigma_{EF}^2 = \sigma_A^2 + \sigma_I^2$$

В этой связи, эффективное рассеяние будет содержать макро – компоненту для смешивания между точками смеси и микро – компоненту в пределах одной точки (чашки). Таким путем получаем статистический прогноз общего эффективного рассеяния с исключением влияния нерепрезентативного пробоотбора. Если такое общее эффективное рассеяние смеси выдерживает критерии приемлемости (метод SDPI), однородность смеси считается удовлетворительной.

**„Такой метод PDA называет анализом с помощью синтеза.“**

Использование анализа рассеяния для описанного выше примера приводит к расчету общего эффективного рассеяния  $1,797 + 1,034 = 2,831$ , что соответствует  $RSD = 1,683$ .

Для прогноза критического значения RSD по методу SDPI необходимо, однако, определить адекватную степень свободы. Последнюю, как правило, определяют с помощью аппроксимации Саттертуэйта. В некоторых случаях в результате получается число, меньшее, чем любая из степеней свободы, связанная с отдельными квадратами степеней свободы, которые используются для данного расчета. В таких случаях предлагается использовать степень свободы, которая будет не меньше, чем минимальная из названных квадратов степеней свободы. Поэтому была выбрана степень свободы 9 как адекватная степень для общего рассеяния синтеза (т.е., число образцов для анализа синтезом  $N = 10$ ). Такой степени отвечает критический коэффициент изменчивости (или RSD) 3,841.

Из сравнения эффективного  $RSD = 1,683$  (рассчитанного из общего эффективного рассеяния) с критическим значением 3,841 вытекает, что анализ синтезом подтверждает удовлетворительную однородность “эффективной” смеси..

Такой подход позволяет выполнять оценку однородности смеси без наличия значимой ошибки пробоотбора смеси.

Статистика	Ст.свободы	Критическое RSD	Результат
Рассеяние между точками	1,797	SDPI 3,841	OK
Рассеяние в пределах одной ч	1,034		
Общее	2,831		
RSD	1,683		

**Аналитический метод**

Для оценки однородности смеси или продукта следует использовать только отвалидированные аналитические методы. PDA отдает предпочтение методу HPLC, для которого необходимо во всех случаях взвесить или решить следующие аспекты:

- визуальный контроль образцов (внешний вид смеси, деформация таблеток, и т.п.)
- тестирование образца целиком без деления (т.е., количественный перевод образца в растворитель либо в мобильную фазу)
- определение массы образцов смеси
- спаривание приготовления образцов
- определение содержания в смеси либо в финишном продукте (спаренные набрызги, определение точности)
- анализы стандартов в определенных интервалах (спаренные набрызги, определение точности)
- результаты анализов в массовых % либо и в % заявленного содержания
- документированные параметры для оценки пиков (разрешающая способность, высота теоретических этажей, симметрия, и т.п.)

**Оценка результатов вне пределов спецификации (OOS)**

Удовлетворительное объяснение результатов по смеси, которые вышли за рамки пределов спецификации, - критический фактор решения проблематики однородности смеси в ходе валидации процесса. Оценка должна опираться на адекватное расследование, которое, в свою очередь, адекватно документировано и утверждено QA/QC.

1-я фаза: Предварительное лабораторное расследование может быть полезным для определения, если результаты OOS получаются за счет неправильного обращения с образцом или за счет неправильного лабораторного тестирования (ошибка аналитического метода, стандарта, исполнения на приборах, и т.д.). Ошибки следует рассматривать с позиции их возможных последствий на результаты тестов остальных образцов. Недопустимо признать недействительным только один результат вне пределов спецификации - OOS, если от него зависят и остальные результаты.

2-я фаза: Если в ходе предварительного лабораторного расследования не будут найдена причина результатов OOS, следует расширить расследование. Расследование следует направить на то, был ли надлежащим образом выполнен пробоотбор и обращение с образцом, а также, появились ли нетипичные проблемы производственного процесса (отклонения исходных материалов,

полупродукта, оборудования, процессов, параметров процесса или среды).

Все отклонения должны быть расследованы на значимость и возможные последствия на результаты OOS. Если результат OOS вызван недопустимым отклонением процесса, такую серию следует исключить из валидационного тестирования.

3-я фаза: Если для результата OOS не будет найдена обоснованная лабораторная ошибка или ошибка производственного процесса, следует расширить расследование за счет оценки возможной ошибки пробоотбора. Следует использовать методы:

- оценки результатов тестов на однородность смеси
- оценки однородности содержания продукта
- сравнения результатов однородности содержания продукта с результатами по смеси с применением методов статистического анализа (F-тест, T-тест, метод сравнения рассеяния, и т.д.)

## Заключение

Процесс смешивания – единичная операция, которая требует специфической валидации. Комиссия PDA считает рекомендации, касающиеся количества образца и критериев приемлемости, которые приведены в решении судьи Уолина, необоснованными с учетом правильности и воспроизводимости современной технологии пробоотбора. Поскольку следующие шаги процесса часто влияют на однородность смеси, следует уделять внимание оценке валидации в целом и оценке общей приемлемости однородности смеси. Этот процесс включает также оценку результатов по однородности содержания в готовой продукции и сравнение соответствия этих результатов с результатами по смеси.

Из последних проектов FDA по дополнению правил современного GMP очевидно, что следует выполнять тестирование на однородность содержания активного вещества в финишной смеси при рутинном производстве, невзирая на адекватную валидацию процесса и другие виды контроля, наличия которых требует GMP.

## IV. Валидация таблетпресса

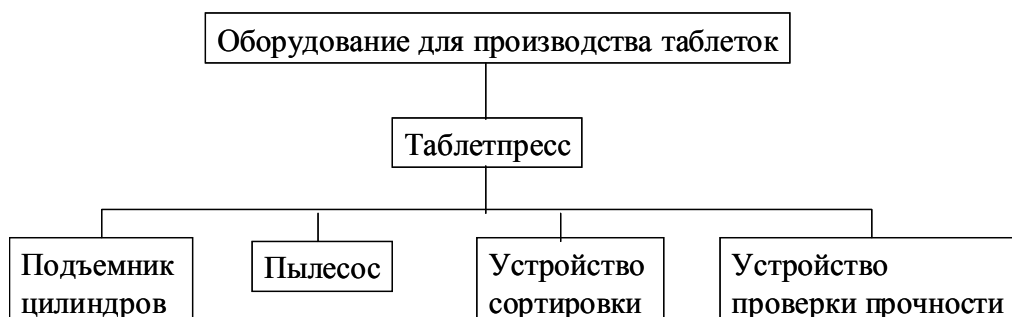
### Введение

В течение последних лет непрерывно растут требования к качеству и стандартности всех технологических операций на производстве таблеток так, чтобы пациент, принимая такие таблетки, подвергался минимальному риску. Кроме того, именно эта лекарственная форма относится к наиболее распространенным формам, которая выгодна как для производителя лекарственных средств, так и для пациентов, и в первую очередь для пациентов, потому что ее использование отличается простотой. Именно поэтому так сильно повысились требования к производству данной лекарственной формы, причем как к технологии, так и к качеству. С этим, естественно, связана и валидация такого процесса, поскольку она расширяет знание данного процесса и приводит к повышению качества готовой продукции. Поэтому все чаще поднимается вопрос валидации и нестерильного производства, а это значит – и производства таблеток.

Настоящая лекция исходит из монографии Фила Клауда (Phil Cloud) “Pharmaceutical equipment validation”, где описана валидация такого производственного оборудования.

### Описание оборудования

**Таблетпресс** – это автоматический X-позиционный высокоскоростной вращающийся (роторный) пресс. Пресс приводится в ход от двигателя, который сообщает ему скорости, меняющиеся в диапазоне, обусловленном техническими параметрами установки. Установочный кулачок регулирует вес таблетной массы для каждой таблетки путем волюметрического регулирования веса. Таблетка формируется путем прессования таблетной массы между двумя пуансонами при их прохождении между двумя толкателями. Для выдвижения верхний пуансон поднимается с матрицы и опорожняет наполняющий цилиндр; нижний выдвижной установочный кулачок поднимет нижний пуансон так, чтобы таблетки вышли из матриц. Направляющие штанги выдают таблетки из пресса. К таблетпрессу подключаются и другие устройства в соответствии со следующей схемой.



**Подъемник цилиндров** работает с фиксированной скоростью, которая регулируется кнопками для подъема и опускания. Подъемник цилиндра переносит цилиндр, наполненный продуктом из исходной стационарной позиции к воронке бункера над производственным оборудованием. Доставка осуществляется на разные уровни без вмешательства человека. Транспортировку можно проводить по направлению вверх, вниз вперед, назад и поворот.

**Пылесос** приводится в движение от двигателя и работает с разными скоростями. Пылесос – отдельная машина, которая при установке в помещении с таблетпрессом, работает независимо. Таблетки попадают к вытяжке порошка через входной желоб. Система шнекового питателя вращает таблетки со скоростью, которая регулируется потенциометром, подведенный вакуум отсасывает с таблеток порошок. Уровень вакуума пользователь может регулировать с помощью дроссельного клапана на выходной форсунке выброса порошка.

**Устройство сортировки таблеток**, в котором используются сортировочные валки для сортировки таблеток по толщине в три бункера. На устройстве существует три комплекта валков, которые соединены между собой одной регулировочной рукояткой. Одной наладкой можно выполнить одинаковую установку верхнего и среднего интервала на каждом комплекте валков. Валки, которые вращаются в противоположном направлении, ориентируют таблетки и передвигают их вдоль сортировочных валков до тех пор, пока отверстие не будет достаточно большим для выпадения таблетки. Таблетки с недостаточной толщиной падают в первый бункер, где находятся отбракованные таблетки. Таблетки нужной толщины падают во второй бункер, это качественные таблетки. Таблетки, толщина которых превышает нужную, падают в бункер на третьем комплекте валков, их также отбраковывают. Подающий вибропитатель и скорость валков регулируются в зависимости от продукта на оптимальную рабочую производительность.

**Устройство проверки прочности таблеток** автоматически показывает нулевое значение на динамометре перед каждым использованием. Прижимной вал передвигает прижимную колодку к таблетке с постоянной скоростью. Как только колодка коснется таблетки, измеряется сила на динамометре. Прижимная колодка продолжает постепенно развивать давление на таблетку до тех пор, пока таблетка не разбивается. С использованием принципа измерения напряжения деформации проводится расчет, а на компьютере изображается значение силы в точке перелома. Измерение можно выполнять как отдельную операцию или по сериям.

## Аттестация установленного оборудования (IQ)

Цель аттестации установленного оборудования – получить уверенность в том, что производственное оборудование правильно установлено. Установка должна соответствовать указаниям спецификации производителя вместе с изменениями, проведенными в ходе установки. Такие требования являются общедействующими для всех приведенных ниже установок.

В ходе IQ проверяется:

- комплектность документации и ее доступность (архивирование документации, комплектность по перечню),
- соответствие фактического состояния с запроектированным состоянием, в случае отклонений – записываются ли последние в документации (контроль фактического состояния оборудования и состояния оборудования, приведенного в документации),
- наличие руководства по обслуживанию, очистке и техническому обслуживанию,
- наличие запасных частей и их соответствие спецификации,
- комплектность оборудования по спецификации,
- калибровка критических измерительных приборов, наличие калибровочных табличек на таблетпрессе – калибровка давления прессования и давления предварительного прессования,
- контроль правильной обвязки в соответствии со схемой PID (проверяется обвязка оборудования и ее соответствие со схемой),
- контроль материала отдельных компонентов оборудования (контролируется соответствие отдельных компонентов со спецификацией),
- контроль предохранительных элементов оборудования (предметом контроля предохранительных элементов оборудования является проверка, работают ли предохранительные элементы производственного оборудования в соответствии со спецификацией производителя),
- контроль использования смазочных материалов, если смазочный материал вступает в контакт с продуктом,
- контроль технической оснастки (требования спецификации к напряжению [V] и току [A] – сравниваются требования спецификации к напряжению [V] и току [A] с состоянием обнаруженным в ходе аттестации).



Аттестация функционирующего оборудования может быть начата только после успешного завершения аттестации установленного оборудования. По каждой ступени аттестации составляются валидационные протоколы, которые до начала аттестации должны быть утверждены валидационной группой.

Критерии приемлемости, которые должны быть приведены в валидационном протоколе, как правило, в случае таблетпрессы исходят из параметров спецификации, приведенных в документации производителя производственного оборудования, например, главное давление прессования, давление предварительного прессования, производительность, диапазон проникновения верхнего пуансона, диапазоны глубины наполнения и т.д.

### Таблетпресс (OQ)

Проводится без плацебо (гранулят), следует доказать, что оборудование способно работать стандартно в пределах всех выбранных параметров. Механические параметры таблетпрессы проходят производственные испытания наряду с основными операциями таблетпрессы. Таблетпресс валидируется на способность функционировать на производстве, а не на качество изготавливаемых таблеток.

Критерии приемлемости для аттестации функционирующего оборудования исходят из технических и рабочих параметров таблетпрессы, приведенных в спецификации производителя.

В рамках OQ проводятся следующие тесты и проверки:

- контроль наличия СОП
  - проверяем наличие и срок действия СОП (стандартные операционные процедуры),
- визуальный контроль и обвязка оборудования
  - проверяется, если все узлы и детали оборудования правильно смонтированы, если оборудование правильно подключено,
- контроль функций управления оборудованием
  - предметом теста функций управления производственного оборудования является проверка факта, что выключатели и кнопки на таблетпрессе работают в соответствии со спецификацией поставщика.
- тест направляющих кулачка
  - предметом теста направляющих кулачка является проверка, если направляющие верхнего и нижнего кулачка соприкасаются с верхними пуансонами в соответствии со спецификацией производителя и если поверхность кулачка не нарушена,

- глубина проникновения верхнего пуансона
  - предметом теста верхнего пуансона является проверка, если глубина проникновения верхнего пуансона соответствует спецификации в максимальном и минимальном установленном диапазоне,  
Например, по спецификации для глубины проникновения предусмотрен диапазон 2мм – 6 мм  
Измерение выполняется таким образом, что на месте максимальной глубины проникновения с помощью глубиномера измеряется глубина проникновения верхнего пуансона в матрицу в мм. Замеренное значение сравнивается с показаниями, которые изображаются на регуляторе или на компьютере.
- тест наполняющего цилиндра
  - предметом теста наполняющего цилиндра является проверка, если расстояние наполняющего цилиндра от головки ротора соответствует спецификации производителя,
- тест глубины наполнения
  - измеряется максимальная глубина наполнения, которую сравнивают с кривой наполнения по спецификации,
- тест функции сенсоров контроля и управления
  - предмет теста – проверка правильной работы всех сенсоров контроля и управления. Тест выполняется таким образом, что создаются такие модельные состояния установки, которые вызывают адекватную реакцию проверяемых сенсоров,
- тест выдвижной штанги
  - предметом теста выдвижной штанги является проверка, если выдвижные штанги не соприкасаются с нижними пуансонами,
- тест направления вращения таблетпрессы
  - предметом теста направления вращения является проверка, если головка ротора вращается в правильном направлении,
- тест скорости таблетпрессы
  - предметом теста скорости является проверка, если замеренные скорости находятся в пределах  $\pm 10\%$  минимальной и максимальной скорости, приведенной в спецификации производителя,  
Например, минимальная скорость таблетпрессы по спецификации = 9 rpm  $\pm 10\%$   
 $\pm 10\%$  от 9 =  $\pm 0,9$ ;  $9 + 0,9 = 9,9$ ;  $9 - 0,9 = 8,1$ ,

т.е., диапазон от 8,1 грм до 9,9 грм

Максимальная скорость таблетпресса по спецификации  
= 36 грм $\pm$  10%

$\pm$  10% от 36 =  $\pm$  3,6; 36 + 3,6 = 39,6; 36 - 3,6 = 32,4

т.е., диапазон от 32,4 грм до 39,6 грм

- тест предохранительных элементов (защитные крышки, аварийные выключатели)
  - предметом теста является контроль всех защитных и предохранительных элементов установки. Моделируются условия, когда такие элементы активированы. Контролируется правильность реакции таблетпресса
- тест затрудненного хода верхнего пуансона
  - предметом теста является проверка правильной реакции таблетпресса, если за счет внешнего вмешательства вызвана невозможность гладкого хода верхнего пуансона.
- контроль сигналов тревоги
  - с помощью метода А (модификация заданной точки сигнала тревоги - set point alarm), В (отключение или подключение сигнального кабеля), С (моделирование реальных условий на отдельных датчиках) или D (использование сигнала генератора) вызывают или имитируют критические состояния, которые могут повлиять на процесс, проходящий аттестацию. Ведется наблюдение за тем, правильно ли реагирует система управления установки на вызванные критические состояния.

Все полученные результаты заносятся в бланки-формы по OQ. Каждое отклонение или расхождения записываются в бланк отклонений, в котором отклонение описано. В нем также приводится порядок и срок устранения.

## Таблетпресс (PQ)

После проверки правильной установки производственного оборудования (IQ) и его функционирования в пределах допусков параметров по спецификации (OQ), следует доказать, что таблетпресс способен надежно работать в рутинных условиях, а также при верхних и нижних допустимых пределах в эксплуатации с использованием плацебо.

Критерии приемлемости при аттестации в эксплуатации обычно исходят из технических и рабочих параметров оборудования и процесса таблетирования в целом:

- вес и прочность таблеток
  - предметом теста веса и прочности таблеток является проверка факта, что вес и прочность таблеток можно последовательно поддерживать по всему диапазону регулирования веса и твердости, причем будет измеряться состояние при минимальной, максимальной и рабочей скоростях вращения таблетпресса,
- тест скорости таблетпресса
  - предметом теста скорости является документирование рабочей производительности таблетпресса с использованием плацебо. Предметом также является проверка, способен ли таблетпресс поддерживать консистентную скорость таблетирования по всему диапазону скоростей таблетирования. Проверяется, если средняя скорость поддерживается в пределах 10% для каждой установленной скорости таблетирования.

Например, расчет минимальной скорости таблетпресса:

$$0 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 19,77 \times 45 = 890 \text{ rpm}$$

$$10 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 19,75 \times 45 = 889 \text{ rpm}$$

$$20 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 19,77 \times 45 = 890 \text{ rpm}$$

$$30 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 19,93 \times 45 = 897 \text{ rpm}$$

Средняя минимальная скорость величиной 891,5 лежит в пределах  $\pm 10\%$  для каждой установленной скорости таблетирования, (45 – количество пуансонов).

Расчет максимальной скорости таблетпресса:

$$0 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 37,68 \times 45 = 1696 \text{ rpm}$$

$$10 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 37,88 \times 45 = 1705 \text{ rpm}$$

$$20 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 37,93 \times 45 = 1707 \text{ rpm}$$

$$30 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 37,93 \times 45 = 1707 \text{ rpm}$$

Средняя максимальная скорость величиной 1703,7 лежит в пределах  $\pm 10\%$  для каждой установленной скорости таблетирования.

Расчет рабочей скорости таблетпресса:

$$0 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 25,10 \times 45 = 1130 \text{ rpm}$$

$$10 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 25,10 \times 45 = 1130 \text{ rpm}$$

$$20 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 25,15 \times 45 = 1132 \text{ rpm}$$

$$30 \text{ мин: } \text{rpm} \times 45 = 25,10 \times 45 = 1130 \text{ rpm}$$

Средняя рабочая скорость составляет 1130,5 и находится в диапазоне допуска  $\pm 10\%$  для каждой установленной скорости таблетирования.

- тест функции дозирования
  - предметом теста является проверка дозирования на кривой наполнения и на сегменте части наполнения пресса при разной установке засыпания,
- тест выгрузки бункера
  - предметом теста является проверка реакции наполнительного устройства после нажатия кнопки выгрузки бункера для разных скоростей наполнительного устройства,
- тест регулирования толщины таблеток
  - предметом теста является проверка реакции таблетпрессы при регулируемой установке толщины таблеток,
- тест установки перегрузки давления предварительного прессования
  - выполним запуск оборудования и отрегулируем таблетпресс так, чтобы получить таблетки приемлемой толщины, прочности и веса. Будем имитировать условия перегрузки за счет того, что установим усилие предварительного прессования так, чтобы оно находилось ниже приводимого значения главного усилия нажима.
- тест установки перегрузки давления прессования
  - выполним запуск оборудования и отрегулируем таблетпресс так, чтобы получить таблетки приемлемой толщины, прочности и веса. Будем имитировать условия перегрузки за счет того, что перегрузка будет задана таким образом, чтобы его величина была ниже приводимого значения главного усилия нажима.
- тест остановки выдачи таблеток
  - выполним запуск оборудования и будем имитировать остановку выдачи таблеток к таблетпрессу.
- тест передачи данных
  - предметом теста передачи данных является проверка, если данные, изображенные на компьютере правильно передаются на принтер.

Все полученные результаты заносятся в бланки по PQ. Каждое отклонение или расхождения записываются в бланк отклонений, в котором отклонение описано. В нем также приводится порядок и срок устранения.

В связи с разной модификацией отдельных устройств таблетпрессов некоторые перечисленные тесты для аттестации

можно опустить, так как оборудование, проходящее аттестацию, по техническим причинам не позволяет их провести.

**Подъемник цилиндров (OQ)** Механические параметры подъемника цилиндров проходят производственные испытания наряду с основными операциями подъемника цилиндров.

- контроль функций управления оборудования
  - предметом теста функций управления производственного оборудования является проверка факта, что выключатели и кнопки на подъемнике работают в соответствии со спецификацией поставщика.
- тест эксплуатации подъемника
  - тест эксплуатации подъемника цилиндров предназначен для проверки, если подъемник работает в соответствии со спецификацией производителя. Этот тест выполняется с подъемником без загрузки.

**Подъемник цилиндров (PQ)** Необходимо получить подтверждение тому, что подъемник цилиндров способен надежно работать в рутинных условиях, а также при верхних и нижних допустимых пределах в эксплуатации.

- эксплуатация подъемника цилиндров
  - тест эксплуатации подъемника цилиндров предназначен для документирования рабочей производительности подъемника с использованием плацебо. Плацебо используется при верхних допустимых пределах нагрузки.

**Пылесос (OQ)**

Механические параметры пылесоса проходят производственные испытания наряду с основными операциями пылесоса.

- контроль функций управления
  - предметом теста функций управления производственного оборудования является проверка факта, что выключатели и кнопки на пылесосе работают в соответствии со спецификацией поставщика.
- тест направления вращения пылесоса
  - предметом теста направления вращения является проверка, если двигатель пылесоса вращается в правильном направлении.

### Пылесос (PQ)

Необходимо получить подтверждение тому, что пылесос способен надежно работать в рутинных условиях, а также при верхних и нижних допустимых пределах в эксплуатации.

- тест работы пылесоса
  - тест проводится с использованием таблеток плацебо. Таблетки подаются к пылесосу и в течение не меньше 2 минут с них отсасывается пыль. Тест выполняется при скорости 10% и 100%.

### Устройство сортировки таблеток (OQ)

Механические параметры устройства сортировки таблеток проходят производственные испытания наряду с основными операциями устройства сортировки таблеток, которые будет использовать оператор.

- контроль функций управления оборудования
  - предметом теста функций управления производственного оборудования является проверка факта, что выключатели и кнопки на устройстве сортировки таблеток работают в соответствии со спецификацией поставщика.
- тест направления вращения двигателя валков и виброгенератора
  - предметом теста направления вращения является проверка, если двигатели для привода валков и виброгенератора вращаются в правильном направлении. Этот тест выполняется с устройством сортировки таблеток без загрузки.

### Устройство сортировки таблеток (PQ)

Необходимо получить подтверждение тому, что устройство сортировки таблеток способно надежно работать в рутинных условиях, а также при верхних и нижних допустимых пределах в эксплуатации.

- тест эксплуатации устройства сортировки таблеток
  - эксплуатация устройства сортировки таблеток подлежит тестированию, чтобы документально отразить его рабочую производительность с таблетками плацебо. Отрегулируем производственное оборудование на нормальный режим работы и наполним приводной бункер наполовину смесью плацебо (50 таблеток недостаточного размера обозначим красным цветом; 50 таблеток слишком большого размера обозначим синим цветом и сбалансированное количество таблеток приемлемого размера без

цветного обозначения). Оцениваем способность устройства сортировки таблеток правильно рассортировать валидируемую загрузку.

### Устройство проверки прочности таблеток (OQ)

Механические параметры устройства проверки прочности таблеток проходят производственные испытания наряду с основными операциями устройства проверки прочности таблеток.

- контроль функций управления оборудования
  - предметом теста функций управления производственного оборудования является проверка факта, что выключатели и кнопки на устройстве проверки прочности таблеток работают в соответствии со спецификацией поставщика.
- тест передачи данных
  - предметом теста передачи данных является проверка, если данные, изображенные на компьютере правильно передаются на принтер. Для этого теста понадобятся таблетки плацебо. Установим силу и запустим устройство проверки твердости таблеток в автоматическом режиме на 15 таблеток. На компьютер выводятся показания усилия раздробления для каждой таблетки. Проверяется, если усилие раздробления равняется распечатанной величине усилия раздробления.
- ручной тест
  - предметом ручного теста является проверка ручного управления работой устройства проверки прочности таблеток,
- автоматический тест
  - предметом автоматического теста является проверка автоматического режима работы устройства проверки прочности таблеток.

### Устройство проверки прочности таблеток (PQ)

Необходимо получить подтверждение тому, что устройство проверки прочности таблеток способно надежно работать в рутинных условиях, а также при верхних и нижних допустимых пределах в эксплуатации.

- рабочий режим устройства проверки прочности таблеток
  - предметом теста устройства проверки прочности таблеток является сравнение данных на компьютере с независимым расчетом изображенных данных.



Устанавливается единица силы, устройство проверки прочности таблеток запускаем в автоматическом режиме на 100 таблеток. Для каждой таблетки получаем на компьютере значение силы перелома. Для проверки расчетов силы перелома устройства проверки прочности таблеток используется калькулятор.

### Заключение

До настоящего время не был принят ни один нормативный документ по валидации таблетпрессов. Поэтому, как правило, исходят из опыта и литературы, в которой приведены основные методы валидации. Сами производители таблетпрессов, как правило, поставляют вместе с оборудованием так называемый валидационный пакет, который обычно представляет собой сочетание IQ, “commissioning” и OQ. Критерии приемлемости в большинстве случаев приведены в спецификации на оборудование. Поэтому следует при составлении валидационного протокола собрать данные критерии из нескольких источников информации.

## V. Валидация процесса нанесения покрытия на таблетки

---

### Введение

Оборудование для нанесения пленочного покрытия таблеток - коутинг (Film Coating) относится к высоко специализированным установкам, состоящим из нескольких подсистем. Сам по себе этот факт уже создает предпосылки для довольно сложного процесса валидации. Речь идет о современном оборудовании, на котором выполняется критическая операция, влияющая на финишное качество продукта, но также и на его внешний вид. Поскольку процедура нанесения покрытия на таблетку сама по себе – технологический орешек, в ходе валидации совершенно необходимо сотрудничество валидационной группы с технологами. Особенно это важно на сложных и многослойных покрытиях продуктов, которые играют особую роль и при терапевтическом приеме. Автор монографии "Pharmaceutical Equipment Validation" – господин Фил Клауд в разделе по валидации процесса нанесения покрытия не отказал себе в удовольствии привести шуточное замечание, что валидацию необходимо шить на заказ (tailored) по меркам каждого типа коутера. Ниже по тексту будет представлен наш взгляд на валидацию подобного оборудования.

### Нормативные документы и библиография

- Institute of Environmental Sciences - IES, Handbook of Recommended Practices, April 1994, IES
- Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 2, Oral Solid Dosage Form, February 1997, ISPE
- Pharmaceutical Equipment Validation, The Ultimate Qualification Guidebook, Phil Cloud, Interpharm Press, 1998
- Guide for Validation of Automated Systems, Good Automated Manufacturing Practice - GAMP4, December 2001, ISPE

### Экспозиция продукта

Методика ISPE вводит в инженерную практику понятие "степень экспозиции продукта" (Degree of Product Exposure - DPE). Под этим понимается время или интенсивность воздействия окружающей среды на незащищенный продукт. Введены три следующие ступени классификации экспозиции продукта:

- закрытый
- открытый
- кратковременно экспонированный (на короткое время подвержен воздействию окружающей среды).

Такое разделение очень важно для определения масштаба валидации. Методика ISPE приводит следующие определения:

- Следует валидировать все критические шаги и критические параметры. Параметры, определяющие критические шаги, должны быть валидацией подтверждены.
- Система считается критической и ее следует валидировать, если она находится в прямом физическом контакте с продуктом или использует измерительные приборы, приборы для мониторинга либо регистрирующие приборы для наблюдения за критическими параметрами.

Проводить валидацию следует во всех случаях если:

- продукт при переработке в течение всего времени либо кратковременно экспонируется
- используются приборы для измерений, мониторинга либо регистрации параметра, которые с позиции GMP являются критическими, т.е. могут повлиять на эффективность, безопасность и качество лекарства, а тем самым имеют отношение и к здоровью пациента

### Описание принципа оборудования

Установка для нанесения покрытия на таблетки - коутер (Coater, Coating Pan) – это типичное составное оборудование, которое с точки зрения валидации объединяет несколько дисциплин. Основу всех коутеров образуют следующие части:

- барабан для нанесения пленочного покрытия
- система распыления
- кондиционер
- система СІР (на современных машинах)
- система управления (на современных машинах)

Цель процедуры – нанести один или несколько слоев пленки на таблетку. Пленка выполняет различные функции в зависимости от спецификации разработанной прописи таблетки и результатов клинических испытаний.

Принцип работы оборудования – нанесение раствора покрытия на таблетки, которые перемешиваются во вращающемся горизонтальном барабане. Барабан перфорирован таким образом, чтобы через него мог проходить воздух для сушки. Размеры отверстий в перфорации естественно меньше, чем размеры таблеток, на которые наносится покрытие. Барабан установлен в герметическом шкафу, который защищает процесс от воздействия окружающей среды и предотвращает выбросы аэрозоля раствора покрытия в окружающую среду. Раствор покрытия форсунками впрыскивается в центральную часть барабана. Процесс сушки обеспечивает воздух для сушки, подготовленный на кондиционере. Во избежание утечки аэрозоля раствора

покрытия из барабана система кондиционирования поддерживает вакуум в камере, в которой установлен вращающийся барабан.

С точки зрения валидации следует рассматривать в первую очередь следующие критические операции:

- собственно нанесение покрытия и сушка
- воздействие сушильного воздуха на продукт (экспозиция)
- мойка и очистка
- температурные условия (только в некоторых случаях)
- система управления

С точки зрения валидации в данном случае пересекаются несколько разных валидационных методов:

- воздух для сушки подготавливается на кондиционере, который должен выполнять подобные функции как кондиционер для чистых помещений. Продукт подвергается длительному воздействию воздуха для сушки, который не должен его контаминировать. Для валидации такой подсистемы используем такую же процедуру и методы, как для валидации чистых помещений. Критическими считаются следующие параметры:
  - наличие механических частиц
  - температура, относительная влажность
  - перепад давления
  - объем воздуха или инертного газа
  - микробная нагрузка
- мойка и очистка – общая проблематика валидации этих процессов, выполняем ее также, как для других процессов
- если нужно изучить температурные условия в барабане для нанесения пленочного покрытия, воспользуемся адекватным методом для измерения температурного поля
- при валидации системы управления используем методику GAMP4

### Предпосылки успешной валидации

Основная предпосылка – правильно составленная спецификация, которая исходит из требований заказчика и опирается на правильную технологическую информацию. Поскольку речь идет об оборудовании с несколькими подсистемами, необходимо эффективное сотрудничество с производителем.

Сотрудничество особенно важно при:

- определении критических параметров и критериев приемлемости
- выборе технического решения критического оборудования
- выборе метода будущей валидации

- определении объема документации

### Объем валидации

Валидация оборудования для нанесения покрытия на таблетки выполняется в полном объеме всех шагов по валидации.

Речь идет о следующих взаимосвязанных шагах:

- спецификация (на воду, элементы системы, методы контроля)
- аттестация проекта - DQ (Design Qualification)
- аттестация установленного оборудования -IQ (Instalation Qualification)
- аттестация функционирующего оборудования - OQ (Operation Qualification)
- аттестация в эксплуатации – аттестация продукта - PQ (Performance Qualification)
- проект мониторинга и ревалидации
- порядок профилактического техобслуживания

### Подготовительные шаги валидации

При подготовке валидации, главным образом – фазы аттестации функционирующего оборудования, следует иметь в виду необходимость разделения шагов по валидации по отдельным видам валидации. Постепенно выполняется аттестация подсистем, после чего следует аттестация оборудования как целого.

Следующая важная часть подготовки валидации установки для нанесения покрытия на таблетки – это валидация источников энергии и вспомогательных систем, необходимых для работы машины.

В связи с тем, что рабочая часть установки для нанесения покрытия на таблетки связана с чистыми помещениями, следует сначала выполнить валидацию чистых помещений. Чистые помещения выполняют функцию защиты экспонированного продукта. Растворы для покрытия таблетки часто бывают особо чувствительными к контаминации. Чистые помещения также защищают раствор для покрытия таблетки от излишней контаминации.

Для фазы валидации процесса совершенно необходима безошибочная работа и проведенная валидация системы приготовления растворов для покрытия таблеток. Правильная рецептура раствора для покрытия – основное условие успешного выполнения операции по нанесению пленочного покрытия на таблетки.

Для фазы валидации системы SIP следует заранее провалидировать установку для подготовки моющих растворов и систему подготовки очищенной воды, которая используется для последнего ополаскивания в процедуре SIP.

## Спецификация

Спецификация часто составляется на стадии разработки проекта или даже независимо от него. К основной обязанности всех членов валидационной группы относится следить за тем, чтобы спецификация была правильно составлена и стала составной частью условий контракта на закупку оборудования.

На этом месте следует вновь подчеркнуть принципиальное значение спецификации в форме письменного документа. Такой документ предназначен:

- для определения предмета закупки в контракте
- для определения условий сдачи-приемки
- как исходная информация для проекта
- как исходный документ для валидации, главным образом IQ

С практической точки зрения следует также иметь в виду, что спецификация принципиально влияет на цену оборудования. В настоящее время принято, что общая цена калькулируется с учетом отдельных позиций и дополнений (option) по "желанию" заказчика. Обычно практика такова, что при снижении цены некоторые позиции опускаются без исследования, повлияет ли этот факт на будущую функциональность оборудования.

*Спецификация на установку для нанесения пленочного покрытия на таблетки должна содержать, по меньшей мере, следующие параметры и информацию:*

- *технологические требования*
  - информация о перерабатываемом материале
  - требования к производительности
  - рабочие условия (температура, давление, и т.п.)
  - критические технологические параметры
  - критерии приемлемости
  - требования к погрузочно-разгрузочным работам (засыпание, высыпание)
  - требования по очистке и мойке (CIP)
  - требования к управлению процессом
  - требования к составлению документации по ходу процесса
  - особые технологические требования
- *технические требования*
  - геометрические габариты оборудования (чертеж)
  - связь с другими системами
  - исполнение - материал
  - электрическая система
  - соблюдение национальных правил техники безопасности
  - измерительные приборы и их калибровка
  - спецификация пользователя по системе управления по GAMP4

- система единиц (система SI)
- обвязочные габариты
- требования к транспорту
- требования к периферийным и обслуживающим устройствам
- требования по энергоносителям
- запасные части и их доступность
- сервисное обслуживание и ремонт
- остальные требования*
  - документация
  - способ валидации (лучший вариант – валидационный мастер-план)
  - обучение персонала
  - порядок приемки
  - решающие для приемки параметры и критерии
  - гарантии
  - сервисное обслуживание и доступность запасных частей
  - порядок и организация приемочных испытаний на заводе-производителе (Factory Acceptance Tests - FAT)
  - порядок приемки оборудования у производителя
  - порядок сдачи-приемки оборудования у заказчика (Commissioning)
  - объем участия поставщика в валидации

Из круга параметров спецификации должна быть четко видна потребность заказчика получить не только нужную машину, но и как можно больше информации для успешного проведения следующих шагов валидации.

Общепринято определять технические параметры. Но пока еще не стало достоянием текущей практики требовать документацию на оборудование в такой форме, чтобы использовать ее как часть документов для валидации.

При этом важно располагать информацией по системе управления, измерительным приборам и всем остальным элементам, которые важны с точки зрения влияния:

- на качество продукции
- на стандартность процессов

Информация по системе управления не должна оставаться засекреченной для пользователя, поэтому необходимо наличие документации, которая полностью описывает систему управления, ее функции и алгоритм используемых программ. Пользователь принимает решение по вопросу, останется ли он полностью зависимым от поставщика при изменениях программ, либо обучит своего специалиста. Спецификация должна в таком случае гарантировать достаточный объем информации, которая будет этому специалисту предоставлена.

## Аттестация установленного оборудования - IQ

Аттестация установленного оборудования служит для проверки основных параметров спецификации до монтажа, в ходе монтажа либо непосредственно по окончании монтажа.

Главное назначение и цель аттестации – констатировать, что установлено действительно такое оборудование, которое было на предшествующей стадии определено в спецификации, спроектировано и заказано по контракту, а также документально отразить все отклонения.

Рекомендуется объединить физическую приемку машины от производителя (Commissioning) с аттестацией установленного оборудования. В таком случае документ по IQ составляется в форме двухстороннего протокола, в котором обе стороны подтверждают, был ли параметр выдержан, или нет.

Для таких сложных установок, как предметная, рекомендуется выполнить первую часть IQ у производителя на стадии окончания комплектации машины. Таким путем можно легко проверить все элементы, которые позже будут закрыты в конструкции машины. Можно также проконтролировать документацию по субподрядным поставкам и, тем самым, предотвратить несоответствия, которые могут наступить после окончания монтажа на производстве у заказчика. По проведенной таким образом части IQ составляется надлежащий отчет, который затем станет частью отчета о валидации по IQ.

Также весьма рекомендуется привязать определенную часть цены по контракту к выполнению условий по отдельным шагам валидации. IQ как раз и представляет собой такой шаг, когда имеется возможность убедиться в комплектности поставки.

Составление протокола и проведение IQ представляет следующий круг работ в рамках IQ:

- a) *Составление документации*
- Цели IQ
- Объем аттестации
- Ответственность (фирм, сотрудников)
- Нормативные документы - стандарты, правила
- Описание системы, главные технические параметры и параметры производительности
- Собственно процедура валидации
  - метод проведения IQ
  - протоколы по IQ
  - Критерии приемлемости
  - Калибровочная документация и контроль срока действия калибровки
  - Контроль документации и проекта
  - Контроль отдельных элементов машины и документации по ним



- Контроль руководства по обслуживанию и эксплуатации
  - Контроль предпосылок по соблюдению главных параметров
  - Контроль документации по материалам и сварным швам оборудования
  - Контроль схемы трубопроводов и контрольных систем - P&ID (Process & Instrumentation Diagrams)
  - Контроль пробоотборников
  - Контроль подключения к энергоносителям и вспомогательным системам
  - Контроль элементов КиПа и связанная документация
  - Контроль электроподключения и связанная документация
  - Контроль системы как целого
  - Контроль очистки системы
  - Контроль оборудования для SIP
  - Контроль кондиционера для сушильного воздуха
  - Контроль системы управления
  - Контроль комплектности принадлежностей, специального инструмента и запасных частей, необходимых для эксплуатации
  - Контроль обучения обслуживающего персонала
  - СОП по обслуживанию системы, пробоотбору и т.п.
- Документальное отражение изменений
  - Заключение
  - Рекомендации
- б) Пуск системы в эксплуатацию и ее подготовка к ОQ*
- Испытания всех механических и электрических функций
  - Ввод в эксплуатацию всех измерительных приборов и системы управления
  - Проведение первого цикла SIP
  - Разработка главных СОПов по работе оборудования
  - Подготовка к началу текущего производства

### **Аттестация функционирующего оборудования - ОQ**

Аттестация функционирующего оборудования представляет собой ввод машины в эксплуатацию и проведение валидационных тестов без загрузки, с имитациями загрузки либо прямо с продуктом, если последний доступен по цене, а его ликвидация не составляет сложности. Не предполагается, что продукция, изготовленная в рамках ОQ, подойдет для реализации на рынке.

Цель этого шага – отладка всех функций машины и испытание ее функций “вхолостую”. Очень важной частью ОQ является полная наладка элементов регулирования и управления, контроль измерительных приборов и изыскание

мелких недостатков, которые появились при монтаже либо в связи с непоследовательностью отдельных операций по комплектации.

Для процесса нанесения пленочных покрытий на таблетки очень важную часть представляет приготовление растворов покрытия, их доставка на установку и собственно впрыскивание в рабочий барабан.

Аттестация функционирующего оборудования должна быть разделена на следующие отдельные валидационные операции:

- собственно нанесение покрытия
  - движение таблетки в барабане (смешивание)
  - нанесение раствора покрытия распылением
  - сушка
- кондиционер (воздухоподготовка)
- температурное поле в сушильной камере (если это важно для процесса)
- система фильтрации на выходе из барабана
- СІР система
- система управления

Для отдельных операций можно использовать методику, применяемую для валидации других видов оборудования, где процессы валидации стандартизированы практически во всем мире:

- для тестирования кондиционера (воздухоподготовка) можно воспользоваться методикой тестирования как для чистых помещений. То же самое действует и для системы сепарации. Можно использовать одинаковые методы для измерения:
  - производительности воздуха
  - скорости потока
  - температуры, относительной влажности, перепада давления
  - целостности НЕРА фильтров и герметичности монтажа
  - числа механических частиц за НЕРА фильтром
  - микробиологического мониторинга
- для тестирования сушильной камеры можно воспользоваться той же методикой, которая используется для исследования температурного поля, например, с помощью валидационного прибора КАУ
- тестирование системы СІР представляет собой использование такого же универсального метода, как для тестирования систем СІР и рецептурных реакторов на стерильном и других производствах, и т.п. Можно с выгодой использовать метод тестирования, который заключается в искусственной контаминации рабочего

барабана контрастным веществом и оценке наличия ее остатков по окончании процедуры SIP

- для валидации системы управления можно воспользоваться методом по GAMP4

Очень важным условием успешного проведения OQ является валидация источников энергии и носителей. Без знания того, что можно полагаться на распределенности отдельных энергоносителей вряд ли можно успешно завершить данную фазу валидации. Очень часто именно недостатки источников энергии, неправильное подключение и т.п. приводят к нарушениям в работе машины и неприемлемым результатам OQ.

Валидационный протокол по OQ и собственно OQ включает следующие основные области:

*а) Составление документации*

- Цели OQ
- Объем аттестации
- Ответственность (фирм, работников)
- Нормативные документы - стандарты, правила
- Описание машины, главные технические параметры и параметры по производительности
- Описание собственно процедуры валидации
  - последовательность OQ по отдельным шагам аттестации
  - OQ протоколы по отдельным шагам аттестации
  - Критерии приемлемости
  - Документальное отражение изменений и отклонений
- Заключение
- Рекомендации

*б) Тесты по аттестации*

- Тесты отдельных основных функций машины
- Тесты машины в разных рабочих режимах
- Тесты машины для разных видов таблеток
- Нагрузочные тесты и стрессовые ситуации
- Тесты системы блокировки и предохранительных элементов
- Тесты системы управления и регистрирующего оборудования
- Тесты сигналов тревоги

### **Аттестация в эксплуатации -PQ**

Аттестация в эксплуатации – это практическая демонстрация производства регламентированных серий продукта. Продукт можно заменить плацебо по экономическим или гигиеническим соображениям. Плацебо не может быть эквивалентным заменителем продукта по всем параметрам.

Поэтому к испытаниям с использованием плацебо в ходе аттестации в эксплуатации следует приступать только в тех случаях, когда можно считать плацебо достоверной имитацией действительного продукта.

Общепринято, что испытание оборудования на трех сериях, изготовленных без нарушений или сбоя оборудования, можно считать достоверным проведением аттестации в эксплуатации. Если предполагается переработка сильно отличающихся материалов по разным технологиям, следует выполнить тестирование, по меньшей мере, трех серий для каждого типа материала.

Валидационный протокол PQ и собственно PQ включает следующие основные области:

*а) Составление документации*

- Цели PQ
- Объем аттестации
- Ответственность (фирм, работников)
- Нормативные документы - стандарты, правила
- Описание машины или линии в целом, главные технические параметры и параметры по производительности
- Спецификации для межоперационного контроля и заключительного контроля продукта
- Перечень используемых аналитических методов и СОПов
- СОП по пробоотбору
- Описание собственно процедуры валидации
  - Последовательность PQ для производства отдельных серий
  - протоколы PQ для отдельных серий
  - План отбора проб
  - Критерии приемлемости
  - Документальное отражение изменений и отклонений
- Заключение
- Рекомендации

*б) Аттестация в эксплуатации*

- Изготовление не меньше трех идущих подряд серий в соответствии с письменной процедурой
- В качестве альтернативы можно выполнить ретроспективную оценку не меньше 20 изготовленных подряд серий

**Заключительный отчет**

Заключительный отчет предназначен для ведущих менеджеров фирмы, инспекций и аудиторов как сводный информационный материал. Он также может служить как окончательное подтверждение правильной поставки машины и освободить заставу по контракту.

Отчет должен быть составлен следующим образом:

- Описание системы и главные спецификации
- Обзор всей документации по валидации
- Краткое описание валидации
- Главные заключения по валидации
- Совокупность рекомендаций

По практическим соображениям объем заключительного отчета о валидации не должен превышать 10 - 20 страниц. Его назначение – позволить ориентироваться в главной спецификации, критических параметрах и шагах валидации. Он должен обеспечить и ориентировку в валидационной документации и облегчить ее отслеживание. Если валидация описывает какие-либо серьезные отклонения, то из заключительного отчета должно быть ясным, как последние будут расследованы и решены при текущих операциях.

### **Мониторинг, профилактическое обслуживание, ревалидация**

От валидации установки для нанесения покрытия на таблетки предполагается также и предоставление информации для составления плана контроля за важнейшими параметрами (мониторинг) или параметрами, которые оказались в ходе валидации неустойчивыми или нестабильными.

Валидация должна показать те точки и части оборудования, которые следует регулярно заменять или проводить их сервисное техобслуживание в режиме профилактического ремонта. Источник такой информации – это, в первую очередь, документация по IQ и практические сведения из следующих шагов по валидации.

Ревалидацию следует проводить не меньше одного раза в год или в случае замены какой-либо из критических частей оборудования.

### **Заключение**

На примере процесса валидации установки для нанесения покрытия на таблетки показана необходимость комплексного подхода к валидации. Для успешной подготовки машины к текущему стандартному производству необходимо хорошо знать отдельные валидационные процедуры, которые затем используются для валидации сложных машин. Надеемся, что из лекции стало очевидным, что валидировать оборудование, спецификация на которое была плохо составлена, без привязки к знаниям по технологии – бессмысленно. Валидация установки для нанесения покрытия на таблетки относится к сложным процессам валидации.

## VI. Валидация капсулонаполняющей машины

### Введение

Цель настоящей лекции – ознакомить слушателей с проблематикой валидации капсулонаполняющей машины. Несмотря на то, что речь пойдет об оборудовании, предназначенном для наполнения в твердые желатиновые капсулы для нестерильного производства, схема работ по валидации такое же, как для стерильного производства. Действует правило, что правильно и подробно составленная спецификация на оборудование, четкий проект для монтажа оборудования и правильный монтаж оборудования – главные предпосылки для успешного выполнения работ по валидации. Последние выполняются в следующей очередности: аттестация установленного оборудования (IQ), аттестация функционирующего оборудования (OQ), аттестация в эксплуатации (PQ) и валидация процесса (PV). Поскольку перечисленные работы по валидации не описываются ни в одном нормативном документе, валидационные группы, которые осуществляют работы по валидации, должны исходить из доступной литературы и собственного опыта с подобными технологиями. Одним из помощников при определении концепции работ по валидации может быть монография Фила Клауда (Phil Cloud) „The Ultimate Qualification Guidebook“ из издания „Pharmaceutical equipment validation“, где описана валидация такого оборудования. При написании данной лекции мы также исходили из данной монографии.

Предметом валидации является капсулонаполняющая машина в соответствии со следующей схемой:



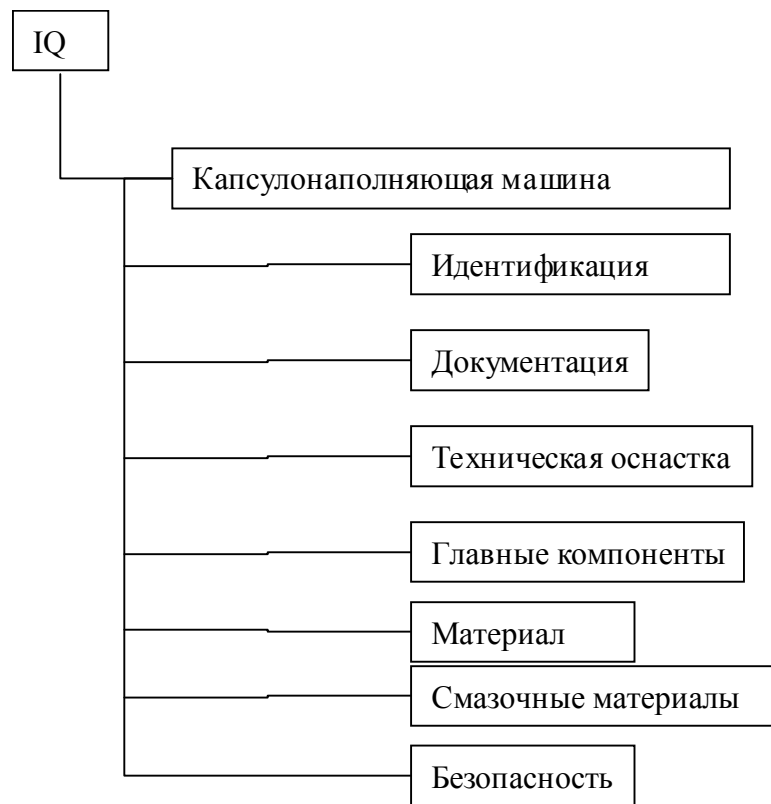
### Капсулонаполняющая машина

Капсулонаполняющая машина, валидация которой описана в данной лекции, используется для заполнения твердых желатиновых капсул таблетками, порошковыми субстанциями и микрогранулами.

Производительность установки составляет 6.000, 12.000, 24.000 и 48.000 капсул/час. Этого можно добиться за счет изменения скорости или добавления элементов к рабочему оборудованию. На установке имеется семь станций для дозировки продуктов: одна для капсул, одна для порошковых субстанций, три для таблеток и две для микрогранул. В магазине капсул ряды капсул перемещаются вниз, где осуществляется их ориентировка посредством специальных ориентирующих направляющих, с последующей установкой их в форматные отверстия. Здесь корпуса капсул отделяются от крышек капсул. Крышки капсул остаются в верхней секции сегмента и перемещаются прямо на станцию надевания крышек и выдачи капсул. Корпуса капсул перемещаются по несущей ленте к станции дозировки порошковой субстанции, где с помощью дозировочных штырей наполняются продуктом из бункера для порошковой субстанции либо микрогранулами из дозировочной камеры один, либо один и два. Как только корпуса капсул наполняются, они сразу же передвигаются к станции надевания крышек на корпуса капсул и выдачи капсул, где на них надвигаются соответствующие крышки, которые передвигались по передающей станции для крышек. После закупоривания капсулы выдавливаются из установки. Установка оборудована вытяжной и вакуумной системой в шкафах, которые установлены в комнате с производственным оборудованием. Система вакуума поставляет необходимый вакуум, который нужен для работы машины, раскрытия, передачи и закупоривания капсул при их прохождении через различные станции машины. Шкаф вакуумной системы содержит также металлические канистры для отходов продуктов. Машина соединена с модулем управления PLC, в котором находится вся электроника и программируемый логический управляющий автомат.

### **Аттестация установленного оборудования (IQ)**

Подтверждает, что производственное оборудование правильно установлено. Установка должна соответствовать спецификации производителя и изменениям, проведенным при монтаже. Информация, необходимая для оценки аттестации установленного оборудования, - это идентификация производственного оборудования, документация, требования по технической оснастке производственного оборудования, спецификация на основные компоненты, калибровка приборов, которые используются для управления капсулонаполняющей машины, материал компонентов, смазочные материалы и предохранительные элементы производственного оборудования.



### Аттестация функционирующего оборудования (OQ)

Подтверждает, что производственное оборудование способно работать в рамках допусков и пределов соответственно спецификации. Механические возможности капсулонаполняющей машины проходят производственные испытания вместе с ее основными операциями, с которыми будет работать оператор. Информация, необходимая для оценки OQ:

- функции управления (выключатели и кнопки),
- технические параметры,
  - тест определения технических параметров наполняющих штырей и устройства закупоривания капсул,
  - предохранительные элементы,
- рабочий режим производственного оборудования,
  - направление вращения и скорость главного двигателя,
  - направление вращения и скорость двигателя вакуумного насоса,
  - скорость капсулонаполняющей установки





### **Функции управления**

Предметом тестирования функции управления является проверка того, если выключатели и кнопки на капсулонаполняющей машине работают в соответствии с спецификацией поставщика (паспортом). Тесты проводятся на капсулонаполняющей машине без загрузки. Постепенно включаются все функции управления, и проверяется правильность их работы.

### **Технические параметры**

*Тест определения технических параметров наполняющих штырей и устройства закупоривания капсул.*

Предмет теста – проверка соответствия размеров наполняющих штырей и устройства закупоривания капсул со стандартными размерами, необходимыми для наполнения гранулята по спецификации в капсулы. Измеряются все штыри (глубина наполнения и диаметр отверстия наполнения), все устройства закупоривания капсул (расстояние между верхним и нижним устройством закупоривания капсул), которые определяют размер (длину) капсулы.

### *Предохранительные элементы*

Предмет данного теста – контроль всех защитных и предохранительных элементов установки путем имитации условий, в которых элементы активированы. Проводится контроль функции крышек смотровых отверстий и контроль функции аварийных выключателей.

### **Работа производственного оборудования**

*Тест направления вращения главного двигателя и двигателя вакуумного насоса.*

В ходе теста направления вращения проверяется, если главный двигатель и двигатель вакуумного насоса вращаются в правильном направлении. Тесты проводятся на капсулонаполняющей машине без загрузки (вхолостую). В ходе работы главного двигателя и двигателя вакуумного насоса проверяется, вращаются ли они в правильном направлении, если смотреть сзади от двигателей.

*Тест скорости главного двигателя и двигателя вакуумного насоса.*

С помощью теста скорости двигателя проверяется скорость главного двигателя и двигателя вакуумного насоса при работе капсулонаполняющей машины без загрузки (вхолостую).

Скорость главного двигателя и двигателя вакуумного насоса измеряется с помощью калиброванного тахометра. Замеренная скорость должна находиться в пределах  $\pm 10\%$  от скорости по спецификации.

*Тест скорости капсулонаполняющей машины.*

С помощью теста скорости капсулонаполняющей машины проверяется переменная скорость наполнения капсул при работе без загрузки (вхолостую) на соответствие спецификации производителя. Скорость измеряется с помощью калиброванного тахометра.

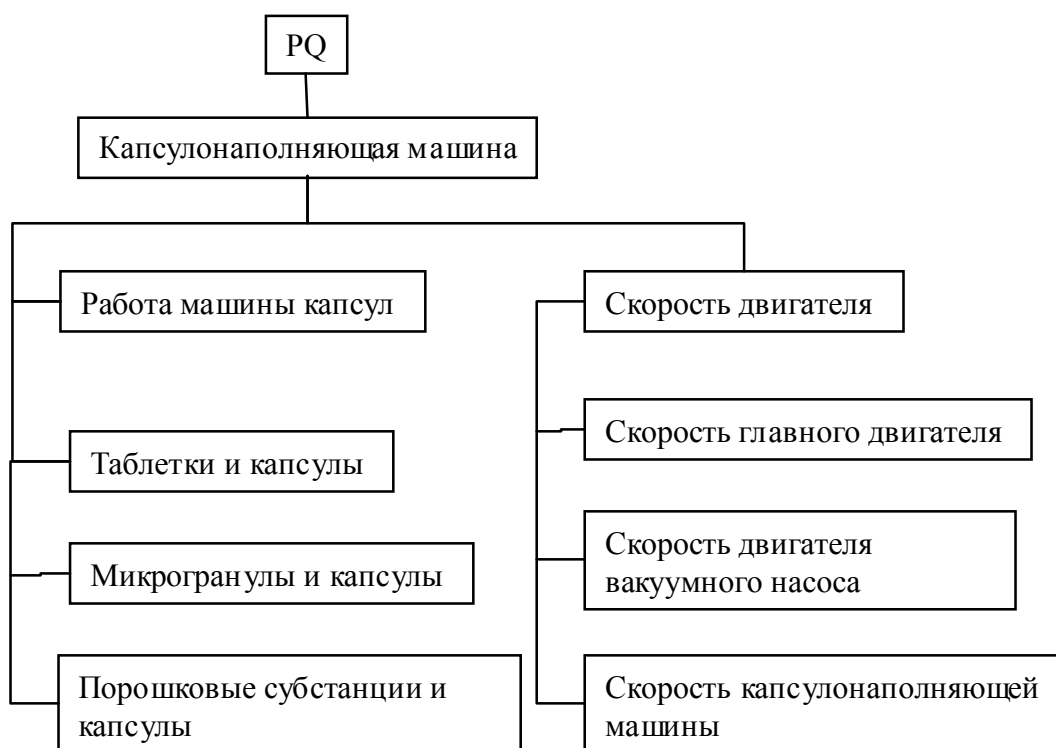
Производственное оборудование устанавливается на минимальное и максимальное значение скорости по спецификации производителя. Проверяется, находится ли замеренная скорость в пределах допуска  $\pm 10\%$  от скорости по спецификации.

### **Аттестация в эксплуатации (PQ)**

После проверки правильной установки производственного оборудования и его функционирования в пределах допусков параметров по спецификации, следует доказать, что капсулонаполняющая машина способна надежно работать в рутинных условиях, а также при верхних и нижних допустимых пределах в эксплуатации.

Аттестация в эксплуатации проводится для заполнения таблетками, микрогранулами и порошковой субстанцией.

Аттестация в эксплуатации проводится в объеме в соответствии со следующей схемой.



### ***Работа капсулонаполняющей машины***

#### *Таблетки/ капсулы*

В ходе эксплуатации капсулонаполняющей машины проверяется способность машины заполнить капсулы необходимым количеством таблеток в соответствии со спецификацией. Машина работает в условиях текущих рабочих параметров, например, 30 000 капсул/час - 35 000 капсул/час.

Машина настраивается на наполнение капсул определенного размера по спецификации одной таблеткой. С помощью периодического отбора пробы капсул, наполненных таблетками, берется проба, количество капсул которой соответствует стандарту ISO 2859-1. Например, для 35.000 капсул в час берется проба из 315 капсул, что соответствует соблюдению стандартного уровня качества AQL = 0,025%.

После взятия пробы проверяется, если в каждой капсуле находится по одной таблетке. Во всех капсулах должно быть обнаружено необходимое число таблеток.

Подобный тест выполняется для двух и трех таблеток в капсуле. Результаты тестов приведены в следующей таблице.

Размер капсул	Число капсул	Заполнено 1 таблетка	Заполнено 2 таблетка	Заполнено 3 таблетка	Приемлемо да/нет
3	315	315	-	-	да
3	315	-	315	-	да
3	315	-	-	315	да

#### *Микрогранулы - капсулы*

В ходе эксплуатации капсулонаполняющей машины проверяется способность машины заполнить капсулы микрогранулами. Машина настраивается так, чтобы можно было заполнять капсулы данного размера, и проводятся следующие тесты для соответствующей дозирочной камеры.

Машина запускается при скорости по спецификации, например, 48 000 капсул в час. С помощью периодического отбора пробы капсул, заполненных гранулами, отбирается такое количество капсул, которое соответствует количеству, необходимому для статистической оценке по стандарту ISO 2859-1. Например, для 48.000 капсул в час отбирается 500 капсул, чтобы выдержать стандартный уровень качества AQL = 0,025%. Для каждой пробы определяем вес содержимого каждой капсулы. После выполнения взвешивания образцов проводится оценка стандартности процесса наполнения путем расчета индекса возможностей процесса C<sub>pk</sub>. Значение индекса должно быть больше, чем 1, в таком случае процесс считается стандартным. Результаты теста приведены в следующей таблице:

Тестируемая функция	Ожидаемые результаты	Полученные результаты	Приемлемо да/нет
Скорость машины	48.000 капс./час	48.000 капс./час	да
Поток материала	Без остановки, застревания	Без остановки, застревания	да
Количество отобранных капсул	500 шт.	500 шт.	да
Вес содержимого капсулы	мин.0.180г, макс.0.195г	мин.0.182г, макс. 0.194г	да
Стандартность процесса	C <sub>pk</sub> > 1	C <sub>pk</sub> = 1.56	да

По результатам очевидно, что индекс возможностей процесса больше, чем 1, процесс наполнения стандартный.

Микрогранулы, окрашенные в один цвет, помещаются в дозирочную камеру 1, а микрогранулы, окрашенные в другой цвет, - в камеру 2. Берется проба 500 капсул и визуально проверяется, если капсулы наполнены микрогранулами двух цветов.

#### *Порошковая субстанция - капсулы*

Капсулонаполняющая машина в ходе эксплуатации проверяется на способность заполнения капсул порошковой субстанцией.

Машина отрегулируется так, чтобы в бункер можно было засыпать капсулы нужной величины, после чего проводятся следующие тесты для дозирочной камеры. С помощью периодического отбора пробы капсул, заполненных порошковой субстанцией, отбирается такое количество капсул, которое соответствует количеству, необходимому для статистической оценке по стандарту ISO 2859-1. Например, для 48.000 капсул в час отбирается 500 капсул, чтобы выдержать стандартный уровень качества AQL = 0,025%. Для каждой пробы определяем вес содержимого каждой капсулы. После выполнения взвешивания образцов проводится оценка стандартности процесса наполнения путем расчета индекса возможностей процесса C<sub>pk</sub>. Значение индекса должно быть больше, чем 1, в таком случае процесс считается стандартным. Результаты теста приведены в следующей таблице:

Тестируемая функция	Ожидаемые результаты	Полученные результаты	Приемлемо да/нет
Скорость машины	48.000 капс./час	48.000 капс./час	да
Поток материала	Без остановки, застревания	Без остановки, застревания	да
Количество отобранных капсул	500 шт.	500 шт.	да
Вес содержимого капсулы	мин.0.170г, макс.0.185г	мин.0.172г, макс. 0.194г	нет
Стандартность процесса	C <sub>pk</sub> > 1	C <sub>pk</sub> = 0.76	нет

По результатам очевидно, что индекс возможностей процесса меньше, чем 1, поскольку был обнаружен вес содержимого капсулы, превышающий максимально допустимый. Процесс наполнения нельзя считать стандартным.

### ***Тест скорости главного двигателя и двигателя вакуумного насоса***

Цель проведения теста скорости двигателей – установить скорость главного двигателя и двигателя вакуумного насоса в ходе работы капсулонаполняющей машины с капсулами и плацебо порошковой смеси. Для проведения этих тестов необходим тахометр.

#### *Тест скорости главного двигателя*

В ходе работы машины измеряется скорость главного двигателя с помощью калиброванного тахометра. Проверяется, находится ли замеренная скорость в пределах  $\pm 10\%$  скорости по спецификации.

#### *Тест скорости двигателя вакуумного насоса*

С помощью калиброванного тахометра измеряется скорость двигателя вакуумного насоса. Проверяется, находится ли замеренная скорость в пределах  $\pm 10\%$  скорости по спецификации в диапазоне минимальной и максимальной скорости.

**Тест скорости капсулонаполняющей машины**

Предметом теста скорости капсулонаполняющей машины является установление изменяющейся скорости машины с капсулами и плацебо порошковой смеси. Для выполнения данного теста нужен калиброванный тахометр.

Производственное оборудование устанавливается на минимальную скорость – производительность (например, 29.000 капсул/час) и проверяется, находится ли замеренная скорость в пределах  $\pm 10\%$  скорости по спецификации. Измеряется скорость бункера-накопителя с помощью калиброванного тахометра, результаты измерений записываются.

Например, замеренная скорость = 30 грм  
число станций = 16  
капс./час. = грм x (60) x (число станций)  
капс./час = 30 x (60) x (16) = 28.787

Производственное оборудование устанавливается на максимальную скорость (например, 50.000 капс./час) и проверяется, если замеренная скорость находится в пределах  $\pm 10\%$  скорости по спецификации. Измеряется скорость бункера-накопителя с помощью калиброванного тахометра, результаты измерений записываются.

Например, замеренная скорость = 52 грм  
число станций = 16  
капс./час = грм x (60) x (число станций)  
капс./час = 52 x (60) x (16) = 49.925

**Устройство полировки капсул** Устройство полировки капсул приводится в движение от двигателя и работает с возможностью изменения скорости. Устройство полировки капсул – отдельная машина, и, при включении в систему, работает с капсулами независимо. Капсулы попадают в устройство полировки капсул через входную загрузочную воронку. Система шнекового питателя вращает капсулы со скоростью, которая регулируется потенциометром, подведенный вакуум отсасывает с капсул порошок. Уровень вакуума пользователь может регулировать с помощью дроссельного клапана на выходной форсунке выброса порошка.

**Аттестация установленного оборудования (IQ)**

Выполняется в соответствии со схемой капсулонаполняющей машины.

**Аттестация функционирующего оборудования (OQ)**

Оценка OQ должна определить, что производственное оборудование способно работать в пределах допусков и лимитов, приведенных в спецификации. Механические параметры устройства полировки капсул проходят

производственные испытания наряду с основными операциями устройства. Устройство полировки капсул валидируется на способность функционировать на производстве, но ни в коем случае не на качество полировки капсул.

### ***Функции управления производственного оборудования***

Предметом теста функций управления производственного оборудования является проверка факта, что выключатели и кнопки на устройстве полировки капсул работают в соответствии со спецификацией поставщика. Тесты выполняются на устройстве без загрузки.

### ***Тест направления вращения двигателя***

В ходе теста направления вращения проверяется, если двигатель вращается в правильном направлении. Тест проводится на устройстве полировки капсул без загрузки (включение вхолостую).

### ***Аттестация в эксплуатации (PQ)***

После проверки правильной установки производственного оборудования и его функционирования в пределах допусков параметров по спецификации, следует доказать, что устройство полировки капсул способно надежно работать в рутинных условиях, а также при верхних и нижних допустимых пределах в эксплуатации.

### ***Эксплуатация устройства полировки капсул***

Предметом теста эксплуатации устройства полировки капсул является проверка возможности удаления порошка с капсул.

В чистый контейнер помещают 200 капсул и всыпают в контейнер порошковую субстанцию плацебо. Затем капсулы на 2 минуты помещают в устройство полировки капсул, которое работает на 10 % скорости и на 2 минуты при 100 % скорости. Проверяется, если на выходе поверхность капсул полностью очищена от порошка.

### ***Устройство нанесения печати на капсулы***

Здесь описывается валидация устройства нанесения печати на капсулы, которое приводится в движение от двигателя и работает с различными скоростями. Устройство нанесения печати на капсулы снабжается из цилиндрического бункера, оборудованного принтером глубокой офсетной печати, который предназначен для нанесения печати на капсулы с одной или с обеих сторон. Печать выполняется с помощью материалов, которые отвечают требованиям к типографской краске для пищевых и фармацевтических продуктов.

**Аттестация установленного оборудования (IQ)**

Выполняется в соответствии со схемой капсулонаполняющей машины.

**Аттестация функционирующего оборудования (OQ)**

Оценка OQ должна определить, что производственное оборудование способно работать в пределах допусков и лимитов, приведенных в спецификации. Механические параметры устройства нанесения печати на капсулы проходят производственные испытания наряду с основными операциями устройства. Устройство нанесения печати на капсулы валидируется на способность функционировать на производстве, но ни в коем случае не на качество нанесения печати на капсулы. Информация, необходимая для оценки OQ – функции управления производственного оборудования (выключатели и кнопки) и производственное оборудование в эксплуатации (направление вращения двигателя устройства нанесения печати на капсулы, регулирование скорости устройства, операции по сборке системы диска и цилиндра).

***Функции управления производственного оборудования***

Предметом теста функций управления производственного оборудования является проверка факта, что выключатели и кнопки на устройстве нанесения печати на капсулы работают в соответствии со спецификацией поставщика. Тесты выполняются на устройстве без загрузки.

В следующей таблице приведен пример возможных тестов функций управления производственного оборудования.



Тестируемые функции	Предполагаемые результаты	Приемлемо да/нет
Кнопка регулировки воздуха	При повороте кнопки управления по часовой стрелке давление воздуха повышается.	да
	При повороте кнопки управления против часовой стрелки давление воздуха снижается.	да
Форсунка воздуха	После замыкания контактора воздух движется по направлению ко всем трем форсункам, а при размыкании останавливается.	да
	При повороте регулировочной кнопки по часовой стрелке поток воздуха падает.	да
	При повороте регулировочной кнопки против часовой стрелки поток воздуха растет.	да
Кнопка эжектора	После замыкания выключателя воздух подается на эжектор, при размыкании выключателя поток воздуха останавливается	да
	При повороте кнопки по направлению часовой стрелки поток воздуха падает	да
	При повороте кнопки против часовой стрелки поток воздуха увеличивается	да
Выключатель двигателя	При замыкании выключателя двигателя и нажатии кнопки „запуск” производственное оборудование:	да
	- остановится при нажатии на кнопку „стоп”	
	- запускается/останавливается, если нажать на кнопку перемещения и отпустить ее	да
	- двигатель не запускается и даже медленно не перемещается, если выключатель двигателя установить в положение.	да

**Тест направления вращения** Предметом теста направления вращения является проверить, вращается ли устройство нанесения печати на капсулы в правильном направлении. Устройство запускается без загрузки. Нажимаем на кнопку пуска и наблюдаем за направлением вращения устройства – вид спереди.

**Тест регулирования скорости** Предметом теста регулирования скорости является документирование регулирования скорости устройства без загрузки. Для выполнения этого теста необходим тахометр.

С помощью калиброванного тахометра измеряется скорость устройства нанесения печати. Проверяется, если замеренная скорость находится в пределах  $\pm 10\%$  минимальной до максимальной скорости (от 0 до 100 %).

#### **Тест эксплуатации для сборки с помощью диска и цилиндра**

Предметом теста сборки является проверка факта, если система диска и цилиндра работает в соответствии со спецификацией производителя. Наблюдаем за работой диска в течение 3 минут в начале, середине и в конце каждого теста. Записывается число собранных капсул и периодов, когда паз на диске был порожним.

### **Аттестация в эксплуатации (PQ)**

После проверки правильной установки производственного оборудования и его функционирования в пределах допусков параметров по спецификации, следует доказать, что устройство нанесения печати на капсулы способно надежно работать в рутинных условиях, а также при верхних и нижних допустимых пределах в эксплуатации.

#### ***Эксплуатация устройства нанесения печати на капсулы***

Предметом теста эксплуатации устройства нанесения печати на капсулы является документирование рабочей производительности и скорости устройства с загрузкой капсул. Для проведения перечисленных ниже операций необходим тахометр:

Проводится визуальный контроль 100 капсул в начале и в конце рабочего цикла устройства, чтобы убедиться в нанесении печати на капсулы.

Измеряется также и скорость устройства с помощью калиброванного тахометра. Проверяется, находится ли замеренная скорость в диапазоне  $\pm 10\%$  от максимальной скорости.

#### ***Детектор металлов***

Детектор металлов – высокопроизводительный детектор металлов, который применяется для определения черных и цветных металлов, а также контаминации цветными металлами в широкой шкале неметаллических продуктов. Прибор состоит из контрольной головки и релейного блока подвода тока, который можно смонтировать в любом положении. Продукт, который подлежит проверке, проходит через детектор в головке по наклонному желобу. Внутри детектора создается проникающее электромагнитное поле, а металл, который может находиться на любой глубине в массе продукта, деформирует поле и может быть таким образом обнаружен. Одновременно с детектированием включается контрольная лампочка и запускается релейный блок подвода тока. Релейные контакты используются для закрытия улавливающих дверей на наклонном желобе.

### **Аттестация установленного оборудования (IQ)**

Выполняется в соответствии со схемой капсулонаполняющей машины.

### **Аттестация функционирующего оборудования (OQ)**

Оценка OQ должна определить, что производственное оборудование способно работать в пределах допусков и лимитов, приведенных в спецификации. Механические параметры детектора металлов проходят производственные испытания наряду с основными операциями детектора.

Детектор металлов валидируется на способность функционировать на производстве, но ни в коем случае не на качество детектирования металлов. Информация, необходимая для оценки OQ – функции управления производственного оборудования (выключатели и кнопки) и производственное оборудование в эксплуатации (работа модуля электронного управления, работа релейного блока подвода тока).

В следующей таблице приведены примеры образцов, используемых при аттестации.

Материал	Размер образца мг
Холоднокатанная сталь	1,064
Холоднокатанная сталь	0,667
Нержавеющая сталь	0,369
Нержавеющая сталь	0,054
алюминий	0,017
алюминий	0,075
латунь	0,032
латунь	0,089
мель	0,442
мель	0,0735

### ***Функции управления производственного оборудования***

Предметом теста функций управления производственного оборудования является проверка факта, что выключатели и кнопки на детекторе металлов работают в соответствии со спецификацией поставщика. Тесты выполняются на устройстве без загрузки.

Функции управления, которые подлежат тестированию: выключатель “включен/выключен”, кнопка регулирования чувствительности, механизм регулирования желоба. Для этого теста необходим образец металла:

- Нажать на выключатель “включен/выключен” и проверить, если устройство включается и выключается.
- Нажать на кнопку регулирования чувствительности и проверить, если чувствительность увеличивается при повороте кнопки с 0 до 10 и уменьшается при повороте с 10 до 0.
- Провести образец металла через детектор и проверить, если механизм регулирования желоба закроет улавливающие дверцы для улавливания металла.

### ***Тест работы модуля электронного управления***

Предметом теста работы модуля электронного управления является проверка, если модуль электронного управления работает в соответствии со спецификацией производителя. Включить детектор и проверить, если включаются контрольные

лампочки ПИТАНИЕ (POWER) и БАЛАНС/ОТКАЗ (BALANCE/FAULT), после чего проверить, если лампочка БАЛАНС/ОТКАЗ через две минуты выключится. Время продолжения теста записывается.

#### ***Тест релейного блока подвода тока***

Предметом теста релейного блока подвода тока является проверка, работает ли релейный блок подвода тока в соответствии со спецификацией производителя.

В процессе работы устройства кнопка компенсатора продукта устанавливается в положении „0“, выключатель “включен/выключен” – в положение “выключен”, а кнопка чувствительности устанавливается на 5. Проведем через детектор тестер - полосу шириной 0,5мм, дверцы – улавливатели закрываются. Использованное количество записывается.

#### **Аттестация в эксплуатации (PQ)**

После проверки правильной установки производственного оборудования и его функционирования в пределах допусков параметров по спецификации, следует доказать, что детектор металлов способен надежно работать в рутинных условиях, а также при верхних и нижних допустимых пределах в эксплуатации.

#### ***Эксплуатация детектора металлов***

Предметом теста эксплуатации детектора металлов является проверка, если детектор металлов работает в соответствии со спецификацией производителя.

В процессе работы устройства кнопка компенсатора продукта устанавливается в положении „0“, выключатель “включен/выключен” – в положение “выключен”, а кнопка чувствительности устанавливается на 1. Проведем через детектор тестер - полосу шириной 0,5мм.

Предыдущий тест повторяем для каждого материала стандартных тестеров и для всех позиций чувствительности от 1 до 10.

#### **Заключение**

Из приведенного выше вытекает, что валидация подобного оборудования не предъявляет высокие требования ни к технической вооруженности валидационной группы, ни к собственно проведению тестов. Во всех случаях, однако, необходима здравомыслящая оценка объема и выполнения соответствующей операции по валидации.

## VII. Валидация процесса упаковки

---

### Введение

Валидация процесса упаковки вышла на первый план в первую очередь в связи с технической разработкой высокопроизводительных упаковочных автоматов. В отличие от традиционной валидации, где стимулом является давление государственных надзорных органов в связи с охраной здоровья пациента, стимул для валидации процесса упаковки - это еще и большая экономическая заинтересованность производителя. Именно этот момент связан со способностью новых машин в течение короткого времени уничтожить невероятное количество материалов. Этот очевидный с первого взгляда факт и заставляет производителей интенсивно заниматься достижением стандартности процесса. Производительность машин исключает возможность текущего контроля со стороны человека. На оборудовании возрастает число электронных элементов и, параллельно, - возможность их сбоя. Ночной кошмар всех работников, ответственных за упаковку лекарств, - выпуск серии с дефектом, который обнаруживается, когда уже слишком поздно что-либо исправить. Не имеет значения о какой ошибке идет речь – то ли о грубом браке на первичной упаковке, то ли о грамматической ошибке в печатном тексте на упаковке. Современное производство представляет собой серии объемом в сотни тысяч упаковок с огромной ценой и без учета возможных дальнейших потерь на рынке.

Валидация может внести определенную надежность в этот процесс и, тем самым, оказать бесценную услугу производителю.

### Нормативная документация и библиография

По валидации упаковки существует весьма ограниченное количество нормативных документов и библиографии. Это вызвано в первую очередь тем, что в прошлые годы валидация была сосредоточена главным образом на стерильное производство и ту часть остальных производств, где оборудование вступает в непосредственный контакт с продуктом. В качестве главного источника информации были использованы следующие документы:

- Pharmaceutical Equipment Validation, The Ultimate Qualification Guidebook, Phil Cloud, Interpharm Press, 1998
- Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 2, Oral Solid Dosage Forms, February 1997
- Institute of Environmental Sciences - IES, Handbook of Recommended Practices, April 1994, IES
- Guide for Validation of Automated Systems, Good Automated Manufacturing Practice - GAMP4, December 2001, ISPE
- ISO 2859 - Статистическая приемка путем сравнения

## Виды упаковки

С позиции фармацевтического обеспечения качества принципиально важно разделение видов упаковки на две следующие группы:

- упаковка в первичную упаковку (продукт в контакте с упаковочным материалом)
- упаковка во вторичную упаковку

В настоящей лекции мы будем рассматривать следующие типы машин по упаковке в первичную упаковку:

- упаковка в блистеры
- упаковка во флаконы, бутылки и пластиковые емкости

Лекция не рассматривает наполнение стерильных и нестерильных жидкостей, мазей, кремов и суппозиториев. Данная область в связи с масштабностью и специфическим характером рассматривается самостоятельно.

С позиции процесса упаковки в наружную упаковку рассмотрим валидацию следующих машин:

- этикетирование (наклеивание этикеток либо их нанесение на упаковку посредством печати)
- вкладывание инструкций - вкладышей
- упаковка в пачки
- групповая упаковка

## Предпосылки успешной валидации

Основа успешного проведения валидации – сотрудничество группы, обеспечивающей составление спецификации и поставки упаковочного материала с производителем упаковочной машины. Современные упаковочные машины требуют наличия четко изготовленных упаковочных материалов в соответствии с четко разработанной спецификацией и неизменно стандартного качества.

Перед группой, которая занимается проблематикой первичной упаковки, стоит кроме этого еще одна задача. Ей необходимо обеспечить совместимость упаковочного материала и продукта, которая проверяется с помощью составления таблиц стабильности. Возможности дополнительных изменений упаковочного материала весьма ограничены.

Спецификация на упаковочный материал – незаменимый документ для успешной подготовки валидации. Кроме письменной спецификации должно быть в наличии и достаточное число образцов упаковок для спецификации машины, заводских испытаний и последующих испытаний в рамках валидации. Образцы должны соответствовать будущим поставкам упаковочных материалов.

Выбор поставщика упаковочного материала – высоко ответственный шаг, от которого, как правило, зависит и успех валидации. Надежность поставщика должна быть проверена

посредством аудита либо подтверждена многолетним удовлетворительным сотрудничеством.

### Экспозиция продукта

Методика ISPE вводит в инженерную практику понятие "степень экспозиции продукта" (Degree of Product Exposure - DPE). Под этим понимается время или интенсивность воздействия окружающей среды на незащищенный продукт. Введены три следующие ступени классификации экспозиции продукта:

- закрытый
- открытый
- кратковременно экспонированный (на короткое время подвержен воздействию окружающей среды).

Такое разделение очень важно для определения масштаба валидации. Методика ISPE приводит следующие определения:

- Следует валидировать все критические шаги и критические параметры. Параметры, определяющие критические шаги, должны быть валидацией подтверждены.
- Система считается критической и ее следует валидировать, если она находится в прямом физическом контакте с продуктом или использует измерительные приборы, приборы для мониторинга либо регистрирующие приборы для наблюдения за критическими параметрами.

Проводить валидацию следует во всех случаях если:

- продукт в ходе упаковки открыт либо кратковременно экспонируется
  - используются приборы для измерений, мониторинга либо регистрации параметра, которые с позиции GMP являются критическими, т.е. могут повлиять на эффективность, безопасность и качество лекарства, а тем самым имеют отношение и к здоровью пациента
- Что это означает на практике для упаковочных машин?

### Защита экспонированного продукта

Главная задача – заниматься проблематикой защиты продукта, который подвержен воздействию окружающей среды. Современная практика – это использование чистых помещений для защиты экспонированного продукта. Часть упаковочной машины или вся машина установлена в чистых помещениях.

Другой метод, который используется для продуктов с кратковременной экспозицией – это встроенная прямо в машину местная защита с помощью потока отфильтрованного воздуха. Речь, собственно, идет об использовании элементов чистых помещений в небольшом масштабе.

Чистые помещения определяются параметрами по спецификации, которые гарантируют достаточную защиту экспонированного продукта. Эти параметры становятся критическими и подлежат валидации. Решение проблематики защиты экспонированного продукта с помощью такого метода – задача для групп разработчиков:

- проектной группы, которая занимается проблематикой чистых помещений для упаковочной машины
- группы производителя упаковочной машины, которая должна разработать машину таким образом, чтобы ее можно было поместить в чистых помещениях либо целиком, либо ту часть, где продукт экспонирован
- группы будущего пользователя, которая составляет валидационный мастер - план (Validation Master Plan) и должна решить вопрос валидации не только упаковочной машины, но и защиту критической операции посредством чистых помещений.

### **Критические элементы упаковочных машин**

Вторая задача – правильный выбор элементов упаковочной машины, которые измеряют, выполняют мониторинг или записывают критические параметры, имеющие отношения к качеству, эффективности или безопасности лекарства. Как правило, речь идет о следующих параметрах и элементы их контроля:

- контроль содержания лекарственного препарата в упаковке (объем, вес, количество и т.п.)
- правильность закупоривания упаковки
- использование правильной этикетки
- правильность маркировки серии и срока годности
- проверка вкладывания правильной инструкции - вкладыша
- помещение в правильную вторичную упаковку
- дополнение какой-либо печатной информации прямо на упаковочной машине
- контроль этикеток на вторичной упаковке и групповой упаковке

Кроме перечисленных критических элементов рекомендуется правильно выбрать другие элементы упаковочной машины, которые имеют техническое значение и важны для правильной работы машины. Обычно имеются в виду следующие контрольные элементы:

- состояние (количество) упаковочного материала и инструкций-вкладышей в бункерах-питателях
- правильная ориентировка предмета, подлежащего упаковке



- износ некоторых из ключевых частей машины
- скорость и производительность машины
- состояние и параметры энергоносителей и вспомогательных систем
- работа вспомогательных и периферийных устройств и т.п.

Валидация таких элементов важна для достижения стандартной работы оборудования и, тем самым, проектной производительности. Частые сбои в работе упаковочных машин экономически неприемлемы и приводят к трудно возместимому ущербу. В этом случае валидация приобретает несколько иной характер и может принести пользователю непосредственный профит.

### **Объем валидации**

Валидация упаковочного оборудования выполняется, как правило, в ограниченном объеме шагов валидации по сравнению с валидацией других видов оборудования.

Речь идет о следующих взаимосвязанных шагах:

- спецификация на оборудование и упаковочный материал
- аттестация установленного оборудования -IQ (Instalation Qualification)
- аттестация функционирующего оборудования - OQ (Operation Qualification)
- аттестация в эксплуатации – PQ (Performance Qualification)
- проект профилактического техобслуживания

### **Подготовительные шаги валидации**

Для начала валидации необходимо, чтобы упаковочная машина или линия были пущены в режиме наработочного производство. Опыт показал, что не всегда удается с первой попытки запустить относительно сложное оборудование, приходится часто проводить мелкие изменения в системе машины или линии.

Составной частью подготовительных шагов должно быть обучение персонала, главное, механиков, отвечающих за наладку машины. Для современных машин, оборудованных большим числом электронных элементов, следует подготовить персонал по аппаратным средствам и, по возможности, программному обеспечению.

### **Спецификация**

Спецификация на упаковочные машины разрабатывается, как правило, на этапе подготовки закупки машины. Солидный поставщик способен в сотрудничестве с заказчиком составить подробную спецификацию, включая четкое определение решающих параметров. Что считается в спецификации принципиальным:

- четкая спецификация на весь упаковочный материал, который будет использован на упаковочной машине
- способ решения защиты продукта с учетом его экспозиции

- критические параметры процесса упаковки и критерии приемлемости для них
- способ контроля критических параметров
- решающие технические параметры
- способ контроля технических параметров
- спецификация на систему управления и используемое программное обеспечение
- предохранительные элементы, блокировка и сигналы тревоги
- производительность машины или линии
- требования к подключению энергоносителей и вспомогательных систем
- комплект машины, включая шкафы управления, распределители и т.п.
- чертеж комплекта машины с основными габаритами и обвязкой
- масштаб документации, поставленной с машиной
- место для персонала и требования к обслуживающему персоналу
- спецификация форм для всех специфицированных упаковочных материалов
- спецификация расходного материала для текущей работы машины
- спецификация запасных частей, необходимых для текущего ремонта
- порядок сервиса
- порядок и организация приемочных испытаний на заводе-производителе (Factory Acceptance Tests - FAT)
- порядок приемки оборудования у производителя  
порядок сдачи-приемки оборудования у заказчика (Commissioning)
- объем участия поставщика в валидации

### **Аттестация установленного оборудования**

Аттестация установленного оборудования выполняется для всех упаковочных машин. Ей придается большее значение, чем у другого оборудования.

По какой причине? Упаковочные машины и линии – автоматы специального назначения с очень низкой возможностью гибкости. Тем не менее, это сложные по механике и современные машины, оборудованные электронными системами. Спецификация – отправная точка для конструкции и производства оборудования. Как только производство начинается, уже практически ничего нельзя изменить (по крайней мере, не бесплатно). Машина изготавливается в соответствии со спецификацией, а задача IQ – проверить все, что имеет значение с позиции:

- GMP (критические параметры, защита продукта, документация и т.п.)
- технической (использованные материалы, комплектность машины и т.п.)
- контракта (комплектность поставки, принадлежности и т.п.)

По упаковочным машинам в ходе остальных шагов по валидации (OQ, PQ) можно выполнить только ограниченное число тестов, которые приносят практическую пользу. Поэтому столь велико значение IQ, поскольку здесь проверяется основная часть всех параметров машины.

Для проведения IQ следует подготовить стандартный валидационный протокол, согласованный валидационной группой и утвержденный ответственными лицами.

Очень выгодно объединить приемку машины от производителя (Commissioning) с аттестацией установленного оборудования. В рамках обеих процедур, проведенных одновременно, можно выполнить удовлетворительный контроль и документальное отражение всех значительных фактов. В случае объединения процедур следует подготовить расширенный протокол, который будет утвержден и поставщиком, а в форме документа будет выделена часть, документирующая собственно факт сдачи-приемки, признания и приемки отдельных частей машины и полного комплекта поставки.

Процедура сдачи – приемки связана одновременно и с условиями платежа по контракту. В случае объединения обеих процедур заказчик может быть уверен, что ему была поставлена машина в соответствии со спецификацией. Уверенность подтверждается отчетом по IQ. Если в ходе IQ не подтверждается соответствие со спецификацией, приемка не может быть завершена, а тем самым – и платежи по контракту. Это инструмент заказчика по принуждению поставщика соблюдать условия контракта и спецификации.

В этом вновь проявляется чрезвычайное значение спецификации.

### **Аттестация функционирующего оборудования**

Цель аттестации функционирующего оборудования упаковочной машины или линии проверить путем специфических тестов:

- критические элементы и соблюдение критериев приемлемости по критическим параметрам
- отдельные критические параметры, имеющие важное значение для работы машины или линии

Для подготовки OQ выбираем стандартную процедуру в форме составления и утверждения валидационного протокола.

Валидационный протокол по OQ включает следующие основные области:

*а) Составление документации*

- Цели OQ
- Объем аттестации
- Ответственность (фирм, работников)
- Нормативные документы - стандарты, правила
- Описание машины, главные технические параметры и параметры по производительности
- Собственно процедура валидации
  - последовательность OQ
  - OQ протоколы
  - Критерии приемлемости
  - Документальное отражение изменений и отклонений
- Заключение
- Рекомендации

*б) Тесты по аттестации*

- Тесты отдельных основных функций машины
- Тесты машины при разных рабочих скоростях
- Тесты машины для разных видов упаковочного материала
- Нагрузочные тесты и стрессовые ситуации
- Тесты блокировки и предохранительных элементов
- Тесты системы управления и записывающего оборудования
- Тесты сигналов тревоги

**Аттестация в эксплуатации** Проведение аттестации в эксплуатации для упаковочных машин всегда вопрос проблематичный. Если исходить из главного требования к аттестации в эксплуатации – продемонстрировать изготовление не меньше трех (3) идущих подряд серий без отклонений, сбоя или сигналов тревоги при перспективной валидации либо большего числа изготовленных подряд серий при ретроспективной валидации, валидационная группа стоит перед сложной задачей.

На практике не представляется реальным, особенно на новой машине или линии, продемонстрировать безошибочное производство без мелких сбоев, отклонений или сигналов тревоги.

**Метод статистической приемки**

Для оценки факта, была ли изготовлена серия (упакована – проверяется только процесс упаковки) с допустимым уровнем качества (Acceptable Quality Level - AQL), можно с выгодой воспользоваться ISO 2859 – Статистическая приемка путем сравнения. Этот метод позволяет использовать стандартную

процедуру для оценки серий различной величины (единиц в дозе).

При работе с методом статистической приемки приходится работать со следующими исходными понятиями:

- соответствующая единица (соответствует спецификации)
- несоответствующая единица (не соответствует спецификации)
- AQL (число несоответствий на 100 единиц)
- объем дозы (размер серии)
- объем выбора (число единиц в образце из серии)
- индекс приемки  $A_e$  (максимально допустимое число несоответствующих единиц из образца)
- индекс отказа  $R_e$  (число несоответствующих единиц, которое исключает серию из требуемого уровня AQL)

Для наглядности приведем конкретные примеры, которые можно использовать для определения числа образцов при валидации процесса:

### Пример 1:

#### Задание

Размер серии: 200 000 шт. (единиц)  
 Требуемая AQL: 0,1 % (1 несоответствующая упаковка на 1000 изготовленных)

Контроль приемки по одному выбору

#### По ISO 2859

Кодовое обозначение выбора:	M
Общий уровень контроля:	I.
Масштаб выбора:	315
$A_e$ :	0
$R_e$ :	1

#### Обсуждение результата

По заданию из серии следует отобрать 315 штук упаковок. Не допускается наличие ни одной несоответствующей упаковки. Обнаружение одной несоответствующей упаковки в выборе означает несоблюдение требуемого AQL.

Заданный AQL статистически предполагает возможное появление одной несоответственной упаковки на 1000 (тысяча) изготовленных штук упаковок.

### Пример 2:

#### Задание

Размер серии: 200 000 шт. (единиц)  
 Требуемый AQL: 1 % (1 несоответствующая упаковка на 100 изготовленных)

Контроль приемки по одному выбору

#### По ISO 2859

Кодовое обозначение выбора:	M
Общий уровень контроля:	I.
Масштаб выбора:	315
Ae:	7
Re:	8

#### *Обсуждение результата*

По заданию из серии следует отобрать 315 штук упаковок. Допускается наличие 7 несоответствующих упаковок. Обнаружение 8 несоответствующих упаковок в выборе означает несоблюдение требуемого AQL.

Заданный AQL статистически предполагает возможное появление одной несоответствующей упаковки на 100 (сто) изготовленных штук упаковок.

Такое значение AQL вряд ли приемлемо для фармацевтического производства, а наличие брака, пусть приемлемого статистически, поставило бы под угрозу репутацию фармацевтической фирмы.

**Практическое проведение PQ** Практическое проведение PQ может опираться на:

- перспективный процесс (оцениваются минимально три идущих подряд серии) или
- ретроспективную оценку (оцениваются минимально 20 изготовленных подряд серий)

При использовании метода статистической приемки, в качестве основного критерия приемлемости устанавливается AQL.

Из каждой изготовленной серии следует отобрать пробы в количестве, определенном методикой по ISO 2859. Для ретроспективной валидации необходимо запланировать количество отбираемых образцов. Поэтому при планировании валидации следует помнить об отборе пробы из серий, которые будут подлежать оценке в ходе ретроспективной валидации.

Образцы следует оценивать на соответствие со спецификациями.

#### **Заключительный отчет**

Заключительный отчет предназначен для ведущих менеджеров фирмы, инспекций и аудиторов как сводный информационный материал.

Отчет должен быть составлен следующим образом:

- Описание системы и главные спецификации
- Обзор всей документации по валидации
- Краткое описание валидации
- Главные заключения по валидации
- Совокупность рекомендаций

По практическим соображениям объем заключительного отчета о валидации не должен превышать 10 - 20 страниц. Его назначение – позволить ориентироваться в главной спецификации, критических параметрах и шагах валидации. Он должен обеспечить и ориентировку в валидационной документации и облегчить ее отслеживание.

Заключительный отчет о валидации может также быть документом, в котором сосредоточена вся информация о документации на машину или линию, необходимая для последующего заказа расходного материала, запасных частей, сервисного обслуживания и т.п. Обычно через определенное время эксплуатации документация (особенно техническая) рассеивается между множеством пользователей. Если не удастся вовремя составить перечень документов и их архивации, то позже будет очень мало шансов навести порядок в этом вопросе. Это опять-таки возможность аннулировать недействительные версии документов управляемым способом.

### **Мониторинг, профилактическое обслуживание, ревалидация**

Результатом валидации должен быть, кроме доказательства стандартности производства, и проект мониторинга, требования по профилактическому техобслуживанию и возможной ревалидации всего оборудования или его части.

Наиболее важный момент – хорошо составленный план профилактического техобслуживания, чтобы избежать выхода машины из строя в ходе текущих операций. Имеет также смысл включить в состав валидационной группы механика и электронщика, занимающимися обслуживанием. Роль правильного технического обслуживания, как показывает опыт, один из важнейших факторов бесперебойной работы оборудования.

### **Заключение**

Программа валидации упаковочных машин показывает всю широту проблем, связанных не только с валидацией, но и правильным пониманием и введением GMP на завершающем этапе производства. Отдельно показана выгодная возможность использовать идею валидации при контроле технических параметров, которые важны скорее из экономических соображений.

Надеемся, что настоящая лекция предоставила основание для правильного формирования подхода не только к валидации, но и к пониманию пользы правильно составленных спецификаций для закупки соответствующей упаковочной машины. Такие машины относятся к наиболее дорогостоящему оборудованию в фармации. Срок службы таких машин относительно длительный, поэтому ответственность за их закупку действительно высока.

## VIII. Перспективная валидация производства капсул

---

### Введение

В 1987 году FDA издала „Guideline on General Principles of Process Validation“ (Указания по общим принципам валидации процесса), которые в течение многих лет были основополагающей инструкцией для проведения валидации. В данных указаниях по перспективной валидации приведено:

*„Перспективная валидация проводится перед реализацией либо новой продукции, либо после изменений процесса производства, которые могут повлиять на характеристики продукции.“*

Общее требование по проведению перспективной валидации – доказательство воспроизводимости процесса. На практике используется прогноз по воспроизведению процесса за счет проведения по крайней мере трех следующих подряд циклов процесса (например, изготовление трех серий), несмотря на то, что не существует статистического обоснования для именно такого подхода.

Собственно проведение перспективной валидации в большинстве случаев не представляет сложности, но требует однако четкой координации работы разных экспертов фирмы. Обычно принимается следующая последовательность шагов:

- анализ процесса
- анализ критических этапов
- подготовка валидации (эксперимента)
- собственно проведение валидации
- обработка результатов
- утверждение
- введение

С точки зрения собственно проведения необходимо также принять во внимание, что серия продукции, выпущенная в рамках перспективной валидации, не должна получить разрешение на реализацию раньше, чем будет данная валидация успешно завершена, а QR не получит документальное доказательство тому, что воспроизведение процесса производства было подтверждено. Такая процедура отличается от ретроспективной или параллельной валидации, когда серии продукции в рабочем порядке отпускаются на реализацию и продажу.

### Практический пример

В фирме “G.M.Pharma” ряд лет выпускаются лекарственные средства в форме таблеток и капсул. В прошлом году была проведена масштабная реконструкция всего производства твердых



лекарственных форм. По данной реконструкции был уже заранее разработан подробный Валидационный Мастер План.

В ходе собственно монтажа оборудования были выполнены все необходимые квалификации установки (IQ) по всем технологическим и вспомогательным системам. Квалификации операций (OQ) были проведены по важнейшему технологическому оборудованию (и с помощью плацебо) и по вспомогательным системам способом мониторинга средней длительности и проверки различных рабочих состояний системы.

Перед фирмой, однако, стоит еще задача провести полную валидацию процесса всей реконструированной производственной единицы. Одну часть и составляет перспективная валидация производства капсул.

В следующем примере будет разобран один из возможных путей для проведения перспективной валидации. Поскольку описание всех операций по валидации и полученных результатов выходит за рамки настоящей лекции, ниже по тексту будет приведен обзор операций по валидации в такой степени, которая даст возможность получить достаточное представление об использованных методах.

#### **А. Протокол валидации**

Этот документ был подготовлен как план операций, которые будут выполнены в рамках перспективной валидации процесса (кроме очистки).

##### *Содержание протокола валидации*

- I. Назначение и объем
- II. Валидационная комиссия
- III. Описание процесса
  - среда и оборудование
  - производственные процедуры
  - контроль (IPC, QC)
- IV. Критические шаги и параметры
  - среда и оборудование
  - производственные процедуры
  - контроль (IPC, QC)
- V. Методы оценки
- VI. Критерии приемлемости
  - среда и оборудование
  - производственные процедуры
  - контроль (IPC, QC)
- VII. План - график
- VIII. Оформление протоколов

Ниже по тексту будут разобраны отдельные разделы протокола валидации в той степени, которая даст возможность

понять их значение и объем для данного примера производства капсул в фирме “G.M.Pharma”.

### I. Назначение и объем

Перспективная валидация будет проведена для производства капсул, которое проходит на универсальном оборудовании.

*Назначение перспективной валидации – показать, что:*

- производство капсул на данной производственной единице проходит в соответствии с действующей документацией
- в ходе процесса производства постоянно получают параметры в соответствии со спецификацией:
  - среды и оборудования
  - производственных операций
  - контроля (IPC, QC)
- регистрационная документация по производству серии полная и правильная
- любые отклонения расследуются и обосновываются

*Объем перспективной валидации:*

- проведение валидации на по меньшей мере 3 следующих подряд сериях
- оценка надежности производственной среды и оборудования
- оценка критических параметров процесса
- оценка результатов контроля (IPC, QC)
- оценка всех изменений и отклонений

### II. Валидационная комиссия

Для перспективной валидации производства капсул была назначена валидационная комиссия в составе:

- оператор (O)
- мастер (M)
- технолог производства (ТП)
- технолог, выполняющий IPC (СТ)
- аналитик QC (S, статистик)

### III. Описание процесса

Для производства капсул была установлена одна технологическая линия, однако отдельные установки (например, для подготовки смеси твердых веществ) используются и для производства таблеток. В общей сложности выпускается 5 разных типов капсул (не содержащих пенициллина, цитостатики и т.п.), которые получают в результате процесса одного типа с различными модификациями.

Для перспективной валидации был выбран наиболее

комплексный процесс производства капсул как наиболее тяжелый вариант всего производства. Речь идет о капсулах средней массы 217 мг с содержанием 30 мг действующего вещества (API). Капсулы упакованы в бутылочки по 20 штук. Серия продукта (смеси перед фасовкой в капсулы) составляет около 160 кг, что соответствует приблизительно 50 000 упаковок конечной продукции.

#### а) Среда и оборудование

Весь технологический процесс производства капсул проходит вплоть до их упаковки в чистых помещениях класса чистоты „D“. Для операций с сыпучим материалом, кроме того, используются специальные вытяжки.

Кроме приведенного производственного оборудования используется и непромышленное оборудование для очистки контейнеров, а также вспомогательные системы очищенной воды, сжатого воздуха и обычные энергоносители (проверяются в ходе других валидаций).

Для транспортировки сырья, полупродукта или нерасфасованной продукции используются специальные нержавеющие контейнеры (тип Мыллер).

#### б) Производственные процедуры

Описание производства капсул нагдо изобразить на „схеме процедур“. Если по отдельным параметрам процесса отсутствуют лимиты, принимается, что их значение не меняется больше, чем на  $\pm 10\%$  от значения по спецификации.

##### *Просеивание сырья (API, связующие, увлажнители, и т.п.)*

- Заранее взвешенное сырье подвергается дроблению и просеиванию перед собственно переработкой с помощью дробилок с ситом S1, S2, S3.
- Скорость дробления и просеивания устанавливается (ее нельзя регулировать), ее значения специфицированы в производственных инструкциях по каждому продукту.

##### *Взвешивание сырья (API, связующие, увлажнители, и т.п.)*

- Перевешивание раздробленных и просеянных сырьевых материалов проводится на калиброванных системах взвешивания W1, W2.
- После взвешивания проводится также контроль массы (выхода) просеянного сырья.

##### *Растворение сырья*

- Растворение сырья для приготовления раствора гранулята в этаноле проводится в подсобном сборнике T1 при обычной рабочей температуре.
- Контроль растворения только визуальный.

##### *Мокрая грануляция*

- Подготовленные сырьевые материалы (API, связующие) и раствор гранулята смешиваются в грануляторе G1 (см. производственные инструкции).

- Скорость грануляции устанавливается (ее нельзя регулировать), ее значения специфицированы в производственных инструкциях по каждому продукту.
  - Период грануляции 25 - 35 минут.
- Сушка гранулята*
- Сушка мокрого гранулята проводится в течение 6 часов в флюидной сушилке D1 при температуре  $45 \pm 5^\circ\text{C}$ .
  - В ходе сушки проводится контроль влажности (потери от высушивания).
- Просеивание гранулята*
- Просеивание выполняется в помощью дробилки с ситом S3.
  - Скорость дробления и просеивания устанавливается (ее нельзя регулировать), ее значения специфицированы в производственных инструкциях по каждому продукту.
  - Время просеивания < 30 минут.
  - После просеивания проводится контроль выхода продукта (перевешиванием), влажности и распространения частиц.
- Смешивание*
- Смешивание высушенного гранулята с увлажнителями проводится в течение 40 - 50 минут в гомогенизаторе (гранулятор-смеситель) B1.
  - Скорость смешивания устанавливается (ее нельзя регулировать), ее значения специфицированы в производственных инструкциях по каждому продукту.
  - Полученная смесь контролируется на гомогенность API. Тест проводится на 10 пробах из каждого контейнера (смесь перед загрузкой не проходит пробоотбор в гомогенизаторе).
- Фасовка в капсулы*
- Капсулы заполняются на капсулозаполняющей машине F1.
  - Скорость заполнения устанавливается (ее нельзя регулировать), ее значения специфицированы в производственных инструкциях по каждому продукту.
  - Время заполнения < 7 часов.
  - В ходе заполнения капсул проводится 100% контроль массы. Блок управления регистрирует массы, генерирует гистограммы и главные статистики всегда для 1000 капсул.
- Обеспыливание капсул*
- Обеспыливание капсул (удаление пыли с их наружной поверхности) проводится на установке E1.
  - Скорость вращения барабана с капсулами постоянна. Процесс проходит под максимальным давлением 5 кПа (т.е. вакууме) в течение 4 часов.
  - После заполнения и обеспыливания капсул проводится контроль выхода продукта и межоперационный контроль параметров капсул, который по своему объему соответствует окончательному контролю физико – химических параметров.

**Упаковка капсул**

- Упаковка капсул проводится на линии P1 (затем в бутылочки, в будущем предполагается упаковка и в блистеры).
- Скорость упаковки устанавливается (ее нельзя регулировать), ее значения специфицированы в производственных инструкциях по каждому продукту.
- Время упаковки < 5 часов.
- В ходе упаковке капсул проводится 100% контроль массы и штрихового кода. Кроме того, проводится контроль правильности упаковки и печати на этикетках (номера серий, срок хранения).
- По окончании упаковки проводится контроль выхода продукта и полный окончательный контроль продукции.

**в) Контроль (IPC, QC)**

Контроль всех исходных материалов, полупродуктов и готовой продукции проводится путем сравнения качества серии с соответствующими спецификациями.

В ходе производства проводится контроль процессов (IPC, QC).

Контроль A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> проводится непосредственно работниками производственных участков, остальной контроль проводится в отделе QC.

**IV. Критические шаги и параметры****а) Среда и оборудование**

В процессе производства полупродукта (заполненных капсул) должна быть обеспечена среда класса чистоты „D“.

Для оборудования в первую очередь критической является правильная установка измеряемых параметров процесса (Т, Р, и т.п.), которые затем обозначаются как критические. Поэтому все измерительные приборы, которые служат для регулирования или контроля за критическими параметрами, также считаются критическими.

**б) Производственные процедуры**

Критические производственные шаги были оценены валидационной комиссией. Параметры процесса, которые в этих критических шагах специфицированы, были далее разделены с точки зрения их влияния на проведение данной процедуры.

В рамках перспективной валидации будут оцениваться только критические параметры процессов. Следующий обзор приводит как критические шаги, так и критические параметры:

- мокрая грануляция
  - скорость грануляции
  - время грануляции
- сушка (гранулята)

- распределение температуры
- время сушки
- ☐ просеивание (гранулята)
  - скорость просеивания
  - время просеивания
- ☐ смешивание
  - скорость смешивания
  - время смешивания
- ☐ заполнение (капсул)
  - скорость заполнения
  - время заполнения
- ☐ обеспыливание
  - давление (вакуум)
  - время обеспыливания
- ☐ упаковка
  - скорость упаковки
  - время упаковки

#### в) Контроль (IPC, QC)

К критическим параметрам контроля сырьевого материала (QC), полупродукта ( $QC_a$ ) и готовой продукции ( $QC_{abc}$ ) относятся все их специфицированные параметры.

Критические параметры IPC приведены в соответствующих производственных инструкциях.

#### V. Методы оценки

В этом разделе приведены процедуры, которые будут использованы в рамках перспективной валидации.

*Сравнение со спецификацией (C)* Метод используется для параметров качества. Он исходит из простого сравнения действительных (записанных) значений с их спецификацией, которая приведена в инструкциях по определенному шагу производства.

*Статистическая приемка (СП)* Метод используется для параметров качества штучной продукции. Он основан на простом сравнении параметров со спецификацией. Для данного множества подконтрольных единиц продукции и выбранного уровня приемлемости (AQL) с помощью таблиц (см. стандарт ИСН ISO 2859-1, общий уровень контроля II) угадывается число протестированных единиц продукции и критерии приемлемости.

Пример: Для 50 000 единиц готовой продукции используется выбор „N“. Для  $AQL = 0,1$  в таком случае выходит, что необходимо отобрать на пробу по крайней мере 500 единиц. По таблицам можно допустить, что одна единица не будет соответствовать спецификации. Этот метод не допустим для физико – химических параметров.

*T-test (тест Студента)*

Этот тест служит для статистической оценки разницы средних значений двух выборок ( $\text{mean}_1$ ,  $\text{mean}_2$ ) значений одного и того же подконтрольного параметра:

$$\begin{aligned} \text{Нулевая гипотеза:} & \quad \text{mean}_1 = \text{mean}_2 \\ \text{Альтернативная гипотеза:} & \quad \text{mean}_1 \neq \text{mean}_2 \\ & \quad \text{mean}_1 > \text{mean}_2 \\ & \quad \text{mean}_1 < \text{mean}_2 \end{aligned}$$

Для этих тестов необходимо рассчитать величину  $t_0$  распределения Студента (при условии действия нулевой гипотезы и неравенстве стандартных отклонений обеих выборок) из зависимости:

$$\begin{aligned} t_0 &= \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\text{mean}_1 - \text{mean}_2)}{\text{SD} \cdot (1/n_1 + 1/n_2)^{1/2}} \\ \text{SD} &= [(n_1 - 1) \cdot \text{SD}_1^2 + (n_2 - 1) \cdot \text{SD}_2^2]^{1/2} \end{aligned}$$

где  $\bar{X}_1; \bar{X}_2$  — средние значения выборки 1 и 2  
 $\text{SD}_1; \text{SD}_2$  — стандартные отклонения выборки 1 и 2  
 $n_1; n_2$  — число индивидуальных значений выборки 1 и 2

Расчетное значение  $t_0$  распределения по студенту сравнивается с критическим табулированным значением  $t_k$  рассчитанным для  $(n_1 + n_2 - 2)$  степеней свободы на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . Если будет  $t_0 < t_k$ , то принимается нулевая гипотеза.

Альтернативно можно рассчитать вероятность, что значение  $t$  распределения по Студенту будет больше, чем значение  $t_0$  для нулевой гипотезы. Если значение такой вероятности  $\Pr(t > t_0) \geq 0,05$ , то принимается нулевая гипотеза о равенстве средних значений.

*F-test (тест Фишера)*

Этот тест служит для статистической оценки разницы стандартных отклонений двух выборок ( $\text{sigma}_1$ ,  $\text{sigma}_2$ ) значений одного и того же подконтрольного параметра.

$$\begin{aligned} \text{Нулевая гипотеза:} & \quad \text{sigma}_1 = \text{sigma}_2 \\ \text{Альтернативные гипотезы:} & \quad \text{sigma}_1 \neq \text{sigma}_2 \\ & \quad \text{sigma}_1 > \text{sigma}_2 \\ & \quad \text{sigma}_1 < \text{sigma}_2 \end{aligned}$$

Для этих тестов необходимо рассчитать значение  $F_0$  распределения по Фишеру для  $(n_1 - 1; n_2 - 1)$  степеней свободы на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ :

$$F_0 = \text{SD}_1^2 / \text{SD}_2^2$$

Рассчитанное значение  $F_0$  распределения Фишера либо сравнивают с критическим табулированным значением  $F_k$ , либо вычисляют вероятность  $\Pr(F > F_0)$ . Если значение вероятности  $\Pr(F > F_0) \geq 0,05$ , то принимается нулевая гипотеза о равенстве стандартных отклонений.

*Регулировочный график (RG)* Регулировочный график будет построен для критических количественных параметров.

Если подконтрольные параметры записываются только как индивидуальные значения ( $X_i$ ), то для построения регулировочного графика используются следующие статистики:

Общее среднее значение подконтрольного параметра (Centerline)

$$\text{Centerline} = \sum_i X_i / n$$

Среднее арифметическое абсолютных индивидуальных интервалов двух следующих подряд значений

$$\text{MR}(2) = \sum_i |X_i - X_{i-1}| / (n-1)$$

Оценка стандартного отклонения процесса

$$\sigma = \text{MR}(2) / d_2$$

где:  $X_i$   $i$ -тое значение параметра  $X$   
 $n$  число значений параметра  $X$   
 $d_2$  табулированное значение (1,13)

*Контрольные лимиты*

Верхний контрольный лимит подконтрольного параметра (UCL, Upper Control Limit)

$$\text{UCL} = \text{Centerline} + 3 \cdot \sigma$$

Нижний контрольный лимит подконтрольного параметра (LCL, Lower Control Limit)

$$\text{LCL} = \text{Centerline} - 3 \cdot \sigma$$

*Остальные лимиты*

$$\text{Лимит, требующий действия} = \text{Centerline} \pm 2 \cdot \sigma$$

$$\text{Предупреждающие лимиты} = \text{Centerline} \pm 1 \cdot \sigma$$

Регулировочный график строится нанесением индивидуальных значений подконтрольного параметра в зависимости от серии (или числа повторений). На график также наносят прямые по Centerline, UCL и LCL (представляют прогноз для > 99,7% всех значений), лимиты, превышение которых требует



действий, (представляют прогноз для > 95,4 % всех значений) и/или предупреждающие лимиты.

#### График средних значений с 95 % интервалом надежности (CI)

Этот график строится для количественных параметров, которые показывают зависимость от степени обработки. Для построения всегда используется среднее значение, рассчитанное для подконтрольного параметра (X) на данном этапе производства и конфиденциальный интервал CI индивидуальных значений этого параметра на данном этапе производства. Расчет приведенных статистических значений на каждой ступени производства проводится из зависимости:

Среднее значение подконтрольного параметра

$$\bar{X} = \sum_i X_i / n$$

95 % интервал надежности индивидуальных значений

$$CI = \bar{X} \pm t_{n-1, \alpha/2} [ \sum_i (X_i - \bar{X})^2 / n (n - 1) ]^{1/2}$$

где:  $X_i$  i-тое значение параметра X  
 $n$  число значений параметра X  
 $t_{n-1, \alpha/2}$  табулированное значение распределения по Студенту

#### Индекс пригодности процесса (CPK)

Индекс пригодности процесса рассчитывают для специфицированных количественных параметров следующим способом:

Среднее значение подконтрольного параметра

$$\bar{X} = \sum_i X_i / n$$

Стандартное отклонение значений подконтрольного параметра (S)

$$SD = [ \sum_i (X_i - \bar{X})^2 / (n - 1) ]^{1/2}$$

Верхний индекс пригодности

$$CPK_{(upper)} = (USL - \bar{X}) / 3 \cdot SD$$

нижний индекс пригодности

$$CPK_{(lower)} = (\bar{X} - LSL) / 3 \cdot SD$$

где: USL верхний специфицированный лимит подконтрольного параметра (Upper Specification Limit)

LSL            нижний специфицированный лимит  
подконтрольного параметра (Lower  
Specification Limit)

Индекс пригодности определен как минимальное значение:

$$CPK = \min [ CPK(\text{lower}), CPK(\text{upper}) ]$$

*Способ обработки данных*            Все статистические расчеты будут проводиться с помощью программы Statgraphics Plus (for Windows, v. 3).

## VI. Критерии приемлемости

- а) Среда и оборудование**
- среднее число микроорганизмов в воздухе в ходе процесса должно быть меньше, чем 200 CFU/м<sup>3</sup>
  - число частиц размером 0,5 мкм и больше в воздухе в ходе процесса не должно превысить 10 000 000 на м<sup>3</sup>
  - все измерительные приборы для измерения и регулирования критических параметров процесса должны быть калиброваны
  - все изменения на оборудовании должны быть утверждены, а отклонения – расследованы и утверждены

### б) Производственные процедуры

Для оценки критических параметров процессов были приняты следующие критерии приемлемости:

*параметры качества процесса (QLc)*

- должны соответствовать спецификации
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

*количественные параметры процесса (QNc)*

- должны соответствовать спецификации
- контрольные лимиты регулировочного графика должны соответствовать спецификации
- регулировочные графики без значимых тенденций
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

### в) Контроль (IPC, QC)

*QC – исходные материалы, промежуточная и готовая продукция*  
*параметры качества (QLc)*

- должны соответствовать спецификации
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

*количественные параметры (QNC)*

- должны соответствовать спецификации
- соответствие средних значений и стандартных отклонений двух выборок одного и того же параметра
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

*IPC – измеряемые и контролируемые параметры**Параметры качества процесса (QLC)*

- должны соответствовать спецификации
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

*количественные параметры процесса (QNC)*

- должны соответствовать спецификации
- контрольные лимиты регулировочного графика должны соответствовать спецификации
- регулировочный график без значимых тенденций
- соответствие средних значений и стандартных отклонений двух выборок одного и того же параметра
- $CPK \geq 1,33$
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

***Процесс можно считать валидированным, если будут выдержаны все приведенные выше критерии приемлемости.***

**VII. План - график**

Для приведенного объема перспективной валидации был предложен следующий план – график, т.е. операции, число дней и исполнители:

- производство не меньше 3 валидационных серий и сбор данных 25 д (O, M)
- оценка отклонений и изменений 2 д (VT, CT, M)
- обработка данных по качеству 3 д (S, VT)
- обработка количественной информации 10 д (S, VT)
- составление валидационного отчета 10 д (VT, CT, S)

**VIII. Оформление протоколов** Для сбора данных были разработаны формы протоколов:

- а) среда и оборудование
  - A1 мониторинг среды
  - A2 калибровка измерительных приборов
- б) производственные процедуры и IPC

- V1 мокрая грануляция
- V2 сушка
- V3 просеивание
- V4 смешивание
- V5 заполнение
- V6 обеспыливание
- V7 упаковка

в) контроль (QC)

- C1 результаты по исходным материалам
- C2 результаты по промежуточной продукции
- C3 результаты для готовой продукции

### **Б. Ход валидации**

Собственно проведение перспективной валидации прошло без серьезных осложнений, т.е. ни один из процессов не нужно было повторять и для доказательства воспроизведения было достаточно произвести 3 серии.

- производство не менее 3 валидационных серий и сбор данных 28 д
  - все 3 серии были постепенно изготовлены до стадии заполнения капсул и перед собственно упаковкой хранились 14 дней
  - после этого все серии прошли упаковку и контроль
  - формы протоколов заполнялись в рабочем порядке и вместе с производственными протоколами использовались для оценки валидации
- оценка отклонений и изменений 1 д
  - в ходе производства всех 3 серий не были проведены какие-либо отклонения процедур, оборудования или материалов
- обработка данных по качеству 1 д
  - собственно обработка параметров была порведена без проблем
  - все параметры удовлетворяли требованиям спецификаций
- обработка количественных данных 14 д
  - собственно обработка параметров была трудоемкой, но без осложнений
  - все параметры удовлетворяли требованиям спецификаций
- составление валидационного отчета 10 д
  - составление и утверждение без проблем
  - наконец был еще подготовлен план внедрения результатов и обучения персонала

**В. Валидационный отчет**

Назначение валидационного отчета – документировать весь процесс перспективной валидации и представить четкие заключения по достигнутым критериям приемлемости. Представляется полезным, если валидационный отчет содержит также и рекомендации.

Ниже по тексту приведены отдельные части валидационного отчета по перспективной валидации капсул в фирме “G.M.Pharma”.

*Содержание валидационного отчета*

- I. Описание валидации
- II. Результаты и дискуссия
  - среда и оборудование
  - производственные процедуры
  - контроль (IPC, QC)
- III. Заключение
  - сред и оборудование
  - производственные процедуры
  - контроль (IPC, QC)
- IV. Рекомендации

**I. Описание валидации**

В этом разделе должен быть приведен ход всех валидационных процедур (см. „В. Проведение валидации“) в форме, которая будет приемлемой для инспекторов компетентных органов.

В первую очередь должна быть приведена следующая информация:

- ход во времени
- описание отдельных процедур
- отклонения от протокола валидации

**II. Результаты дискуссии**

Представляется весьма полезным, если все значения (вручную заполненные формы протоколов) приводятся в приложении к валидационному отчету.

Все результаты, полученные в рамках перспективной валидации (т.е. рассчитанные статистические показатели или графики) также рекомендуется приводить в приложении к отчету.

В текстовой части описываются полученные результаты, включая подробный анализ и отклонения. Если расчеты или другая обработка полученных величин были проведены иначе (чем приведено в протоколе валидации), должен быть приведен точный способ обработки результатов.

В текстовой части всегда должно быть приведено ясное заключение о том, удовлетворяет параметр требуемому критерию приемлемости или нет.

Ниже по тексту будут рассмотрены только выбранные результаты отдельных критических параметров (соответствующие примеры приведены в приложении).

#### а) Среда и оборудование

##### *Помещения*

Во всех помещениях в ходе валидации была достигнута стандартная среда класса чистоты „D“.

Число частиц в ходе производственных операций ни разу не вышло за пределы класса „D“ в режиме покоя, что показывает высокую эффективность блока воздухотехники.

Число микроорганизмов в производственных помещениях всегда было на порядок ниже, чем требуемое среднее значение для класса чистоты „D“.

Условия среды в ходе процесса валидации всегда воспроизводимо достигали нужного уровня.

##### *Оборудование*

Оборудование, включая его взаимное соединение, измерительные приборы и все системы поддержки в ходе валидации не менялись (только текущее обслуживание).

*Оборудование показало себя надежным в ходе всего процесса валидации.*

##### *Калибровка измерительных приборов*

Все критические измерительные приборы имели действительный сертификат калибровки.

*Критические измерительные приборы были в ходе валидации доказательно калиброваны.*

#### б) Производственные процессы

Производственный процесс проходил в ходе валидации без изменений и отклонений. Ни одна из серий не была переработана специальным способом или ликвидирована.

##### *Влажная грануляция*

скорость  $v$  метод S

- по всем сериям была выдержана одинаковая скорость грануляции, которая была рекомендована на основании OQ

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

время  $t$  метод S

- время грануляции отдельных серий составило 28, 31 и 29 минут, что соответствует требуемому интервалу 25 - 35 минут

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

##### *Сушка*

температура  $T$  метод RG

- температура выдержала требования - 40 - 50°C

- рассчитанные значения контрольных лимитов всегда выдерживали требования по лимитам 40 - 50°C

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

время t метод S

- время сушки по отдельным сериям всегда составляло 6 часов

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости..*

#### Обеспыливание

давление P метод RG

- давление выдержало требование < 5 кПа
- рассчитанные значения контрольных лимитов всегда соответствовали требованию < 5 кПа

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

время t метод S

- время обеспыливания для отдельных серий всегда составляло 4 часа

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости..*

Подобным образом была проведена оценка всех критических параметров процесса для остальных производственных процедур.

#### в) Контроль (IPC, QC)

##### QC (исходные материалы, промежуточная и готовая продукция)

Исходные материалы метод S

- все использованные исходные материалы прошли контроль, их качество во всех случаях соответствовало спецификации

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

полупродукт метод S

- все физико – химические параметры (т.е подлинность, вид, изменчивость массы и объема, содержание API и нечистот и распадаемость) всех изготовленных серий заполненных капсул соответствовали требуемой спецификации

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

Готовая продукция метод S

- все физико – химические параметры всех изготовленных серий соответствуют требуемой спецификации
- все микробиологические параметры всех изготовленных серий соответствуют требуемой спецификации
- упаковка всех изготовленных серий соответствует требуемой спецификации

*Параметры удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

Сравнение полупродукта и готовой продукции метод S,T,F

- параметры подлинность и вид всегда удовлетворяют требованиям спецификации
- использование Т-теста и F-теста по параметрам изменчивость массы и объема, содержание API и нечистот и распадаемость не показали статистически значимой разницы между результатами по полупродукту и готовой продукции на уровне значимости  $\alpha = 0,05$

*Результаты по полупродукту и готовой продукции статистически тождественны на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ .*

IPC (измерения и тесты)

взвешивание: выход API метод S

- выход продукта после просеивания был всегда выше, чем 99,5 %

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

взвешивание: выход вспомогательных веществ метод S

- выход продукта после просеивания был всегда выше, чем 99 %

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

сушка: потери от сушки метод CI

- потеря от сушки снижалась воспроизводимо по всем сериям
- в конце сушки всегда среднее значение и интервал надежности находились в требуемом диапазоне 2,5 - 3,2 %

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

заполнение: масса капсулы метод RG

- массы отдельных капсул всегда попадали в лимит 217 мг  $\pm 10\%$



- рабочие контрольные лимиты (для 1000 капсул) всегда попадали в интервал  $217 \text{ мг} \pm 10\%$

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости.*

заполнение: масса капсулы метод СРК

- значения измерений в рабочем порядке СРК (для 1000 капсул) всегда были  $>1,33$
- общее значение СРК = 1,56

*Параметр удовлетворяет требуемому критерию приемлемости..*

Подобным способом была проведена оценка всех остальных подконтрольных параметров.

#### *Разница по сравнению с протоколом валидации*

По сравнению с протоколом валидации было проведено также сравнение результатов контроля изменчивости массы для готовой продукции и результаты ИРС для массы капсул (100 % контроль, который проводит прямо капсулонаполняющая машина).

ИРС, QC: масса капсул, изменчивость массы метод T,F

- приложение T-теста и F-теста к результатам массы всех капсул (ИРС) и к результатам изменчивости объема готовой продукции (QC) не показало статистически значимой разницы между результатами для полупродукта и результатами готовой продукции на уровне значимости  $\alpha = 0,05$

*Результаты массы всех капсул и результаты изменчивости массы готовой продукции статистически тождественны (на уровне значимости  $\alpha = 0,05$ ).*

### III. Заключение

#### а) Среда и оборудование

Среда и оборудование, использованное на производстве капсул, в ходе валидации воспроизводимо выдерживали требования к их эксплуатации. Критические измерительные приборы были калиброваны.

#### б) Производственные процедуры

Все критические параметры процесса на всех критических шагах (производственных процедурах):

- влажная грануляция
- сушка
- просеивание
- смешивание
- заполнение
- обеспыливание

- упаковка удовлетворяют требуемым критериям приемлемости.

**в) Контроль (IPC, QC)**

*QC – исходные материалы, промежуточная и готовая продукция*

- все материалы соответствовали своим спецификациям
- между результатами физико – химических параметров полупродукта (заполненных капсул) и готовой продукции не было обнаружено статистически значимой разницы ( $\alpha = 0,05$ ) ни одного из подконтрольных параметров

*IPC – прямой контроль*

- все параметры, оценка которых проводилась в рабочем порядке, выдержали требуемые критерии приемлемости
- между результатами по массе полупродукта (заполненных капсул) и изменчивостью массы готовой продукции не было обнаружено статистически значимой разницы ( $\alpha = 0,05$ )

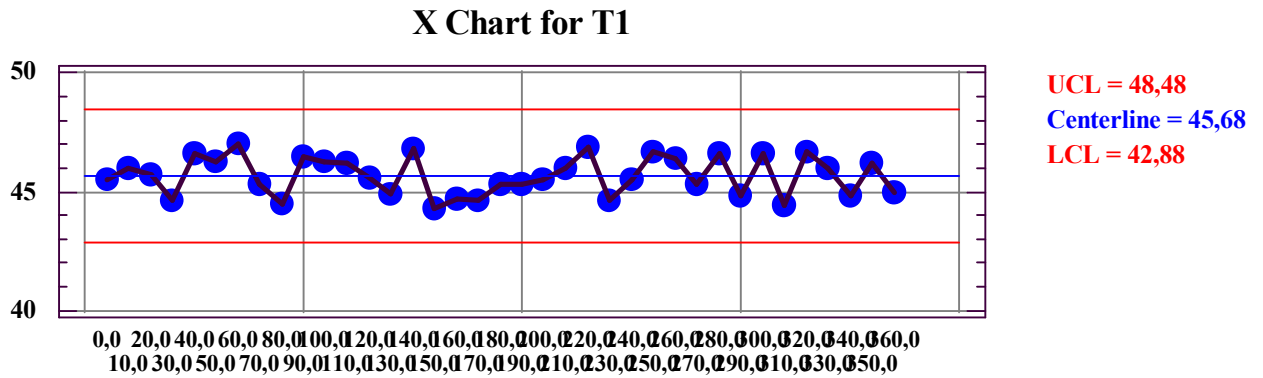
*IPC - тестирование*

- все результаты тестов выдержали требуемые критерии приемлемости

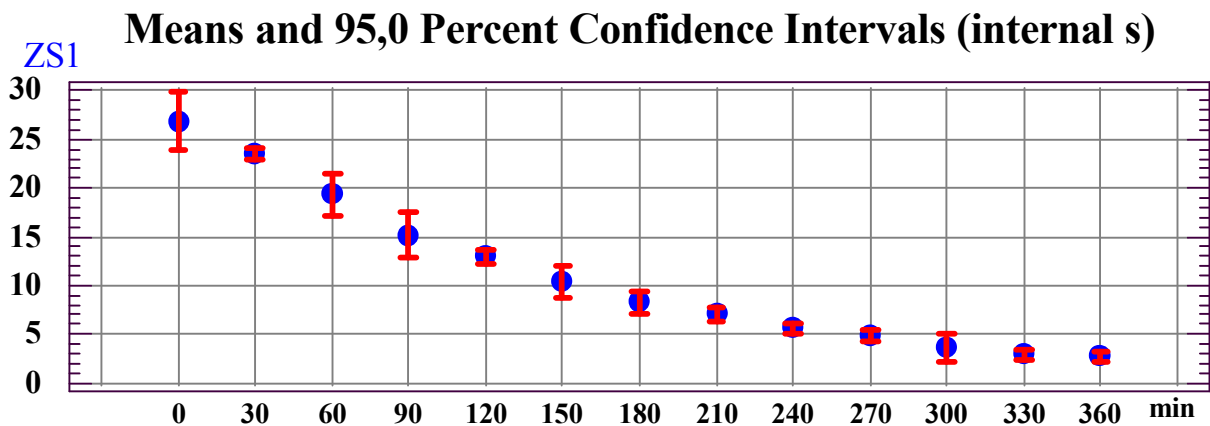
**IV. Рекомендации**

- Результаты физико – химических параметров полупродукта (заполненных капсул) можно использовать для окончательного контроля (14 дней).
- Результаты 100% контроля массы капсул можно использовать для доказательства изменчивости массы готовой продукции.
- Мониторинг среды на число микроорганизмов проводить с интервалом не больше месяца.
- Провести параллельную валидацию всего производства капсул для первых 20 серий каждого продукта. На основании результатов параллельной валидации представить проект мониторинга технологического процесса.
- Ревалидацию процесса проводить только в случае значительных изменений среды, оборудования или используемых или производимых материалов.

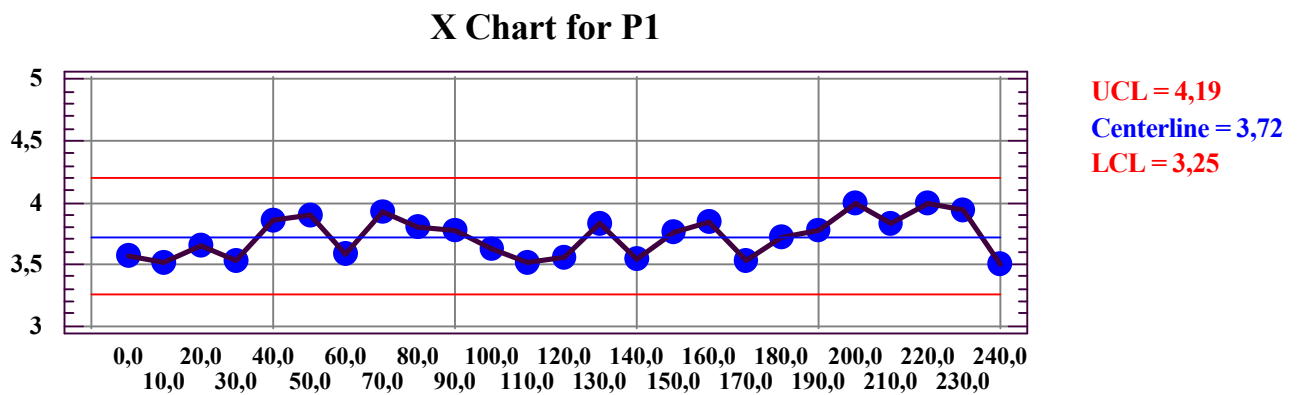
### Температура в ходе процесса сушки



### Потеря от сушки в ходе процесса сушки



### Давление в ходе процесса обеспыливания



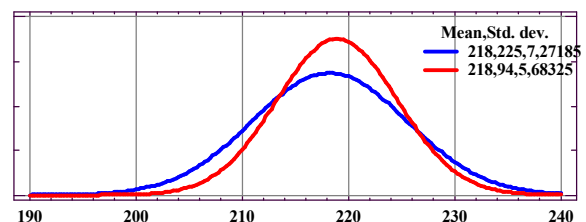
## Сравнение результатов изменения массы

Summary Statistics	$M_{MP}$	$M_{FP}$	MP	FP
Count	20	20	221,4	217,7
Average	218,225	218,94	221,3	218,5
Standard deviation	7,27185	5,68325	207,6	212,6
Comparison of Means			205,4	214,3
95,0% confidence interval for mean of MMP: 218,225 +/- 3,40334			215,8	215,6
95,0% confidence interval for mean of MFP: 218,94 +/- 2,65985			224,5	214,2
<b>T-tests to compare means</b>			205,8	218,1
Null hypothesis: mean1 = mean2			222,0	220,2
(1) Alt. hypothesis: mean1 NE mean2			222,6	215,1
assuming equal variances: t = -0,346461 P-value = 0,730908			227,3	219,1
not assuming equal variances: t = -0,346461 P-value = 0,731019			208,6	209,6
(2) Alt. hypothesis: mean1 > mean2			208,2	213,7
assuming equal variances: t = -0,346461 P-value = 0,634546			214,1	227,9
not assuming equal variances: t = -0,346461 P-value = 0,634491			223,5	227,5
(3) Alt. hypothesis: mean1 < mean2			226,8	212,8
assuming equal variances: t = -0,346461 P-value = 0,365454			218,6	214,0
not assuming equal variances: t = -0,346461 P-value = 0,365509			209,9	218,6

Comparison of Standard Deviations	$M_{MP}$	$M_{FP}$
Standard deviation	7,27185	5,68325
Variance	52,8799	32,2994
Df	19	19
Ratio of Variances = 1,63718		
95,0% Confidence Intervals		
Standard deviation of MMP: [5,53018;10,6211]		
Standard deviation of MFP: [4,32206;8,3008]		
Ratio of Variances: [0,648016;4,13625]		

### F-tests to Compare Standard Deviations

- Null hypothesis:  $\sigma_1 = \sigma_2$
- (1) Alt. hypothesis:  $\sigma_1 \neq \sigma_2$   
F = 1,63718 P-value = 0,291356
- (2) Alt. hypothesis:  $\sigma_1 > \sigma_2$   
F = 1,63718 P-value = 0,145678
- (3) Alt. hypothesis:  $\sigma_1 < \sigma_2$   
F = 1,63718 P-value = 0,854322



## IX. Перспективная валидация процесса производства таблеток

---

### Введение

Европейские директивы GMP в приложении № 15 требуют, чтобы валидация процесса (PV) проводилась для новых процессов производства и для ревалидации. Перспективная PV проводится перед оптовой реализацией и продажей лекарственного средства, а до начала ее осуществления следует:

- выполнить соответствующие аттестации всех единиц оборудования и систем жизнеобеспечения
- выполнить валидацию всех аналитических методов
- все производственные системы должны быть полностью под контролем
- производственные процедуры должны быть освоены

Цель перспективной PV – доказательство воспроизводимости процесса, поэтому необходимо принять во внимание следующие аспекты:

- описание процесса
- обзор критических шагов процесса
- перечень оборудования и систем и состояние калибровки измерительных приборов
- спецификация на готовую продукцию
- перечень всех аналитических методов
- предусмотренные типы контроля процесса и критерии приемлемости
- дополнительное тестирование с критериями приемлемости и валидацией аналитических методов
- план пробоотбора
- методы записи и оценки результатов
- должности, задействованные в валидационной группе, и распределение ответственности
- план-график

GMP требует, чтобы доказательство воспроизводимости было выполнено путем производства по меньшей мере трех идущих подряд серий, несмотря на то, что не существует какое-либо статистическое обоснование такого подхода. Размер валидационных серий должен соответствовать рутинному производству. Воспроизводимость в рамках PV доказывается соблюдением всех требований GMP, зарегистрированных требований по данному продукту и специфических валидационных требований.

## Проведение перспективной PV

Собственно проведение перспективной валидации в большинстве случаев не сложное, но тем не менее оно требует четкой координации действий различных экспертов фирмы. Обычно принимается следующая последовательность:

- анализа процессов
- анализ критических шагов и параметров
- подготовка валидации (проект эксперимента)
- производство и контроль валидационных серий
- обработка результатов
- утверждение
- введение результатов валидации на практике
- контроль изменений

В настоящей лекции будет показан один из возможных путей проведения перспективной валидации процесса на примере производства таблеток. Будем исходить из предположения, что в данной производственной единице выпускаются как таблетки с пленочным покрытием, так и без пленочного покрытия. К задействованным технологическим операциям относятся:

- развеска
- просеивание сырья
- смешивание сырья (API, вспомогательные вещества)
- влажная грануляция\*
- сушка\*
- добавление вспомогательных веществ (опудривание)\*
- таблетирование
- нанесение пленочного покрытия или дражировка\*
- упаковка в блистеры\*
- наполнение во флаконы\*
- окончательная упаковка

Операции, помеченные “\*” выполняются только для некоторых продуктов, в то время, как остальные операции используются для всех продуктов. Перед началом PV необходимо разделить продукты на группы. В данном случае методы изготовления будут отличаться в зависимости способом проведения трех следующих операций:

- грануляция (сухая, влажная)
- нанесение покрытия (выполняется, не выполняется)
- фасовка (в блистеры, во флаконы)

Поскольку для каждой из перечисленных выше операций существуют во всех случаях 2 альтернативы, то можно, исходя из комбинации всех возможных альтернатив, разделить продукты в общей сложности на восемь групп ( $2^3$ ).

Group	Wet granulation	Coating	Blister filling
1	+	+	+
2	+	+	-
3	+	-	+
4	+	-	-
5	-	-	-
6	-	-	+
7	-	+	-
8	-	+	+

На практике не всегда обязательно наличие представителя по каждой группе. Для перспективной валидации PV обычно выбирается один или несколько представителей из каждой задействованной группы.

### Анализ процесса производства

В качестве примера валидации был выбран процесс производства таблеток без пленочного покрытия путем влажной грануляции; таблетки будут упакованы в блистеры. Средняя масса таблеток составляет 300 мг, содержание действующего вещества (API) - 5 мг. Таблетки расфасованы в блистеры по 10 штук и упакованы в финишную упаковку по 2 блистера. Серия гранулята содержит 150 кг ( $\pm 15$  кг), что отвечает 500 000 таблеток, 50 000 блистеров и 25 000 единиц готовой продукции.

### Среда

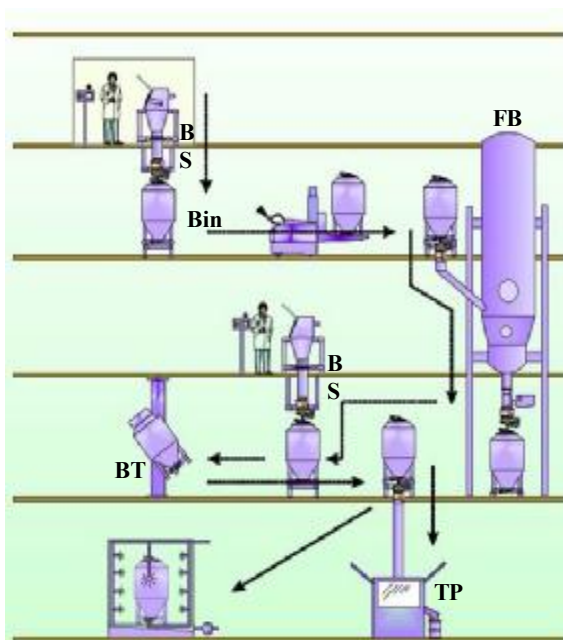
Весь процесс производства таблеток вплоть до стадии их упаковки выполняется в чистых помещениях класса чистоты „D“. Для работы с сыпучим материалом используются, кроме того, специальные пылесосы.

### Оборудование

Схематическое соединение главных единиц оборудования, используемых для данного продукта, представлено на рисунке. К производственным установкам относятся:

- весы (B, balances)
- сита (S, sievers)
- бункеры (бины) (Bin)
- гомогенизатор содержимого бункеров (бинов) (BT, bin thumbler)
- сушилка с псевдооживленным слоем (FB, fluid bed)
- транспортный реактор - сборник (ТТ, transport tank)
- насос (P, pump)
- мельница (M, mill)
- таблет-пресс (TP, tablet press)

- линия упаковки в блистеры (BL, blister line)
- упаковочная линия (PL, packaging line)



Кроме перечисленных производственных установок задействована система очищенной воды, сжатого воздуха и обычные энергоносители. Все производственные установки перед проведением PV прошли аттестацию в полном объеме (т.е., IQ, OQ и PQ).

#### *Производственные и контрольные операции*

- Развеска и просеивание (Dispensing & Sieving)
  - Взвешивание сырья выполняется в специальных боксах на откалиброванных весах (B).
  - Исходные материалы засыпаются в бункеры (бины) через протирочные сита (S).
  - Смесь сырьевых материалов транспортируется в сушилку с псевдооживленным слоем.
- Приготовление раствора гранулята (Solution preparation)
  - Приготовление раствора гранулята путем растворения сырьевых материалов в очищенной воде выполняется в транспортном реакторе - сборнике (TR) в отдельной комнате.
  - Контроль растворения только визуальный; после приготовления раствора реактор перевозится к сушилке с псевдооживленным слоем (FB) и присоединяется к ней.



- Влажная грануляция (Wet granulation)
  - Смесь сырьевых материалов приводится в сушилке с псевдооживленным слоем (FB) во взвешенное состояние с помощью воздуха, скорость потока которого составляет  $200 \pm 50 \text{ м}^3/\text{час}$  при температуре входящего воздуха  $30 \pm 5^\circ\text{C}$ .
  - Раствор гранулята вводится дозирующим насосом (P) с постоянной скоростью в течение 90 - 120 минут.
- Сушка в псевдооживленном слое (Fluid-bed drying)
  - Сушка мокрого гранулята проводится в течение 4 - 6 часов в сушилке с псевдооживленным слоем при параметрах установившегося состояния:
    - температура воздуха:  $45 \pm 5^\circ\text{C}$
    - относительная влажность воздуха:  $< 30 \%$
    - температура продукта:  $45 \pm 5^\circ\text{C}$
    - скорость потока воздуха:  $500 \pm 50 \text{ м}^3/\text{час}$
  - В ходе процесса сушки проводится контроль гранулята (потеря от высушивания).
  - Высушенный гранулят транспортируется через мельницу в бункер-накопитель.
- Дополнительное взвешивание и перемешивание (Weighing & Blending)
  - Высушенный гранулят взвешивается и, в зависимости от выхода годного, подаются опудриватели и вспомогательные вещества.
  - Смешивание гранулята выполняется в течение 30 - 40 минут прямо в бункере с помощью гомогенизатора (BT) со скоростью 10 - 12 rpm.
  - Из гранулята берется проба и выполняется контроль содержания API, которое должно составлять 1,59 - 1,75 %.
- Таблетирование (tableting)
  - Прессование таблеток выполняется в течение 10 - 12 часов на таблет-прессе TP при параметрах установившегося режима:
    - скорость вращения: 50 - 100 rpm
    - давление до-прессования:  $< 12 \text{ кН}$
    - давление прессования: 20 - 30 кН
  - Доводка параметров таблетирования проводится на основании результатов межоперационного контроля (IPC), который дает оценку параметрам таблеток:
    - масса: 285 - 315 мг
    - диаметр таблеток: 7,8 - 8,2 мм
    - прочность:  $> 50 \text{ Н}$
    - время распадаемости:  $< 15 \text{ минут}$
  - После таблетирования проводится контроль веса серии, выход готовой продукции процесса таблетирования должен составлять 98 - 100 %.

- Карантин и контроль таблеток (Quarantine & QC)
  - Таблетки в резервуаре-сборнике (bin) перевозят на карантин.
  - После взятия пробы выполняется комплексный контроль физико-химических параметров изготовленных таблеток. Таблетки должны соответствовать спецификации:
    - масса (средняя, индивидуальная) 285 - 315 мг
    - диаметр таблеток 7,8 - 8,2 мм
    - высота таблеток 2,4 - 2,6 мм
    - прочность > 50 Н
    - время распадаемости < 15 минут
    - истирание < 1,0 %
    - подлинность подтверждение
    - известные загрязнения < 0,5 %
    - содержание API (среднее, индивидуальное) 4,5 - 5,5 мг
    - растворимость > 75 %
- Фасовка в блистеры (Blister filling)
  - Таблетки удовлетворительного качества перевозятся из карантина на линию упаковки в блистеры. Упаковка таблеток в блистеры выполняется в течение 20 - 24 часов на блистерной линии BL при параметрах установившегося режима:
    - скорость: 40 - 60 шт./мин.
    - температура верхней пленки: 90°C - 110°C
    - температура нижней пленки: 90°C - 110°C
    - температура цилиндра: 200°C - 240°C
  - В ходе упаковки в блистеры проводится автоматический контроль комплектности расфасованных таблеток в блистере (с помощью камер).
  - В ходе упаковки в блистеры выполняется тиснение номера серии и срока годности, что контролируется на взятых образцах.
- Упаковка (Packaging)
  - Блистеры вместе с инструкциями-вкладышами пакуют в пачки на упаковочной линии PL.
  - Скорость упаковки должна составлять 20 - 30 шт./мин.
  - В ходе упаковки блистеров в пачки проводится 100% контроль веса и штрих-кода.
  - В ходе упаковки выполняется дополнительное тиснение номера серии и срока годности, что контролируется на отобранных образцах.
  - По окончании упаковки проводится контроль упакованной продукции, причем выход готовой продукции должен составить 97 - 100 %.

- Карантин и контроль готовой продукции (Quarantine & QC)
  - Упаковки готовой продукции перевозятся на карантин.
  - Результаты анализов по физико-химическим параметрам принимаются из контроля нерасфасованных таблеток (In-bulk).
  - На образцах выполняется контроль микробиологических параметров готовой продукции, которые должны соответствовать спецификации.

### **Анализ критических точек**

#### *Среда*

В ходе производства таблеток должна быть создана среда класса чистоты „D“.

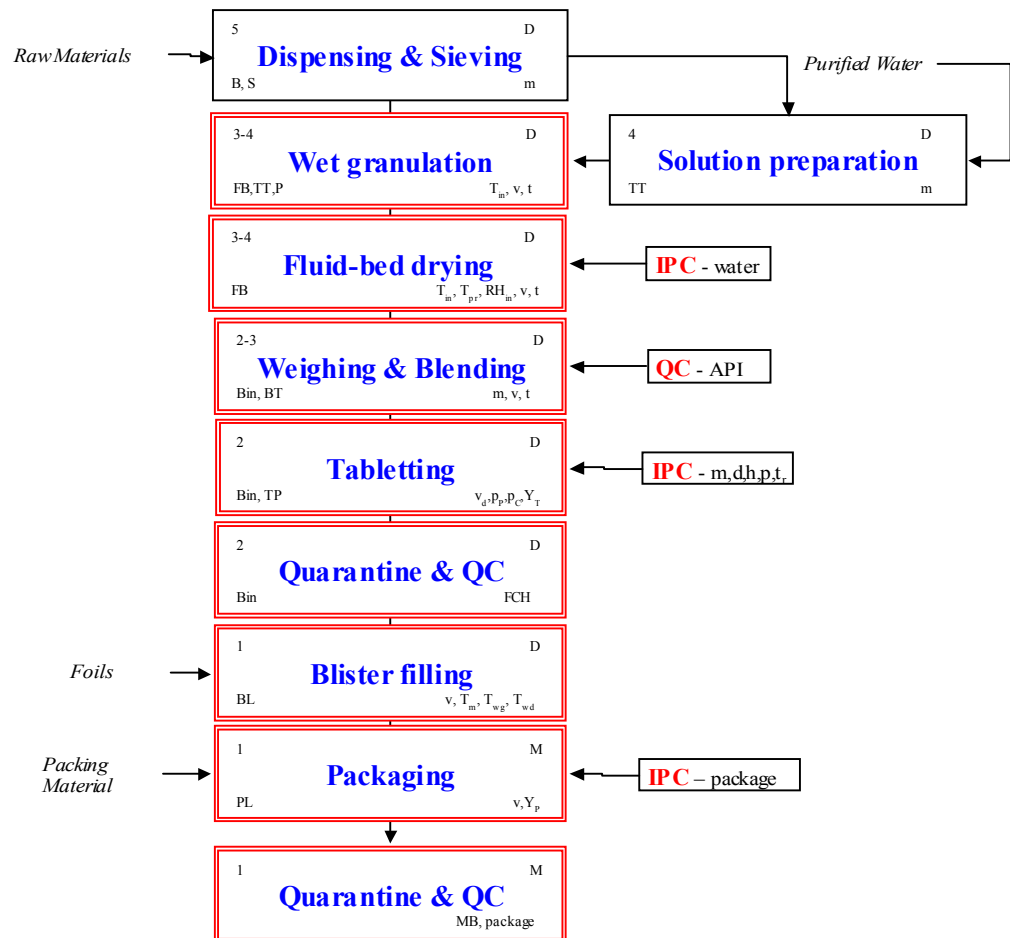
#### *Оборудование*

Для оборудования критической является, в первую очередь, правильное задание регулируемых параметров и измерение параметров процесса (Т, Р, и т.п.). Поэтому все средства измерения, которые служат для регулирования или контроля критических параметров, считаются также критическими.

К критическим была также отнесена система очищенной воды РW.

#### *Производственные операции*

Критические производственные шаги и параметры были выбраны валидационной группой в зависимости от их воздействия на готовую продукцию. На следующей схеме технологического процесса - PFD (process flow diagram) приведены все производственные и контрольные операции и соответствующие критические параметры процесса. Критические операции обозначены на схеме PFD двойной рамкой.



В рамках перспективной валидации будет проводиться оценка только критических параметров процесса и специфицированных параметров продуктов (т.е., гранулята – таблетмассы, таблеток и готовой продукции).

### Подготовка валидации (эксперимента)

Все перечисленные операции, методы проведения, порядок оценки полученных результатов и критерии приемлемости должны быть обработаны в форме валидационного протокола, который обычно содержит:

- назначение и объем
- валидационную группу
- описание процесса
- критические шаги и параметры
- методы оценки
- критерии приемлемости
- план-график
- бланки протоколов

Ниже по тексту будет приведен предполагаемый объем перспективной валидации PV с минимально достаточным описанием выполнения отдельных тестов и критерии приемлемости для значений подконтрольных критических параметров.

#### *Среда*

В ходе производства валидационных серий будет проводиться расширенный мониторинг среды класса чистоты „D“, т.е., в ходе изготовления каждой серии будет проводиться отбор проб воздуха там, где продукт подвержен воздействию окружающей среды (контроль частиц и микроорганизмов). По завершению производства будут взяты смывы с рабочих плоскостей (контроль микроорганизмов). Все результаты должны соответствовать требованиям к классу чистоты „D“.

#### *Оборудование*

До начала валидации будут проверены все измерительные приборы на калибровку. В ходе производства валидационных серий должны быть задействованы одни и те же средства.

Точно так же будет проводиться и расширенный мониторинг системы очищенной воды (PW), т.е., в ходе изготовления каждой серии будет выполнен пробоотбор из всех точек водозабора (контроль физико-химических и микробиологических параметров). Результаты должны соответствовать требованиям Европейской Фармакопеи - Eur.Pharm.

#### *Производственные и контрольные операции*

- критические производственные операции
  - в ходе производства валидационных серий будет выполняться рутинный контроль критических параметров процесса
    - результаты контроль будут заноситься в протокол производства серии
    - все подконтрольные критические параметры должны соответствовать производственной рецептуре и технологическим инструкциям
  - для отдельных операций будут разработаны специфические тесты
    - проведение тестов будет записываться на специальные бланки
    - оценка должна быть описана в валидационном протоколе с указанием соответствующих критериев приемлемости
- параметры гранулята, таблеток и готовой продукции по спецификации
  - будут контролироваться с помощью провалидированных аналитических методов
  - результаты будут записываться в протоколы контроля серии

- все специфицированные параметры должны соответствовать спецификациям

*Влажная грануляция - рутинный контроль*

Проверка: Операторы производственного подразделения будут контролировать:

- вес после развески только один раз,
- температуру и скорость потока воздуха в начале, середине и в конце процесса (три раза),
- время дозировки раствора в конце процесса один раз.

Оформление: Значения параметров будут записаны в протокол производства серии.

Оценка: Отдельные значения будут сравниваться с допустимыми пределами.

Допустимые пределы: Все параметры должны соответствовать производственной рецептуре.

WET GRANULATION					
Parametr	ID.	Check	Form	Evaluation	Limits
weight	m	routine	batch record	S	150 kg ± 15 kg
air temperature	T <sub>in</sub>	routine	batch record	S	30 ± 5°C
air velocity	v	routine	batch record	S	200 ± 50 m <sup>3</sup> /hour
charging time	t	routine	batch record	S	90 - 120 min

*Сушка в псевдооживленном слое – рутинный контроль*

Проверка: Операторы производственного подразделения будут контролировать:

- температуру, влажность и скорость потока воздуха, а также температуру продукта в начале, середине и в конце процесса (три раза),
- время высушивания в конце процесса один раз.

Оформление: Значения параметров будут записаны в протокол производства серии.

Оценка: Отдельные значения будут сравниваться с допустимыми пределами.

Допустимые пределы: Все параметры должны соответствовать производственной рецептуре.

FLUID BED DRYING					
Parametr	ID.	Check	Form	Evaluation	Limits
air temperature	T <sub>in</sub>	routine	batch record	S	45 ± 5°C
air humidity	RH <sub>in</sub>	routine	batch record	S	< 30 %
product temperature	T <sub>pr</sub>	routine	batch record	S	45 ± 5°C
air velocity	v	routine	batch record	S	500 ± 50 m <sup>3</sup> /hour
drying time	t	routine	batch record	S	4 - 6 hours
loss of drying	W	~ 12 samples	# F01	S, G <sub>t</sub>	< 2,0 %; 3,0 %>

*Сушка в псевдооживленном слое – специфический тест*

Проверка: Операторы на производстве будут в ходе сушки брать пробы гранулята (каждые 30 минут) и будут определять потери от высушивания.

Оформление: величина потери от высушивания будет записана в форму #F01.

Оценка: Отдельные значения потери от высушивания будут занесены на график в зависимости от времени.

Допустимые пределы: Через 4 - 6 часов отдельные значения не должны выходить за рамки допустимых пределов.

*Взвешивание и перемешивание – рутинный контроль*

Проверка: Операторы на производстве будут контролировать:

- вес гранулята и скорость перемешивания только один раз в начале процесса,
- время перемешивания в конце процесса один раз.

Оформление: Значения параметров будут внесены в протокол производства серии.

Оценка: Отдельные значения будут сравниваться с допустимыми пределами.

Допустимые пределы: Все параметры должны соответствовать производственной рецептуре.

WEIGHING AND BLENDING					
Parametr	ID.	Check	Form	Evaluation	Limits
weight	m	routine	batch record	S	150 kg ± 15 kg
blending time	t	routine	batch record	S	30 - 40 min
blending speed	v	routine	batch record	S	10 - 12 rpm
blend uniformity	API	12 samples	# F02	S; SS; ANOVA	API = <1,59%; 1,75%>; RSD < 5 %; NO-H <sub>0</sub>

*Взвешивание и перемешивание – специфический тест*

Проверка: Сотрудники отдела контроля в конце процесса перемешивания возьмут 12 образцов гранулята (из 4 точек по 3 образца). В каждом образце будет определяться содержание действующего вещества (API).

Оформление: Значения содержания API будут записаны в форму #F02.

Оценка: из полученных результатов будут рассчитаны суммарные статистики (SS). Для дисперсионного анализа (ANOVA) будет использована нулевая гипотеза  $H_0$ : содержание API зависит от точки пробоотбора.

Допустимые пределы: Отдельные значения должны находиться в рамках допустимых пределов. Значение относительного стандартного отклонения не должно превысить 5%. Нулевая гипотеза  $H_0$  должна быть отклонена.

*Таблетирование и QC – рутинный контроль*

Проверка: Операторы на производстве будут контролировать:

- скорость вращения, давление до-прессования и давление прессования в регулярных интервалах в ходе процесса (шесть раз),
- массу, диаметр, прочность и время распадаемости таблеток в тех же интервалах в ходе процесса (шесть раз),
- выход продукции в конце процесса один раз.

Сотрудники отдела контроля качества в конце процесса таблетирования возьмут пробу таблеток и выполнят полный контроль физико-химических параметров таблеток по спецификации.

Оформление: Значения параметров будут вписаны в протокол производства серии.

Оценка: Все значения сравниваются с допустимыми пределами.

Допустимые пределы: Все параметры должны соответствовать производственной рецептуре и спецификации.



TABLETTING, QUARANTINE & QC					
Parametr	ID.	Check	Form	Evaluation	Limits
rotation speed	$v_d$	routine	batch record	S	50 - 100 rpm
precompress	$P_p$	routine	batch record	S	< 12 kN
compress	$P_z$	routine	batch record	S	20 - 30 kN
tablet weight	m	routine	batch record	S	285 - 315 mg
tablet diameter	d	routine	batch record	S	7,8 - 8,2 mm
hardness	p	routine	batch record	S	> 50 N
disintegration	$t_r$	routine	batch record	S	< 15 min
FCH	-	routine	batch record	S	specification
yield	$Y_T$	routine	batch record	S	<98%;100%>
tablet uniformity	API	6 x 10 samples	# F03	S, SS; CPK; ANOVA; T-test; F-test	API = <1,59%;1,75%>; CPK>1; RSD< 6%; NO- $H_0$ ; T> $T_{cr}$ ; F> $F_{cr}$

#### Таблетирование и QC – специфический тест

Проверка: Операторы на производстве в ходе таблетирования возьмут 60 образцов таблеток (шесть раз по 10 образцов). В каждом образце будет определяться содержание действующего вещества (API).

Оформление: Значения содержания API будут записаны в форму #F03.

Оценка: Из полученных результатов будут рассчитаны суммарные статистики (SS) и индекс возможностей процесса CPK. Для дисперсионного анализа (ANOVA) будет использована нулевая гипотеза  $H_0$ : содержание API зависит от пробоотбора.

Статистика (среднее арифметическое и стандартное отклонение) по содержанию API в таблетках будет сравниваться со статистикой по грануляту с помощью Т-теста Стьюдента и F-теста Фишера.

Допустимые пределы: Отдельные значения должны находиться в рамках допустимых пределов, индекс возможностей процесса CPK>1. Значение относительного стандартного отклонения не должно превысить 6%. Нулевая гипотеза  $H_0$  должна быть отклонена.

Т-тест Стьюдента должен подтвердить, что не существует статистически значимая разница между средними значениями таблеток и гранулята ( $T > T_{cr}$ ).

F-тест Фишера должен подтвердить, что не существует статистически значимая разница между стандартными отклонениями таблеток и гранулята ( $F > F_{cr}$ ).

*Фасовка в блистеры, упаковка и QC – рутинный контроль*

Проверка: Операторы на производстве будут контролировать:

- скорость фасовки в блистеры и упаковки, температуры верхней и нижней пленки и цилиндра в регулярных интервалах в ходе процесса (шесть раз),
- выход готовой продукции в конце процесса один раз.

Сотрудники отдела QC в ходе упаковки возьмут образцы готовой продукции и выполнят полный контроль микробиологических параметров по спецификации.

Оформление: Значения параметров будут записаны в протокол производства серии.

Оценка: Все значения будут сравниваться с допустимыми пределами.

Допустимые пределы: Все параметры должны соответствовать производственной рецептуре и спецификации.

<b>BLISTER FILLING &amp; PACKAGING &amp; QC</b>					
<b>Parametr</b>	<b>ID.</b>	<b>Check</b>	<b>Form</b>	<b>Evaluation</b>	<b>Limits</b>
speed	v	routine	batch record	S	40 - 60 pieces/min
upper temperature	T <sub>wg</sub>	routine	batch record	S	90°C - 110°C
lower temperature	T <sub>wd</sub>	routine	batch record	S	90°C - 110°C
cylinder temperature	T <sub>m</sub>	routine	batch record	S	200°C - 240°C
package	-	315 samples	# F04	ISO 2859 (III; 0,15)	max. 1 defect
MB	-	routine	batch record	S	specification
yield	-	routine	batch record	S	<97%;100%>

*Фасовка в блистеры, упаковка и QC – специфический тест*

Проверка: Операторы на производстве отберут в ходе процесса упаковки 315 образцов и будут контролировать комплектность и правильность упаковки.

Оформление: Результаты контроля будут записаны в форму #F04.

Оценка: Оценка результатов контроля будет проводиться в соответствии со стандартом ISO 2859 для III-го уровня контроля (самый строгий) и AQL = 0,15.

Допустимые пределы: Упаковка готовой продукции будет соответствовать требованию статистической приемки в случае, если будет обнаружен максимально 1 либо ни одного не критического дефекта упаковки.

## Производство и контроль валидационных серий

Собственно проведение перспективной PV представляет собой выполнение обычных производственных и контрольных операций, которые обычно дополняет специфический пробоотбор и тестирование. Текущие операции записываются в рутинные протоколы производства и контроля серии и требуют обычного надзора мастеров, технологов и руководителей производства. Специфические тесты, в свою очередь, требуют записи в специальные валидационные бланки – формы и специальный надзор членов валидационной группы.

В нашем случае PV прошла без серьезных осложнений. Ни один из процессов не нуждался в повторении, а для доказательства воспроизводимости оказалось достаточным изготовление 3-ех серий.

## Обработка результатов

Все результаты PV обрабатываются в форме отчета о валидации, который обычно содержит:

- описание валидации
- результаты и обсуждение
- заключения
- рекомендации

Ниже по тексту будут приведены примеры отдельных полученных результатов с соответствующим их обсуждением.

## Помещения

Во всех помещениях в ходе валидации поддерживалась стандартная среда класса чистоты „D“:

- число частиц в ходе производственных операций ни разу не вышел за рамки допустимых пределов для класса „D“ в оснащем состоянии
- число микроорганизмов в производственных помещениях было во всех случаях на порядок ниже, чем необходимое среднее значение для мониторинга класса чистоты „D“
- все смывы с рабочих плоскостей были на порядок ниже, чем требуемое среднее значение для мониторинга класса чистоты „D“

## Оборудование

Установки, включая их соединение, измерительные приборы и все системы жизнеобеспечения в ходе валидации не менялись (только текущее техобслуживание). По всем критическим измерительным приборам имелись действующие калибровочные сертификаты.

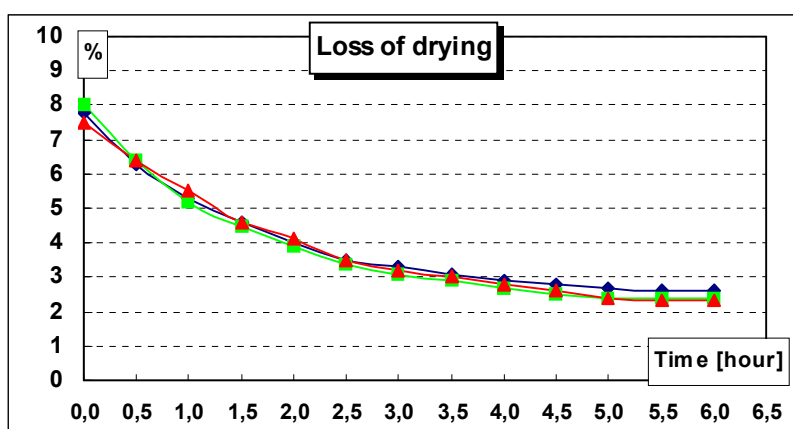
Мониторинг системы очищенной воды подтвердил удовлетворительное качество PW по специфицированным физико-химическим и микробиологическим параметрам.

*Производственные и контрольные операции*

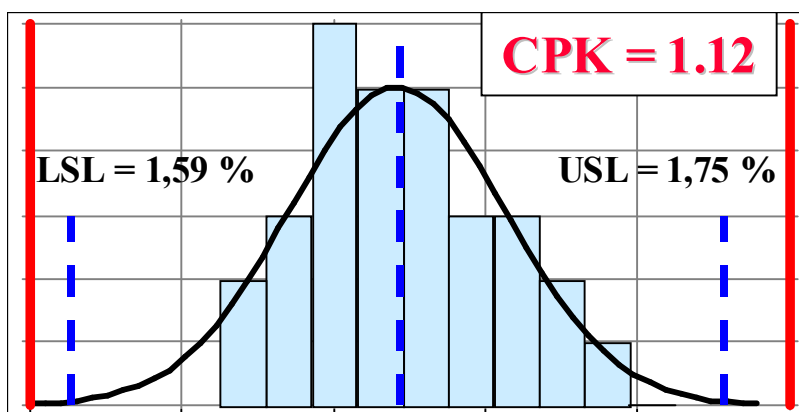
Производственный процесс проходил в течение валидации без изменений и отклонений. Ни одна из серий не была отправлена на переработку по специальной методике или ликвидацию. В ходе изготовления валидационных серий соблюдались все критические параметры процесса. Вся выпущенная продукция соответствовала своим спецификациям. Результаты всех специфических тестов подтвердили также стандартность производства.

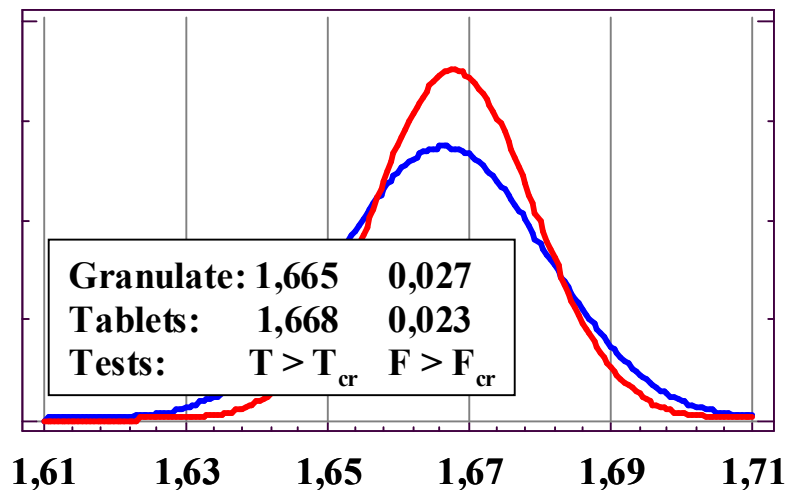
Для наглядности ниже будут приведены результаты только по некоторым из специфических тестов.

*Сушка в псевдооживленном слое – потеря от высушивания < 2,0 %; 3,0 %>*



*Таблетирование – индекс возможностей процесса  $CPK > 1$*



*Таблетирование – однородность таблеток и гранулята***Утверждение**

Утверждение результатов валидации в форме отчета о валидации не представляет собой только формальную процедуру, но предназначено в первую очередь для подтверждения заключений валидации и рекомендаций. Имеет смысл утверждение в отчете о валидации специально выделить в отдельный раздел, так как обычно оно служит для ускорения ориентации при инспекции государственных надзорных органов.

Следующая польза от утверждения отчета о валидации заключается в подтверждении того, что процесс производства стандартно воспроизводим либо его нужно изменить. В таком случае необходимо разработать новую руководящую документацию.

**Внедрение**

С результатами валидации или с изменениями в процессе производства должны быть ознакомлены операторы и мастера на производстве, которые должны всегда работать (воспроизводить) только в соответствии с валидированным процессом производства.

Выгодным представляется также внедрение регулярного мониторинга качества выпускаемой продукции, который будет зависеть от результатов PV. Такой мониторинг должен исходить из результатов рутинного контроля проводимых операций и обычно включает:

- оценку критических параметров процесса в форме регулировочных графиков или анализа трендов
- оценку отклонений от производственных процедур
- оценку параметров продуктов по спецификации в форме индексов возможностей процесса, регулировочных графиков или анализов трендов

- оценка отклонений от контрольных процедур
- оценка корреляции между качеством готовой продукции и качеством исходных материалов

Результаты такого мониторинга рекомендуется регулярно оценивать в отчетах по качеству продукции (обычно один раз в году).

### Контроль изменений

Провалидированный процесс производства должен находиться под постоянным контролем QA. Все изменения, которые могут произойти в ходе регулярного производства или контроля, необходимо во всех случаях рассматривать с точки зрения влияния на качество выпускаемой продукции. QA или валидационная группа должны поэтому во всех случаях принимать решение о серьезности проводимых изменений, т.е., они должны определить характер изменения – критические, главные или остальные. На основании классификации соответствующего изменения и анализа всех возможных последствий в качестве продукции (например, с помощью метода анализа рисков - FMEA) должен отдел QA или валидационная группа принять решение по способу внедрения соответствующего изменения и способа его контроля и оценки (статистический контроль или валидация).

### Заключение

Приведенный пример перспективной валидации не представляет собой обязательный способ проведения, но должен служить как методическое руководство при решении конкретных задач по валидации. Основные требования по проведению PV (т.е., определение критических процессов и параметров, а также методов их оценки с критериями приемлемости) следует соблюдать во всех случаях. Форма же проведения PV полностью зависит от валидационной группы и обычаев на конкретной фирме. Нельзя, однако, забывать о том, что за валидацию всегда отвечает фармацевтический производитель, который должен обосновать как объем, так и способ проведения и результаты PV перед государственным надзорным органом.

## X. Валидация процессов очистки - производство ТЛФ

---

### Введение

Процессы чистки – составная часть производственных операций. С точки зрения качества продукции они читаются критическими и в этой связи на сегодняшний день требуется их валидации. Один из документов, в котором описаны требования к валидации процессов очистки - это рекомендация PI 006-1 организации PIC/S „*Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation*“. названная рекомендация PIC/S стала также основой для разработки Приложения № 15 „*Qualification and validation*“, в котором расширены общие требования ЕС к надлежащей производственной практике лекарственных средств (Volume IV, „*Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products*“).

В настоящей лекции будет представлен пример приложения названных правил и рекомендации по проведению квалификации функционирующего оборудования (OQ) и квалификации в эксплуатации (PQ) систем очистки, которые используются для очистки транспортных контейнеров (бинов, бочонков). В следующей части будет описан пример перспективной валидации процессов очистки (CV) оборудования для производства твердых лекарственных форм (ТЛФ).

### OQ системы очистки

Система очистки, которая используется для автоматической очистки и сушки транспортных контейнеров (бинов, бочонков), имеет следующие характеристики:

- моечная камера
  - типы загрузки
    - 1 бин (~ 2000 л)
    - 1 - 4 бочонка (50, 100, 200 л)
  - оборудование
    - подвижная душирующая головка с орбитальным движением для очистки внутренних поверхностей бинов
    - направленные форсунки – насадки для очистки внутренних поверхностей бочонков
    - жестко закрепленные направленные форсунки для очистки наружных поверхностей контейнеров
- сушильная камера с направленными сушильными форсунками и подогревом

- вспомогательные системы
  - присоединение к резервуару-сборнику с очищенной водой - PW
  - насос с регулируемой скоростью потока
  - система дозирования детергентов
  - система сушильного азота
- система управления
  - датчики для мониторинга, контроля и регулирования (объем, давление, температура и электропроводность)
  - управляемые вентили и насос
  - встроенный автомат PLC/SCADA для регулирования и управления процессом, визуализации, мониторинга и обработки данных
- процессы очистки
  - задание параметров и управление с помощью конфигурируемого программного обеспечения - SW
  - грубая очистка с помощью PW
    - регулирование температуры и времени
    - контроль температуры и давления
  - очистка с помощью раствора детергента в PW
    - регулирование температуры и времени
    - контроль температуры и давления
    - контроль электропроводности (концентрация детергента)
  - ополаскивание очищенной водой - PW
    - регулирование температуры и времени
    - контроль температуры и давления
  - высушивание с помощью азота
    - регулирование температуры, давления и времени

Собственно проведение OQ системы очистки никак не отличается от остальных типов OQ. Квалификация проводится после проверки все элементов конструкции и управления и подсистем данной системы, т.е., по окончании IQ или же некоторые тесты могут быть выполнены в рамках IQ.

Цель OQ – доказать, что моечное оборудование (система очистки) функционально, работает в пределах допусков и выполняет все функции в соответствии со спецификацией. Для достижения данной цели были предложены следующие тесты общего и специфического характера:

- подтверждение функциональности трубопроводной системы



- контроль герметичности
- проверка измерительных приборов
- подтверждение функциональности системы

#### *Подтверждение функциональности трубопроводной системы*

##### *Предмет и объем:*

- подтвердить правильность и функциональность трубопроводной системы для отдельных ответвлений трубопровода, включая установленные вентили и элементы
- тест выполняется для каждого ответвления трубопровода

##### *Метод:*

- для тестирования будет использована процедура с постепенным повышением давления
- в ходе процесса очистки проводится контроль уменьшения объема жидкостей в резервуарах-сборниках и утечка в местах установленных элементов и соединений

##### *Критерий приемлемости:*

- правильное протекание жидкостей без утечки
- вентили и элементы системы должны функционировать

##### *Проведение и результаты:*

- тест был проведен вместе с проверкой измерительных приборов
- все критерии приемлемости были выдержаны

#### *Контроль герметичности*

##### *Предмет и объем:*

- подтвердить герметичность трубопроводной системы между резервуаром-сборником очищенной воды (PW) и моечным автоматом для заданного давления
- тест проводится по меньшей мере один раз при повышенном давлении (в 1,5 раза больше, чем рабочее давление)

##### *Метод:*

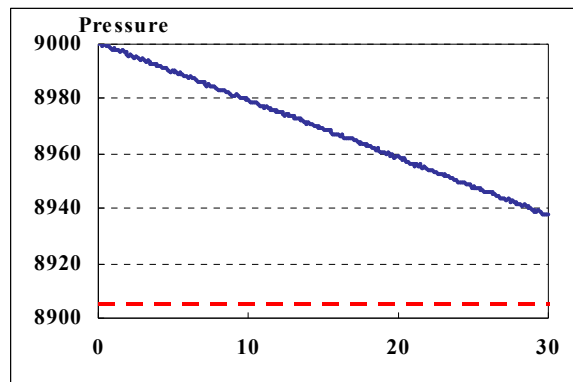
- для проведения тестирования будет использован наружный калиброванный датчик давления, соединенный с компьютером и регистрирующим прибором
- трубопроводная система нагнетается до давления 9 бар (сжатый азот)
- выключение источника давления и запись значений давления в течение 30 минут

*Критерий приемлемости:*

- точность наружного измерительного прибора составляет  $\pm 20$  мбар в тестируемом интервале давления
- макс. падение давления - 100 мбар/30 мин.

*Проведение и результаты:*

- в ходе тестов давление измерялось практически непрерывно (каждых 10 секунд)
- все критерии приемлемости были выдержаны

*Проверка измерительных приборов**Предмет и объем:*

- подтверждение правильности и точности работы измерительных приборов в системе
- предполагается, что система управления уже прошла квалификацию, в том числе и калибровку измерительных приборов и соответствующих контуров
- проверка измерительных приборов для измерения давления, температуры, объема и электропроводности проводится во время работы

*Метод:*

- проверка внутренних измерительных приборов проводится путем сравнения значений, замеренных наружными измерительными приборами (на меньше 5 значений в рабочем интервале)
  - для проверки давления, температуры и электропроводности используется специальная процедура очистки с применением рабочих интервалов
  - измерение объема проводится самостоятельно
- проверка датчика давления
  - наружный датчик давления устанавливается поблизости от внутреннего
  - в системе нагнетается давление в рабочем интервале значений

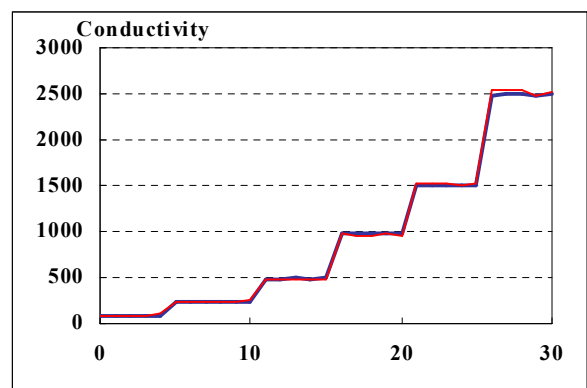
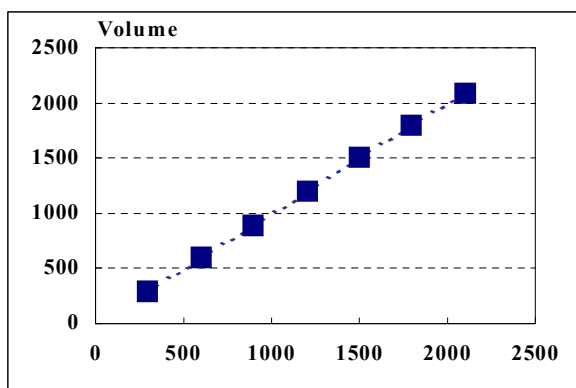
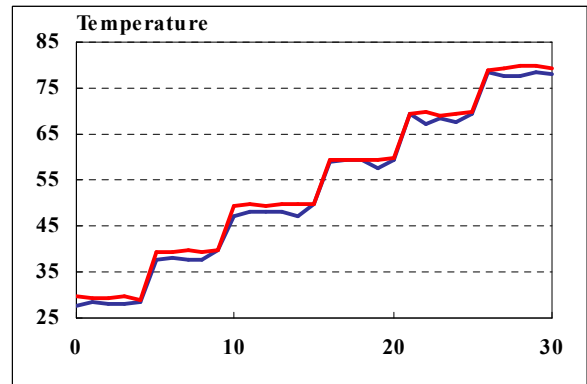
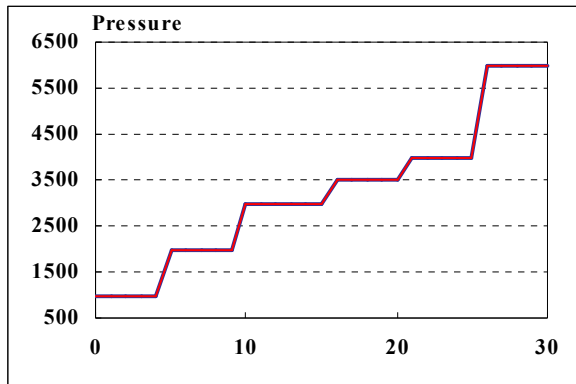
- замеренные значения на обоих приборах сравниваются
- проверка датчика температуры
  - наружный датчик давления устанавливается поблизости от внутреннего
  - система нагревается в рабочем интервале температур
  - сравниваются замеренные значения на обоих датчиках
- проверка датчика объема
  - резервуар - сборник PW заполняется на максимальный объем, затем PW постепенно выпускают в транспортный контейнер до достижения минимального объема
  - воду в транспортном контейнере взвешивают и пересчитывают на объем
  - замеренные значения сравниваются с расчетными
- проверка датчика электропроводности
  - в текущую PW добавляется выбранный детергент
  - после выхода на стабильный режим по электропроводности из трубопровода берут пробу, которую измеряют наружным кондуктометром
  - замеренные значения обоих датчиков сравниваются

*Критерий приемлемости:*

- все внутренние и наружные измерительные приборы должны быть с действующим сертификатом
- давление:  $\pm 20$  мбар от значения наружного датчика в измеряемом интервале
- температура:  $\pm 3^{\circ}\text{C}$  от значения наружного датчика в измеряемом интервале
- объем:  $\pm 1\%$  от расчетного значения в измеряемом интервале
- электропроводность:  $\pm 10\%$  от значения наружного датчика в измеряемом интервале

*Проведение и результаты:*

- проверка давления, температуры и электропроводности была проведена в рамках процедур
- проверка объема была проведена самостоятельно
- все критерии приемлемости были выдержаны



### Подтверждение функциональности системы

#### Предмет и объем:

- подтверждение правильного и точного выхода на все заданные параметры в ходе процесса очистки
- подтверждение проводится для 3 специфических процедур очистки

#### Метод:

- будут задействовано не меньше 3 процедур очистки с разными значениями параметров температуры, давления, электропроводности, времени
- задание параметров должно учитывать их предполагаемые допустимые интервалы в ходе работы с использованием метода наихудшего случая
- соблюдение отдельных шагов процедур очистки будет контролироваться по распечатке из системы управления
- величина температуры и давления будет в ходе процедур очистки измеряться с помощью наружных приборов и сравниваться с показаниями системы управления

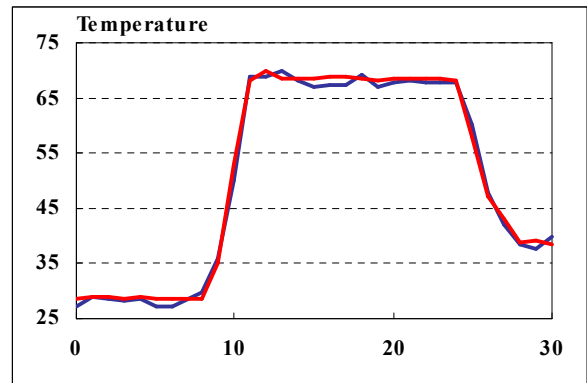
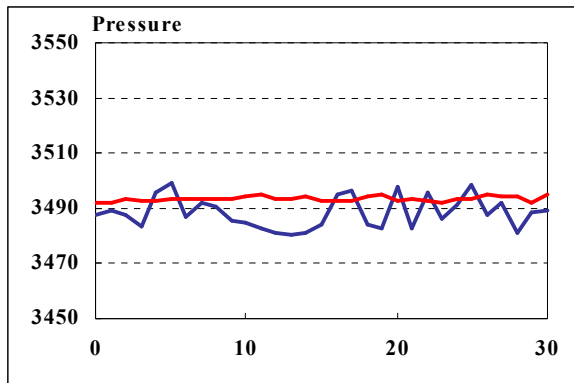
#### Критерий приемлемости:

- соблюдение всех шагов и параметров для каждой процедуры очистки

- макс. разница показаний по давлению  $\pm 20$  мбар для каждой процедуры очистки
- макс. разница показаний по температуре  $\pm 3^\circ\text{C}$  для каждой процедуры очистки

*Проведение и результаты:*

- была подтверждена функциональность на 3 разных процедурах очистки
- все критерии приемлемости были выдержаны



### **PQ моечного автомата**

Собственно проведение PQ моечного автомата проводится после OQ (т.е., после проверки функциональности оборудования), но часто проводится и одновременно с OQ, а в некоторых случаях можно столкнуться также с объединением PQ и валидации процесса.

Цель PQ – продемонстрировать, что моечный автомат стандартно работает в допустимых пределах по спецификации и позволяет воспроизводимо проводить эффективные процессы очистки. Для достижения такой цели были предложены следующие тесты:

- проверка стандартной работы системы
- подтверждение эффективности очистки

#### *Проверка стандартной работы системы*

*Предмет и объем:*

- подтверждение стандартности всех параметров в ходе процессов очистки
- подтверждение воспроизводимости работы системы для по меньшей мере 3 циклов выбранного процесса очистки

*Метод:*

- будет использован рутинный процесс очистки
- все величины будут измеряться с помощью только внутренних измерительных приборов в системе

- соблюдение отдельных шагов процессов очистки будет контролироваться по распечатке из системы управления

*Критерий приемлемости:*

- соблюдение всех шагов и параметров для каждого цикла очистки
- все циклы очистки без сигналов тревоги и сообщений об ошибках

*Проведение и результаты:*

- было доказано воспроизводимое соблюдение параметров 3 одинаковых процессов очистки со следующим режимом
  - грубая очистка с помощью очищенной воды - PW
    - давление:  $3,5 \pm 0,02$  бар
    - температура:  $30 \pm 3$  °C
    - время: 5 мин.
  - очистка с помощью раствора детергента в PW
    - давление:  $3,5 \pm 0,02$  бар
    - температура:  $60 \pm 3$  °C
    - электропроводность:  $1800 \pm 50$  мкСм/см
    - время: 15 мин.
  - ополаскивание PW
    - давление:  $3,5 \pm 0,02$  бар
    - температура:  $50 \pm 3$  °C
    - время: 10 мин.
  - сушка азотом
    - давление:  $2,0 \pm 0,02$  бар
    - температура:  $50 \pm 3$  °C
    - время: 15 мин.
- все критерии приемлемости были выдержаны

*Подтверждение эффективности процесса очистки*

*Предмет и объем:*

- подтверждение очистки всех внутренних поверхностей бинов и бочонков
- проверка эффективности процесса очистки для всех типов “бинов” и бочонков

*Метод:*

- на внутреннюю поверхность “бинов” и бочонков наносится минимально 100 мл 1% раствора флуоресцеина (на поверхности по меньшей мере 1 г субстанции)
- с помощью лампы ультрафиолетового света проводится визуальный контроль

- каждый тип контейнера очищают с помощью выбранного процесса очистки (заданные по спецификации параметры температуры, давления, времени)
- с помощью лампы ультрафиолетового света проводится визуальный контроль чистоты
- из воды последнего ополаскивания берется проба

*Критерий приемлемости:*

- соблюдение всех шагов и параметров для каждого процесса очистки
- на внутренних поверхностях не должен обнаруживаться флуоресцеин
- должно действовать отношение:

$$C/C_T = C/C_0 * V/V_0 < 10^{-3}$$

$C$  концентрация флуоресцеина в воде последнего ополаскивания

$C_T$  теоретическая концентрация флуоресцеина, полученная разбавлением исходной концентрации флуоресцеина

$C_0$  концентрация флуоресцеина в наносимом растворе

$V_0$  объем наносимого раствора флуоресцеина

$V$  общий объем ополаскивающих жидкостей

Проведение и результаты:

- после процесса очистки на внутренних поверхностях “бинов” и бочонков флуоресцеин не обнаружен
- все значения концентрации флуоресцеина в жидкости последнего ополаскивания соответствовали критериям приемлемости, например:
  - для исходных параметров:  $C_0 = 10^{-2}$ ;  $V_0 = 10^{-1}$ ;  
 $V = 10^2$  - критерий приемлемости составляет  $C < 10^{-8}$
  - концентрация, определенная по методу DL, т.е.,  $C < 10^{-9}$

В качестве альтернативы можно также провести тест эффективности процесса очистки с раствором рибофлавина (относительно безвредный и труднее очищаемый).

## Валидация процессов очистки

При производстве твердых лекарственных форм часто используется многофункциональное оборудование, так что может наблюдаться передача контаминации посредством загрязненного оборудования от одного продукта к другому. Так как спецификация на продукты не содержит допустимые лимиты по контаминантам, уделяется повышенное внимание

определению допустимых лимитов по чистоте оборудования и валидации процессов очистки.

Лимиты по чистоте оборудования определяются на основании рекомендаций авторитетных организаций (PIC, FDA) как максимально количество контаминанта на поверхности оборудования (MAC, *maximum allowable carryover*), наличие которого допустимо перед началом производства следующего очередного продукта без угрозы для качества этого продукта.

Цель валидации процессов очистки – доказать, что в ходе текущего производства принятые допустимые лимиты по чистоте оборудования не нарушаются. Собственно валидация процессов очистки обычно представляет собой довольно сложную процедуру, в ходе которой для каждого выбранного контаминанта следует проанализировать и решить следующие аспекты:

- лимиты чистоты
- анализы
- отбор проб
- критерии приемлемости
- подтверждение чистоты

Ниже по тексту мы остановимся на отдельных аспектах валидации для следующих контаминантов - API, вспомогательные вещества, детергенты.

#### *Активные вещества (API)*

API представляют серьезную проблему в связи с воздействием на человека и должны быть в первую очередь устранены с поверхности оборудования. В следующем примере не будут приниматься во внимание API, требующие особого подхода с точки зрения GMP (пенициллины, цефалоспорины, цитостатики и т.п.).

#### *Лимиты чистоты*

Для установления лимитов чистоты по API используется критерий, исходящий из минимальной терапевтической дозы API в максимальной суточной дозе последующего продукта:

$$MAC_{API} = TD_{API} \cdot SF_i \cdot BS_i / LDD_i$$

- где  $TD_{API}$  - мин. терапевтическая доза API  
 $SF_i$  - коэффициент безопасности последующего продукта (i)  
 $BS_i$  - размер серии последующего продукта (i)  
 $LDD_i$  - макс. суточная доза последующего продукта (i)

Для установления лимитов чистоты необходимо сначала собрать информацию по минимальной терапевтической дозе



для каждого API, размерам серий и максимальным суточным дозам всех выпускаемых продуктов. Так как выпускаемые продукты относятся к пероральным твердым лекарственным формам, будут коэффициенты безопасности  $SF_i$  для всех продуктов равны 1/1000. В следующей таблице приведены примеры  $MAC_{API}$ , рассчитанные для 7 API в 7 продуктах, которые производятся в 3 производственных процессах:

Product/ Process	API	TD [mg]	BS [pieces]	LDD [pieces]	SF*BS/ LDD	$MAC_{API}$ [mg]
1/A	acetylsalicylic acid	30	2300000	2	1150	3600
	codeine	8				960
2/A	acetylsalicylic acid	30	1100000	2	688	3600
3/B	paracetamol	250	1800000	8	225	30000
	codeine	8				960
4/C	<b>API</b>	2,5	2400000	15	160	<b>300</b>
5/A	acetylsalicylic acid	30	1250000	4	313	3600
	coffeine	50				6000
6/B	salicylamid	300	2400000	5	480	36000
7/C	rutine	5	1200000	10	<b>120</b>	600

Для расчета  $MAC_{API}$  было использовано минимальное значение произведения  $SF_i \cdot BS_i / LDD_i = 120$ . Для валидации процессов очистки обычно выбирается наихудший продукт из выпускаемых продуктов согласно следующим критериям:

- наиболее сильнодействующий продукт (мин.  $MAC_{API}$ )
- самый трудно растворимый продукт
- самый трудно очищаемый продукт
- новый продукт

В данном случае был для валидации процессов очистки выбран продукт с минимальным значением  $MAC_{API} = 300$  мг, т.е., таблетки без пленочного покрытия, содержащие API. Выбранная API может, однако, находиться на внутренних поверхностях всех задействованных единиц оборудования. Для определения  $MAC_{API}$  на каждой единице оборудования необходимо знать их площади и пересчитать общее значение  $MAC_{API}$  на отдельные единицы оборудования соразмерно величине их площади, т.е.:

Equipment	Area [m <sup>2</sup> ]	Rel. Area [%]	MAC <sub>API</sub> [mg]
Granulator	9,50	12,3	37,0
Fluid Bed	25,00	32,5	97,4
Tablet Press	1,50	1,9	5,8
Blister Filler	1,50	1,9	5,8
Containers (5 bins)	36,00	46,8	140,3
Piping	3,50	4,5	13,6
<b>Total</b>	<b>77,00</b>	<b>100,0</b>	<b>300,0</b>

Расчет MAC<sub>API</sub> для отдельных единиц оборудования выполнен на основании предположения о равномерном распределении загрязнения на внутренних поверхностях оборудования. Подобное предположение представляет собой наихудший случай для оценки чистоты оборудования. Потому что если при неравномерном загрязнении окажется, что все пробы (особенно те, которые содержат максимум загрязнений) выдерживают строгий лимит, рассчитанный для однородного распределения загрязнения, то можно считать оборудование достаточно чистым.

Следующий текст будет посвящен только очистке “бинов”, для которых было рассчитано значение MAC<sub>API</sub> = 28 мг для одного “бина”.

#### Анализы

Для анализов выбранного контаминанта можно использовать неспецифические методы (например, ТОС), однако такие методы не всегда подходят из-за наличия и других веществ (вспомогательных веществ, детергентов) на поверхностях оборудования, а также в связи с введением строгих лимитов по API на основании терапевтического действия последних. Поэтому обычно для анализа API применяются специфические методы, главным образом HPLC.

В данном случае анализы API проводились с помощью валидированного метода HPLC при соблюдении следующих условий:

- приготовление пробы
  - проба растворяется в подвижной фазе
  - если концентрация API выходит за валидированный интервал, проба разбавляется добавлением подвижной фазы, а анализ повторяется
- приготовление стандарта
  - раствор стандарта API с концентрацией 1,5 PPM готовится путем ее растворения в подвижной фазе
- аналитический метод

- перед каждым анализом группы образцов проводится тест возможностей системы - SST
- собственно анализ проводится в соответствии с инструкциями (СОП)
- валидация метода
  - правильность: <92 %; 107 %>
  - точность: < 7 %
  - предел количественной оценки: 0,3 PPM
  - линейность: коэффициент корреляции > 0,995
  - интервал: <0,3 PPM; 5 PPM>

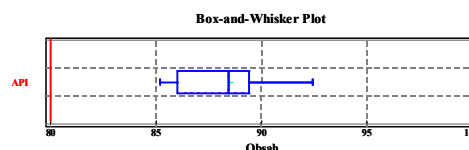
### *Отбор проб*

Для подтверждения чистоты “бина” будет задействован следующий порядок отбора проб:

- ополаскивающие жидкости
  - проба (500 мл жидкости) берется из выпускного вентиля за моечным автоматом в ходе процесса очистки и в конце его
  - емкость для хранения проб (чистые бутылки с пробкой) маркируют, помещают на хранение в холодильную камеру, а затем пробы одновременно поступают на анализ
  - приготовление пробы (10-ти кратное разбавление)
    - к 100 мл пробы добавляют несколько капель аммиака так, что результирующее значение рН находилось в интервале 8,0 - 9,5
    - пробу вводят в адсорбционную колонку C18 и пропускают через нее
    - API, адсорбированный в колонке, промывается 20 мл очищенной воды - PW
    - элюция API из адсорбционной колонки проводится с помощью 10 мл подвижной фазы
  - перед валидацией процессов очистки проводится изучение открываемости (извлечения) метода
    - на пластинку из такого же материала, как оборудование, наносят известное количество API, которое на пластинке засыхает
    - пластинку погружают в очищенную воду- PW на время продолжительности процесса очистки, после чего проводят анализ пробы
    - recovery (открываемость, извлечение) **R** = обнаруженное количество /нанесенное количество

- анализ повторяют не меньше 6 раз
- окончательное значение извлечения  $R = 0,5$  рассчитывают как нижний контрольный предел (LCL)
- СМЫВЫ
  - проводится визуальный контроль внутренней поверхности “бина” и определяются точки отбора смывов
  - отбор смывов проводится с площади  $25 \text{ см}^2$  (т.е., квадрата со сторонами  $5 \times 5 \text{ см}$ ) с помощью тампонов из полиуретана, которые смачивают в  $5 \text{ мл}$  подвижной фазы для HPLC
  - отобранные пробы маркируют, помещают на хранение в холодильную камеру, а затем пробы одновременно поступают на анализ
  - перед валидацией процессов очистки проводится изучение открываемости (извлечения) метода
    - на пластинку из такого же материала, как оборудование, наносят известное количество API, которое на пластинке засыхает
    - с пластинки берут пробу методом смыва так же, как с оборудования, и проводят анализ пробы
    - recovery (открываемость, извлечение)  $R = \text{обнаруженное количество} / \text{нанесенное количество}$
    - анализ повторяют 10 раз
    - окончательное значение извлечения  $R = 0,8$  рассчитывают как нижний контрольный предел (LCL)

Смыв Но.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
API	92,3	89,4	87,9	85,2	92,5	89,5	89,0	85,8	86,0	87,4



### Критерии приемлемости

Критерии приемлемости для максимально допустимой концентрации API в ополаскивающих жидкостях и в смывах имеют следующие значения:

- ополаскивающие жидкости
  - логарифм концентрации API должен уменьшаться с увеличением объема ополаскивающих жидкостей
  - макс. концентрация API в пробе, взятой из жидкости последнего ополаскивания (при объеме моющих жидкостей 100 литров):

$$C_{API} = MAC_{API} * R * A_{Sample} / A_{Total} * F_{Conc} / V_{Sample}$$

$$= 28 * 0,5 * 7,2 / 7,2 * 10 / 100 = 1,4 \text{ [PPM]}$$

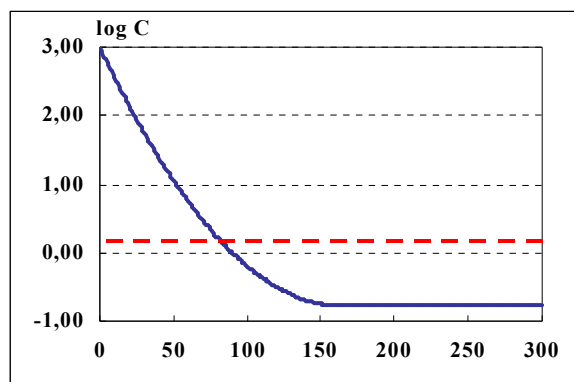
- визуальная чистота внутренних поверхностей
- СМЫВЫ
  - макс. концентрация API в пробе, полученной методом смыва:
 
$$C_{API} = MAC_{API} * R * A_{Sample} / A_{Total} * F_{Conc} / V_{Sample}$$

$$= 28 * 0,8 * 0,0025 / 7,2 * 1 / 0,005 = 1,6 \text{ [PPM]}$$
  - все смывы должны выдерживать критерии приемлемости
  - если один смыв будет неудовлетворительным, однако, не больше, чем  $3 \times C_{API}$ , повторяют отбор пробы методом смыва с двух других подобных участков на оборудовании, а результаты должны соответствовать критериям приемлемости
  - в случае если неудовлетворительные результаты покажут больше, чем один смыв, процесс очистки повторяют и проводят новый отбор проб методом смыва

#### Подтверждение чистоты

Валидация процесса очистки “бинов” была проведена по трем циклам автоматического процесса очистки, который был проверен в рамках PQ. “Бины” были загрязнены во всех случаях после процесса производства выбранного продукта. Демонстрация эффективности процесса очистки и подтверждение чистоты “бинов” было выполнено следующим образом:

- в ходе процесса очистки
  - проводился отбор проб методом ополаскивания
  - в пробах определяли концентрацию API
  - были построены графики зависимости  $\log C \sim V$
  - все графики подтвердили эффективность процесса очистки



- после очистки
  - в пробе из жидкости последнего ополаскивания для каждого “бина” определялась концентрация АРІ, которая во всех случаях была ниже предела обнаружения аналитического метода ( $< 0,1$  РРМ), т.е., был выдержан критерий приемлемости  $C < 1,4$  РРМ
  - проводился визуальный контроль внутренних поверхностей “бинов” и определялись участки для прямого отбора пробы с поверхности (метод смыва)
  - из каждого “бина” было отобрано 5 проб смывов, в которых установленные значения концентрации АРІ
    - во всех случаях выдержали критерий приемлемости  $C < 1,6$  РРМ
    - показали приемлемое рассеяние

*Вспомогательные вещества* Вспомогательные вещества не представляют серьезную проблему для человека, исходя из их воздействия, но тем не менее их также следует удалить с поверхностей оборудования.

#### *Пределы по чистоте*

Для определения пределов по чистоте для вспомогательных веществ используется критерий макс. 10 РРМ в последующем продукте, т.е.,:  $MAC_{10\text{ РРМ}} = 10 \cdot BS_i$ , где  $BS_i$  – размер серии последующего продукта (i). Для выбранного примера в приведенной ниже таблице приведены примеры  $MAC_{10\text{ РРМ}}$ , рассчитанные для 7 продуктов:

Product/ Process	BS [kg]	$MAC_{10\text{ РРМ}}$ [mg]
1/A	690	6900
2/A	550	5500
3/B	720	7200
4/C	480	4800
5/A	500	5000
6/B	720	7200
7/C	360	<b>3600</b>

Для определения пределов по чистоте для вспомогательных веществ использовано наименьшее значение из всех рассчитанных, т.е.,  $MAC_{10\text{ РРМ}} = 3600$  мг, которое было также пересчитано по отдельным единицам оборудования в зависимости от их площадей:

Equipment	Area [m <sup>2</sup> ]	Rel. Area [%]	MAC <sub>10 PPM</sub> [mg]
Granulator	9,50	12,3	444
Fluid Bed	25,00	32,5	1169
Tablet Press	1,50	1,9	70
Blister Filler	1,50	1,9	70
Containers (5 bins)	36,00	46,8	1683
Piping	3,50	4,5	164
<b>Total</b>	<b>77,00</b>	<b>100,0</b>	<b>3600</b>

Расчет MAC<sub>10 PPM</sub> для отдельных единиц оборудования был опять выполнен на основании предпосылки равномерного распределения загрязнения по всей системе. Ниже по тексту будет рассмотрен только процесс очистки “бинов”, для которых рассчитано значение MAC<sub>10 PPM</sub> = 337 мг в одном “бине”.

#### Анализы

Для анализа контаминантов вспомогательных веществ обычно используются неспецифические методы (например, Общий органический углерод - ТОС). В данном примере анализы проводились с помощью валидированного метода определения ТОС при следующих условиях:

- приготовление пробы
  - проба растворялась в воде для проведения анализа на ТОС
  - в случае если концентрация ТОС выходила за рамки валидированного интервала, пробу разбавляли и повторяли анализ
- приготовление стандарта
  - растворы стандартов сахарозы и 1,4-бензохинона с концентрацией 0,5 PPM были приготовлены в ТОС воде
- аналитический метод
  - перед каждым анализом группы проб проводится тест возможностей системы - SST
  - собственно анализ проводится в соответствии с документацией (СОП)
- валидация метода
  - зависимость концентрации:  $C_{\text{ТОС}} = 1,5 * C_{\text{Плацибо}}$
  - правильность: <90 %; 100 %>
  - точность: < 10 %
  - предел количественной оценки: 0,2 PPM
  - линейность: коэффициент корреляции > 0,99
  - интервал: <0,2 PPM; 2 PPM>

### *Отбор проб*

Для подтверждения чистоты “бина” будет задействован следующий порядок отбора проб:

- ополаскивающие жидкости
  - проба (500 мл жидкости) берется из выпускного вентиля за моечным автоматом в ходе процесса очистки и в конце его
  - емкость для хранения проб (чистые бутылки с пробкой) маркируют, помещают на хранение в холодильную камеру, а затем пробы одновременно поступают на анализ
- СМЫВЫ
  - проводится визуальный контроль внутренней поверхности “бина” и определяются участки отбора смывов
  - отбор смывов проводится с площади 25 см<sup>2</sup> (т.е., квадрата со сторонами 5x5 см) с помощью тампонов “Техwipе”, которые смачивают в 10 мл ТОС воды
  - отобранные пробы маркируют, помещают на хранение в холодильную камеру, а затем пробы одновременно поступают на анализ
  - перед валидацией процессов очистки проводится изучение открываемости (извлечения) метода
    - на пластинку из такого же материала, как оборудование, наносят известное количество плацебо, которое на пластинке засыхает
    - с пластинки берут пробу методом смыва так же, как с оборудования, и проводят анализ пробы
    - recovery (открываемость, извлечение)  $R = \frac{\text{обнаруженное количество}}{\text{нанесенное количество}}$
    - анализ повторяют 6 раз
    - окончательное значение извлечения  $R = 0,6$  рассчитывают как нижний контрольный предел (LCL)

### *Критерии приемлемости*

Критерии приемлемости для максимально допустимой концентрации вспомогательных веществ в ополаскивающих жидкостях и в смывах имеют следующие значения:

- ополаскивающие жидкости
  - макс. концентрация вспомогательных веществ в пробе из жидкости последнего ополаскивания (при объеме моющих жидкостей 100 литров):



$$C_{\text{ТОС}} = 1,5 * \text{MAC}_{10 \text{ PPM}} * R * A_{\text{Sample}} / A_{\text{Total}} * F_{\text{Conc}} / V_{\text{Sample}}$$

$$= 1,5 * 337 * 0,6 * 7,2 / 7,2 * 1 / 100 = 3 \text{ [PPM]}$$

- так как заданная концентрация выходит за пределы по очищенной воде - PW, в качестве критерия приемлемости задействовано значение 0,5 [PPM]
- визуальная чистота внутренних поверхностей
- СМЫВЫ
  - макс. концентрация ТОС в пробе из смыва:
 
$$C_{\text{ТОС}} = 1,5 * \text{MAC}_{10 \text{ PPM}} * R * A_{\text{Sample}} / A_{\text{Total}} * F_{\text{Conc}} / V_{\text{Sample}}$$

$$= 1,5 * 337 * 0,6 * 0,0025 / 7,2 * 1 / 0,01 = 10 \text{ [PPM]}$$
  - все смывы должны выдерживать критерий приемлемости

### *Подтверждение чистоты*

Валидация процессов очистки проводилась одновременно с подтверждением чистоты по API после производства выбранного продукта. Демонстрация эффективности процесса очистки и подтверждение чистоты “бинов” было проведено следующим порядком:

- пробы жидкости последнего ополаскивания для каждого “бина” во всех случаях выдержали критерий приемлемости для PW, т.е.,  $\text{ТОС} < 0,5 \text{ PPM}$
- был проведен визуальный контроль внутренних поверхностей “бинов” и установлены участки для отбора пробы методом смыва
- из каждого “бина” было отобрано методом смыва по 5 проб, в которых во всех случаях была концентрация  $\text{ТОС} < 2 \text{ PPM}$ , что означает соблюдение критерия приемлемости

### *Детергенты*

Детергенты из-за токсичного действия могут представлять серьезную проблему, поэтому необходимо удалить их остатки с поверхности оборудования.

### *Пределы по чистоте*

Для определения пределов по чистоте для используемого детергента задействован критерий, исходящий из мин. токсичной дозы в последующем продукте:

$$\text{MAC}_{\text{De}} = \text{ADI}_{\text{Det}} * B/R = 0,014 * 360000 / 3,2 = 7875 \text{ мг}$$

$$= \text{NOEL}_{\text{Det}} * \text{AAW} * \text{SF} * B/R = \text{LD}_{50\text{Det}} * \text{EF} * \text{AAW} * \text{SF} * B/R$$

$\text{NOEL}_{\text{Det}}$  действующий уровень не обнаружен

$\text{LD}_{50\text{Det}}$  смертельная доза для 50% популяции животных (2000 мг/кг)

EF эмпирический фактор (0,0005)

ADI <sub>Det</sub>	приемлемая суточная доза (0,014 мг)
AAW	средняя масса взрослого индивида (70 кг)
SF	коэффициент безопасности (0,001)
B	наименьшая серия произвольного последующего продукта (360 кг)
R	максимальная суточная доза произвольного продукта (3,2 г)

Equipment	Area [m <sup>2</sup> ]	Rel. Area [%]	MAC <sub>Det</sub> [mg]
Granulator	9,50	12,3	972
Fluid Bed	25,00	32,5	2557
Tablet Press	1,50	1,9	153
Blister Filler	1,50	1,9	153
Containers (5 bins)	36,00	46,8	3682
Piping	3,50	4,5	358
<b>Total</b>	<b>77,00</b>	<b>100,0</b>	<b>7875</b>

Расчет MAC<sub>Det</sub> для отдельных единиц оборудования был опять выполнен на основании предпосылки равномерного распределения загрязнения по всей системе. Ниже по тексту будет рассмотрен только процесс очистки “бинов”, для которых рассчитано значение MAC<sub>10 PPM</sub> = 736 мг в одном “бине”.

#### Анализы

Для анализа контаминантов детергентов обычно используются неспецифические методы (например, ТОС, электропроводность). В нашем примере проводились анализы путем измерения электропроводности при следующих условиях:

- приготовление пробы
  - проба растворялась в WFI
- приготовление стандарта
  - использованы растворы стандартов USP (5 - 50 мкСм/см)
- аналитический метод
  - перед каждым анализом группы проб проводится калибровка
  - собственно анализ проводится в соответствии с документацией (СОП)
- валидация метода
  - отношение концентраций: Cond. = 0,5 \* C<sub>Det</sub>
  - правильность: <95 %; 105 %>
  - точность: < 5 %
  - предел количественной оценки: 1 мкСм/см

- линейность: коэффициент корреляции > 0,995
- интервал: <5 мкСм/см; 50 мкСм/см>

### Отбор проб

Для подтверждения чистоты “бина” будет задействован следующий порядок отбора проб:

- ополаскивающие жидкости
  - проба (500 мл жидкости) берется из выпускного вентиля за моечным автоматом в ходе процесса очистки и в конце его
  - емкость для хранения проб (чистые бутылки с пробкой) маркируют, помещают на хранение в холодильную камеру, а затем пробы одновременно поступают на анализ
- СМЫВЫ
  - проводится визуальный контроль внутренней поверхности “бина” и определяются участки отбора смывов
  - отбор смывов проводится с площади 25 см<sup>2</sup> (т.е., квадрата со сторонами 5x5 см) с помощью тампонов “Техwipe”, которые смачивают в 10 мл WFI
  - отобранные пробы маркируют, помещают на хранение в холодильную камеру, а затем пробы одновременно поступают на анализ

### Критерии приемлемости

Критерии приемлемости для максимально допустимой концентрации детергентов в ополаскивающих жидкостях и в смывах имеют следующие значения:

- ополаскивающие жидкости
  - макс. концентрация детергента в пробе из жидкости последнего ополаскивания (при объеме моющих жидкостей 100 литров):
 
$$\text{Cond.} = 0,5 * \text{MAC}_{\text{Det}} * R * A_{\text{Sample}} / A_{\text{Total}} * F_{\text{Conc}} / V_{\text{Sample}}$$

$$= 0,5 * 736 * 1 * 7,2 / 7,2 * 1 / 100 = 3,7 \text{ [мкСм/см]}$$
  - так как заданная концентрация выходит за пределы по очищенной воде - PW, в качестве критерия приемлемости задействовано значение 4,3 [мкСм/см]
- визуальная чистота внутренних поверхностей
- СМЫВЫ
  - макс. концентрация детергента в пробе, полученной методом смыва:
 
$$\text{Cond.} = 0,5 * \text{MAC}_{\text{Det}} * R * A_{\text{Sample}} / A_{\text{Total}} * F_{\text{Conc}} / V_{\text{Sample}}$$

$$= 0,5 * 736 * 1 * 0,0025 / 7,2 * 1 / 0,01 = 12 \text{ [мкСм/см]}$$

- все смывы должны выдерживать критерий приемлемости

#### *Подтверждение чистоты*

Валидация процессов очистки проводилась одновременно с подтверждением чистоты по вспомогательным веществам после производства выбранного продукта. Демонстрация эффективности процесса очистки и подтверждение чистоты “бинов” было проведено следующим порядком:

- пробы жидкости последнего ополаскивания для каждого “бина” во всех случаях выдержали критерий приемлемости для PW, т.е., Cond. < 4,3 мкСм/см
- был проведен визуальный контроль внутренних поверхностей “бинов” и установлены участки для отбора пробы методом смыва
- из каждого “бина” было отобрано методом смыва по 5 проб, в которых во всех случаях были Cond. < 4,3 мкСм/см и выдержали критерий приемлемости

#### **Заключение**

Целью настоящей лекции был о приведение практического примера для проведения OQ и PQ системы очистки контейнеров и валидации процесса очистки. Примеры не были описаны как исчерпывающее перечисление всех деталей, но скорее представили концептуальный подход к проведению работ по валидации, а слушатели могут, исходя из собственных потребностей, изменить приведенные методы либо поступать совершенно иначе.

## XI. Ретроспективная валидация производства ТЛФ

---

### Введение

FDA опубликовала в 1987 году „*Guideline on General Principles of Process Validation*“ (Руководство по общим принципам валидации процесса), которое в течение многих лет было основной инструкцией по проведению валидации.

**Ретроспективная валидация** определена в данной публикации как валидация процесса производства продукта, который был отправлен в реализацию, основанная на собранных данных о производстве и контроле серий.

Речь идет об общем методе для процессов, которые уже используются на производстве, но в начале не были валидированы. Ретроспективную валидацию можно проводить при соблюдении следующих требований:

- производственный процесс работает, а история производства и контроля каждой серии последовательно отражается в документах (лабораторные отчеты, протоколы производства серии, информация от измерительных приборов, как, например, графики температуры)
- параметры процесса, а также результаты тестов и контроля были получены не меньше, чем для двадцати идущих подряд серий (не допускается проводить специальную подборку серий или информации по ним),
- процесс контролировался, т.е., были выполнены все необходимые контрольные операции адекватной эффективности, а тестирование готовой продукции показало удовлетворительные результаты,
- процесс неизменно проводился в том же цехе (оборудование, оснастка и вспомогательные системы не менялись) при неизменных контрольных операциях,
- измерительные приборы и приспособления для тестирования были калиброваны и привязаны к официальным эталонам и стандартам,
- аналитические методы были валидированы.

Обзор результатов физических, химических и микробиологических анализов можно без проблем представить как схему мониторинга. Графическое изображение этих результатов дает возможность легко представить стандартность процесса или идентификацию тенденций, которые проявляются в подконтрольном процессе. Для ретроспективной валидации выгодно использовать методы „statistical process control – статистического контроля процессов“ (SPC), которые служат для обнаружения проблем в процессе и экономии времени при установлении причин последних. К главным

инструментам, которые используются при решении проблематики стандартности процесса, относятся:

- математическая статистика
- однородные (регулярные) графы
- индексы возможностей процесса
- анализ рассеяний
- многофакторный анализ

Необходимо, однако, осознавать, что главным условием для проведения ретроспективной валидации является в первую очередь четкое ведение документации (протоколов) о завершенных процессах. ***Ретроспективная валидация – мощный инструмент для доказательства факта, что процесс находится под контролем, но при этом она непосредственно зависит от соблюдения рабочих процедур и внутренней культуры фирмы.***

### Пример из практики

На фирме “G.M.Pharma” в течение ряда лет выпускают твердые лекарственные формы (40 наименований таблеток, 15 наименований капсул) в одной многонаправленной производственной единице. Руководство фирмы приняло решение реконструировать производственную единицу, и в этой связи все новые единицы оборудования пройдут аттестацию, а процессы - валидацию.

В связи с тем, что новая производственная единица будет практически предназначена для проведения неизменных процессов производства, начальник данного цеха предложил оригинальный метод проведения валидации:

- провести ретроспективную валидацию действующего производства
- после реконструкции выполнить IQ и OQ по всем единицам оборудования и системам
- провести ретроспективную PQ только для тех процессов, которые изменились по сравнению с первоначальной технологией либо для совершенно новых процессов

Руководство фирмы утвердило такой порядок проведения валидации, поскольку он экономит время и средства и, кроме прочего, предоставляет возможность достаточно подготовить персонал.

Для проведения ретроспективной валидации было принято решение валидировать все наименования продукции. Для валидации будут взяты результаты по сериям, выпущенным в течение последнего года. Если же число серий не будет больше 20 для отдельного наименования продукции, то будут использованы и более старые серии таким образом, чтобы число серий, проходящих валидацию, во всех случаях было не меньше 20. Будут рассмотрены все серии в той очередности, в

которой они были изготовлены. От принятого метода пришлось отказаться только по 8 наименованиям, так как общее число изготовленных серий за 5 лет не было выше 20, а более старая документация не могла быть принята как достаточная для проведения ретроспективной валидации.

Ниже по тексту будет рассмотрен один из возможных методов проведения ретроспективной валидации для одного наименования продукции. Поскольку описание всех работ по валидации и полученных результатов выходит за рамки настоящей лекции, в тексте будут приведены только такие примеры, которые дают возможность получить достаточное представление об использованных методах.

**А. Валидационный протокол** Этот документ был подготовлен в качестве плана работ, которые будут выполнены в рамках ретроспективной валидации.

*Содержание валидационного протокола*

- I. Цель и объем валидации
- II. Валидационная группа
- III. Описание процесса
  - среда и оборудование
  - технологические операции
  - контрольные операции (IPC, QC)
- IV. Критические шаги и параметры
  - оборудование
  - технологические операции
  - контрольные операции (IPC, QC)
- V. Статистические методы обработки результатов
- VI. Критерии приемлемости
  - оборудование
  - технологические операции
  - контрольные операции (IPC, QC)
- VII. График работ по валидации
- VIII. Форма ведения документации

Настоящий валидационный протокол не включает процессы очистки отдельных единиц оборудования. Несмотря на то, что очистка оборудования проводилась, контроль результатов процедуры проводился только визуально.

Ниже по тексту рассматриваются отдельные разделы валидационного протокола в таком объеме, который дает возможность понять их значение и масштаб для данного примера производства одного наименования таблеток на фирме “G.M.Pharma”.

**I. Цель и объем валидации** Ретроспективная валидация будет проводиться по производству таблеток, которое проходит на многоцелевом оборудовании.

*Цель ретроспективной валидации таблеток – демонстрация того, что:*

- производство в данном цехе проходит в соответствии с действующей документацией
- в ходе процесса производства последовательно достигаются параметры по спецификации:
  - на оборудование
  - на технологические операции
  - на исходные материалы и готовую продукцию
- регистрационная документация по производству серии комплектная и правильная
- все отклонения были расследованы и обоснованы

*Объем ретроспективной валидации обусловлен оценкой:*

- протоколов производства серии для годового объема продукции (т.е., 30 серий)
- надежности технологического оборудования
- критических параметров процесса и выхода готовой продукции на каждой ступени технологического процесса
- результатов контроля (IPC, QC)
- всех изменений и отклонений

**II. Валидационная группа** Для проведения ретроспективной валидации была создана валидационная группа в составе:

- технолог производства (VT)
- технолог, выполняющий межоперационный контроль IPC (СТ)
- аналитик отдела QC (S, статистик)

### III. Описание процесса

**а) Среда и оборудование** Технологический процесс проходил только в неклассифицированной среде (т.е., без фильтрации и специальной подготовки воздуха). Для операций с сыпучим материалом специальные пылесосы не использовались.

В приложении представлена простая технологическая схема отдельных единиц оборудования.

Кроме технологического оборудования была задействована система подготовки так называемой очищенной воды (ниже по тексту - PW) и энергоносители для производства. В ходе процесса производства проводились регулярные проверки только по качеству PW.



## в) Производственные операции

Технологический процесс представлен на схеме (см. приложение). Описание отдельных операций приводится ниже по тексту (подробное описание приведено в технологическом регламенте). Если по отдельным параметрам, отсутствуют допустимые пределы, то предполагается, что их значения не отклоняются от значения по спецификации больше, чем на  $\pm 10\%$ .

### *Влажная грануляция*

На этом шаге к смеси исходных материалов (действующего вещества-АРІ и вспомогательных веществ) добавляется раствор увлажнителя или вода. Окончание процесса грануляции определяет оператор визуально. Скорость вращения смесителя и дробилки задается как фиксированное значение, которое в ходе процесса не меняется. Время грануляции записывается в протокол производства серии. По окончании процесса грануляции смесь просеивается через сито, которое остается неизменным для всех операций.

### *Сушка*

Сушка гранулята проходит в сушилке с псевдоожиженным слоем в течение 4-5 часов. Температура сушки регулируется в диапазоне 40-50°C. Поток воздуха не регулируется, но устанавливается на необходимое значение. Окончательное содержание влаги (потеря от сушки) должно находиться в интервале 1,5 - 2,5 %.

### *Сухое просеивание*

Просеивание проводится через одни и те же сита с заданной фиксированной скоростью.

### *Смешивание (гомогенизация)*

Опудриватели смешиваются с гранулятом при фиксированной скорости вращения гомогенизатора. Время смешивания должно составлять 30 - 40 минут. По окончании процесса гомогенизации определяется однородность состава и потеря от сушки.

### *Таблетирование*

После гомогенизации следует процесс таблетирования. Параметры скорости таблетирования и давление (предварительное усилие прессования, усилие прессования) задаются в соответствии с рабочими инструкциями как фиксированные значения, которые в ходе процесса не меняются.

Для оценки качества таблеток в ходе прессования проводится текущий контроль на отдельных образцах таблеток (один раз в ходе таблетирования на однородность

содержания, истираемость и распадаемость, не меньше, чем три раза вес, размеры и прочность).

#### *Упаковка в блистеры*

После проведения межоперационного контроля следует операция упаковки таблеток в блистеры (в рабочих инструкциях приводится предел макс. в течение 2 дней). Для упаковки в блистеры параметры температуры и скорости задаются как фиксированные. В ходе процесса упаковки в блистеры проводится 100% контроль по весу, визуальный контроль (форма, нанесение печати) и контроль герметичности.

#### *Упаковка в пачки*

Операция упаковки в пачки следует непосредственно после упаковки в блистеры. Контроль упаковки выполняется только визуально за исключением веса, который контролируется опять 100%. По окончании процесса упаковки проводится отбор пробы готовой продукции на выходной контроль.

### **с) Операции контроля (IPC, QC)**

Проводится контроль всех исходных материалов, качество которых сравнивается с соответствующими спецификациями.

В ходе отдельных технологических операций проводится текущий межоперационный контроль (IPC) выпускаемой продукции. Масштаб такого контроля всегда приводится в соответствующей рабочей инструкции либо в спецификации на полупродукт, которые утверждает отдел QC. Межоперационный контроль проводят на месте сотрудники производственного участка. В ходе процесса производства таблеток проводится межоперационный контроль-IPC по шагам, которые приведены в схеме технологического процесса (см. приложение).

IPC:	1	потеря от сушки
	2	однородность содержания
	3	вес
	4	размер
	5	прочность
	6	истираемость
	7	распадаемость
	8	герметичность
	9	упаковка
	10	визуальный контроль

Выходной контроль проводится в лабораториях отдела QC сотрудниками отдела QC на отобранных образцах из окончательной упаковки. Масштаб такого контроля обусловлен спецификацией. К нему относятся:

QC:	1	физико-химические параметры
	2	упаковка
	3	микробиологические параметры

#### IV. Критические шаги и параметры

- ❑ **Критические единицы оборудования** – это установки, которые задействованы в критическом шаге процесса, или же регулируют либо измеряют критические параметры процесса или продукта.
- ❑ **Критический шаг процесса** – это такой шаг в процессе, сбой в ходе которого приводит к необратимым последствиям, а производимая продукция вероятно не будет соответствовать спецификации. Шаг может быть критическим с точки зрения физических, химических или биологических продукта, либо с позиции физической или биологической контаминации.
- ❑ **Критический параметр процесса** – это такой параметр процесса, который непосредственно влияет на характеристики продукции в ходе критического шага или после него и подлежит идентификации и регулированию.
- ❑ **Критический параметр продукта** – это такой параметр, несоблюдение которого может привести к отбраковке готовой продукции.

##### а) Оборудование

Так как речь идет о производстве нестерильного препарата (таблеток), качество среды не считалось критическим.

Для оборудования было в первую очередь критическим правильное задание измеряемых параметров процесса (Т, Р, и т.п.), которые затем будут отнесены к критическим. Поэтому все измерительные приборы, которые служат для регулирования или контроля критических параметров, также считаются критическими.

##### б) Производственные операции

К критическим шагам и параметрам были отнесены следующие шаги и параметры процесса производства таблеток:

влажная грануляция

- время
- скорость

сушка

- время
- температура

сухое просеивание

- скорость

смешивание

- время
- скорость смешивания

## таблетирование

- давление прессования
- скорость таблетирования

## упаковка в блистеры

- температура формования
- температура термосклеивания
- скорость упаковки в блистеры
- контроль веса

## упаковка

- контроль веса

Параметры процесса, которые специфицированы в перечисленных критических шагах, были затем разделены с учетом их влияния на выполнение данной процедуры следующим образом:

Параметр	качественный	количественный
критический	Qlc	Qnc
некритический	Qln	Qnn

В рамках ретроспективной валидации рассматривались только критические параметры процесса. Примеры классификации параметров в критических шагах процесса производства приведены в приложении.

### с) Процедуры контроля (IPC, QC)

К критическим параметрам для контроля исходных сырьевых материалов относятся все параметры по спецификации.

Критические параметры для межоперационного контроля - IPC приведены также в соответствующих рабочих инструкциях и в спецификациях на полупродукт. Их обзор приведен в приложении. Кроме того, к критическим параметрам относятся и выходы готовой продукции по каждому шагу производственного процесса.

Критические параметры готовой продукции приведены в спецификации на нее.

## V. Статистические методы обработки и оценки результатов

В настоящем разделе приведены методы, которые будут использованы в рамках ретроспективной валидации.

### *Сравнение со спецификацией (S)*

Метод используется для качественных параметров. Он исходит из простого сравнения фактических (записанных) значений со значениями по спецификации, которое приведено в инструкции по определенному шагу процесса производства. Для подконтрольного параметра наконец рассчитывается соотношение числа удовлетворительных значений и общего числа значений (в %) следующим образом:

$$P = \frac{\text{Число удовлетворительных значений}}{\text{Общее число значений}} * 100 \quad [\%]$$

### Однородный (регулярный) граф (RG)

Однородный (регулярный) граф строится для количественных параметров. Подконтрольные параметры можно записывать как индивидуальные значения ( $X_i$ ) либо как многократные значения  $\langle X_{im}, X_{im} \rangle$ .

#### a) Индивидуальные значения

общее среднее значение подконтрольного параметра (Centerline – средняя линия)

$$\text{Centerline} = \sum_i X_i / n$$

среднее арифметическое абсолютных индивидуальных размахов двух идущих подряд значений

$$\text{MR}(2) = \sum_i |X_i - X_{i-1}| / (n-1)$$

оценка стандартного отклонения процесса

$$\sigma = \text{MR}(2) / d_2$$

где:  $X_i$  i-тое значение параметра X  
 $n$  количество значений параметра X  
 $d_2$  табличное значение (1,13)

#### Контрольные пределы

Верхний контрольный предел подконтрольного параметра (UCL, Upper Control Limit)

$$\text{UCL} = \text{Centerline} + 3 \cdot \sigma$$

Нижний контрольный предел подконтрольного параметра (LCL, Lower Control Limit)

$$\text{LCL} = \text{Centerline} - 3 \cdot \sigma$$

#### Уровень действия

Верхний и нижний уровни действия для подконтрольного параметра

$$\text{уровни действия} = \text{Centerline} \pm 2 \cdot \sigma$$

#### Уровни тревоги

Верхний и нижний уровни тревоги для подконтрольного параметра

$$\text{уровни тревоги} = \text{Centerline} \pm 1 \cdot \sigma$$

#### b) Многократные значения

индивидуальное среднее значение подконтрольного параметра  $\phi_i$

$$\phi_i = \sum_j X_{ij} / m$$

общее среднее значение подконтрольного параметра (Centerline)

$$\text{Centerline} = \sum_i \phi_i / n$$

размах многократных значений

$$R_i = X_{i,\max} - X_{i,\min}$$

общий средний размах

$$R = \sum_i R_i / n$$

оценка стандартного отклонения процесса

$$\sigma = R / d_2$$

где: n количество многократных значений

$d_2$  табличное значение

#### *Контрольные пределы*

верхний контрольный предел подконтрольного параметра (UCL, Upper Control Limit)

$$\text{UCL} = \text{Centerline} + 3 \cdot \sigma / \sqrt{m}$$

нижний контрольный предел подконтрольного параметра (LCL, Lower Control Limit)

$$\text{LCL} = \text{Centerline} - 3 \cdot \sigma / \sqrt{m}$$

#### *Уровни действия*

верхний и нижний уровни действия подконтрольного параметра

$$\text{уровни действия} = \text{Centerline} \pm 2 \cdot \sigma / \sqrt{m}$$

#### *Уровни тревоги*

верхний и нижний уровни тревоги подконтрольного параметра

$$\text{уровни тревоги} = \text{Centerline} \pm 1 \cdot \sigma / \sqrt{m}$$

Однородный (регулярный) граф строится путем нанесения индивидуальных или средних значений подконтрольного параметра в зависимости от серии (или числа повторений). На граф затем наносятся прямые по средним значениям - Centerline, UCL и LCL (представляют доверительную вероятность для > 99,7 % всех значений), уровни действия (представляют доверительную вероятность для > 95,7 % всех значений) или также и уровни тревоги.

#### *95 % доверительный интервал (CI)*

Такой интервал рассчитывается для количественных параметров. Для расчета используются во всех случаях среднее значение ( $\phi$ ), рассчитанное для подконтрольного параметра ( $X$ )

и стандартное отклонение среднего значения. Доверительный интервал CI индивидуальных значений этого параметра рассчитывают затем по зависимостям:

среднее значение подконтрольного параметра ( $\phi$ )

$$\phi = \sum_i X_i / n$$

95 % доверительный интервал индивидуальных значений

$$CI = \phi \pm t_{n-1, \alpha/2} [ \sum_i (X_i - \phi)^2 / n(n-1) ]^{1/2}$$

где:

$X_i$  i-тое значение параметра X

n количество значений параметра X

$t_{n-1, \alpha/2}$  табличное значение распределения Стьюдента

### Индекс возможностей процесса (CPK)

Индекс возможностей процесса рассчитывают для количественных параметров по спецификации с помощью следующего метода:

среднее значение подконтрольного параметра ( $\phi$ )

$$\phi = \sum_i X_i / n$$

стандартное отклонение значений подконтрольного параметра (S)

$$SD = [ \sum_i (X_i - \phi)^2 / (n-1) ]^{1/2}$$

верхний индекс возможностей

$$CPK_{(upper)} = (USL - \phi) / 3 \cdot SD$$

нижний индекс возможностей

$$CPK_{(lower)} = (\phi - LSL) / 3 \cdot SD$$

где:

USL верхний допустимый предел подконтрольного параметра по спецификации (Upper Specification Limit)

LSL нижний допустимый предел подконтрольного параметра по спецификации (Lower Specification Limit)

Индекс возможностей процесса определяется как минимальное значение:

$$CPK = \min [ CPK_{(lower)}, CPK_{(upper)} ]$$

### Обработка результатов измерений

Все статистические расчеты будут выполняться с помощью программы Statgraphics Plus (for Windows, v. 3).

## VI. Критерии приемлемости

### а) Оборудование

- все измерительные приборы для измерения и регулирования критических параметров процесса должны быть калиброваны
- любые изменения по оборудованию подлежат утверждению, а отклонения – расследованию и утверждению

### б) Производственные операции

Для обработки результатов по критическим параметрам процесса были приняты следующие критерии приемлемости:

#### *качественные параметры процесса (QLc)*

- должны соответствовать спецификации не меньше, чем в 90 % случаев ( $P > 90 \%$ )
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

#### *количественные параметры процесса (QNC)*

- контрольные пределы однородного (регулярного) графа должны соответствовать спецификации
- однородные (регулярные) графы для индивидуальных значений без значимых тенденций
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

### с) Операции контроля (IPC, QC)

#### *Исходные материалы*

- все исходные материалы должны соответствовать спецификации
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

#### *Полупродукты*

- все качественные параметры должны соответствовать спецификации не меньше, чем в 90 % случаев ( $P > 90 \%$ )
- контрольные пределы однородного (регулярного) графа должны соответствовать спецификации
- однородные (регулярные) графы для индивидуальных значений без значимых тенденций
- CI (доверительные интервалы) должны соответствовать спецификации
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

#### *Готовая продукция*

- все качественные параметры должны соответствовать спецификации
- $CPK \geq 1,33$  для количественных параметров



- однородные (регулярные) графы для индивидуальных значений без значимых тенденций
- все отклонения должны быть надлежащим образом расследованы

*Процесс можно считать валидированным, если будут выдержаны все приведенные выше критерии приемлемости.*

## VII. График

По приведенному объему ретроспективной валидации был составлен следующий график, т.е., работа, количество дней и исполнители:

- сбор информации 5 дней (M)
  - инспекция протокольной документации, внесение значений параметров и результатов в подготовленные бланки
- оценка отклонений и изменений 2 дня (VT, CT)
- обработка качественных данных 3 дня (S)
- обработка количественных данных 15 дней (S)
  - статистическая обработка, построение таблиц и графиков
- составление отчета о валидации 10 дней (VT, CT, S)

## VIII. Форма ведения протоколов

Для сбора информации были разработаны следующие бланки протоколов:

### а) оборудование

A1 калибровка измерительных приборов

### б) производственные операции

V1 влажная грануляция  
 V2 сушка  
 V3 сухое просеивание  
 V4 смешивание (см. приложение)  
 V5 таблетирование  
 V6 упаковка в блистеры  
 V7 упаковка в пачки

### с) IPC, QC

C1 результаты QC по исходным материалам  
 C2 результаты IPC по полупродуктам и выходу продукции  
 C3 результаты QC по таблеткам

## В. Проведение валидации

Проведение ретроспективной валидации осуществлялось в духе принятых на фирме правил:

- сбор информации

- вся протокольная документация была в наличии, в том числе и протоколы контроля (межоперационного - ИРС и контроля качества – QC)
- примерно 7 % из общего объема данных отсутствовали либо были неправильно записаны (перечеркивания, исправления, подписи и т.п.)
- в конечном итоге, после определенных доработок и нахождения компромиссных решений бланки протоколов удалось заполнить
- оценка отклонений и изменений
  - оценка отклонений оказалась более проблематичной, поскольку большинство из них либо вообще не расследовались, либо расследование носило чисто формальный характер (обесточивание, забыли следующие факты... и т.п.)
  - информация по отдельным отклонениям находилась только в „мозгах“ соответствующих сотрудников, поэтому было необходимо хотя бы формально отразить ее в документах
- обработка количественных данных
  - собственно обработка количественных параметров не составляла трудностей, однако при оценке полученных результатов появились проблемы ряд количественных параметров не соответствовал требованиям по спецификации
- обработка качественных данных
  - эта работа проходила практически также, как с количественными параметрами, т.е., трудоемкая, но простая обработка и сложности с оценкой
  - ряд качественных параметров также не соответствовал требованиям критериев приемлемости
  - была открыта масштабная дискуссия о целесообразности валидации и определении критериев приемлемости
- составление отчета о валидации
  - составление отчета о валидации отличалось особым своеобразием
  - начальник цеха долго дискутировал с валидационной группой на тему приоритетов фирмы и ее экономического процветания, стабилизированных и длительно работающих технологических процессах, а также о „необходимости“ GMP
  - после достижения всеобщего консенсуса в конечном итоге был составлен отчет о валидации

## **С. Отчет о валидации**

Цель отчета о валидации – документальное отражение действий по ретроспективной валидации, данных по валидации и четких заключений по соблюдению критериев приемлемости. В случае необходимости желательно, чтобы отчет о валидации содержал и рекомендации по дальнейшей работе.

Ниже по тексту приводятся отдельные части отчета о валидации и результаты, которые были получены в ходе ретроспективной валидации процесса производства таблеток на фирме “G.M.Pharma”.

### *Содержание отчета о валидации*

- I. Описание валидации
- II. Результаты и дискуссия
  - оборудование
  - производственные операции
  - контроль (IPC, QC)
- III. Заключение
  - оборудование
  - производственные операции
  - контроль (IPC, QC)
- IV. Рекомендации

## **I. Описание валидации**

В данном разделе следует привести ход всех работ по валидации (см. „В. Проведение валидации“) в форме, которая будет приемлемой для инспекторов государственных надзорных органов.

В первую очередь необходимо привести следующую информацию:

- план-график во времени
- описание отдельных работ по валидации
- отклонение от валидационного протокола

## **II. Результаты и дискуссия**

Представляется весьма полезным привести все результаты валидационных замеров (заполненные вручную бланки протоколов) в приложении к отчету о валидации.

Все результаты измерений, полученные в ходе ретроспективной валидации, (т.е., статистические расчеты или графы) также рекомендуется приводить в приложении к отчету о валидации.

В текстовой части описываются полученные результаты, включая подробный анализ и отклонения. Если расчеты или другая обработка полученных значений отличаются от приведенных в валидационном протоколе, следует в отчете описать точный метод обработки результатов.

В текстовой части следует привести четкий вывод по факту удовлетворяет ли параметр принятому критерию приемлемости, или нет.

Ниже по тексту будут рассмотрены результаты только по отдельным критическим параметрам (соответствующие статистические расчеты всегда приводятся в приложении).

### а) Оборудование

#### *Изменения по оборудованию*

Все единицы оборудования, в том числе и их взаимное соединение, измерительные приборы и все системы поддержки в течение года эксплуатации не менялись.

В течение годичной эксплуатации проводились только текущие исправления, однако, упаковочная машина требовала особого внимания в связи с необходимостью частых исправлений и наладки.

*В течение всей кампании оборудование было достаточно надежным за исключением упаковочной машины.*

#### *Калибровка измерительных приборов*

Проконтролировано всего 15 критических измерительных приборов, которые использовались в течение года на производстве. Контроль дал следующие результаты:

- по 12 измерительным приборам имелся в наличии действующий калибровочный сертификат
- по 2 измерительным приборам – просроченные калибровочные сертификаты
- 1 измерительный прибор вообще не был калиброван

*По 20 % критических измерительных приборов в ходе кампании нельзя было доказать их калибровку.*

### б) Производственные операции

Процесс производства таблеток проходил в течение подконтрольного года без изменений, производственные отклонения решались с помощью обычных средств. Ни одна из серий не перерабатывалась по специальному методу.

Влажная грануляция:  $v$  (скорость) метод S

- все значения скорости грануляции находились в заданных допустимых пределах, т.е.,  $P > 90 \%$   
*Параметр удовлетворял критерию приемлемости.*

Влажная грануляция:  $t$  метод RG

- 6 значений вышло за пределы интервала 30 - 40 минут
- контрольные пределы вышли за пределы интервала 30 - 40 минут
- существует только визуальный способ определения окончания процесса грануляции

*Параметр не удовлетворяет критерию приемлемости.*

Смешивание: v метод S

- все значения скорости смешивания находились в заданных пределах, т.е.,  $P > 90\%$

*Параметр удовлетворял критерию приемлемости.*

Смешивание: t метод RG

- 3 значения вышли за пределы интервала 30 - 40 минут
- контрольные пределы вышли за пределы интервала 30 - 40 минут
- отсутствует способ определения окончания процесса смешивания

*Параметр не удовлетворяет критерию приемлемости.*

Упаковка: v метод S

- все значения скорости упаковки находились в заданных пределах, т.е.,  $P > 90\%$

*Параметр удовлетворял критерию приемлемости.*

Упаковка: M метод RG

- в 8 сериях количество отбракованных упаковок составило больше, чем 0,5 %
- упаковочная машина часто выходила из строя; машину приходилось исправлять чаще, чем остальное оборудование

*Параметр не удовлетворяет критерию приемлемости.*

### с) Контроль (IPС, QC)

Контроль исходных материалов метод S

- все использованные исходные материалы проходили контроль, а их качество во всех случаях соответствовало спецификации

*Параметр удовлетворял критерию приемлемости.*

IPС: *Все подконтрольные параметры удовлетворяли принятым критериям приемлемости.*

QC: содержание действующего вещества метод СРК

- все полученные значения по содержанию действующего вещества соответствовали спецификации на готовую продукцию
- значение индекса возможностей процесса СРК = 0,67 было тем не менее ниже, чем принятый критерий 1,33

- оценка результатов, находящихся за рамками допустимыми пределами, составляет 2,58 %  
*Параметр не удовлетворяет критерию приемлемости.*

QC: *Все остальные подконтрольные параметры удовлетворяли принятым критериям приемлемости.*

### III. Заключение

#### а) Оборудование

Оборудование, задействованное на производстве таблеток, в ходе подконтрольной кампании не менялось. Была только необходимость в частых исправлениях упаковочной машины в ходе текущего производства, так что эта машина недостаточна надежна для данного типа производства.

Один критический измерительный прибор не был калиброван, а по 2 измерительным приборам был просрочен калибровочный сертификат.

#### б) Производственные операции

Операции влажной грануляции и смешивания не удовлетворяли заданным критериям приемлемости по времени смешивания. Данный эффект вызван в первую недостаточным контролем процесса, который состоит только в визуальном контроле перерабатываемых материалов. Другой способ контроля процесса потребовал бы, однако, технических изменений оборудования.

В ходе упаковки 8 серий был превышен максимально допустимый предел - 0,5 % отбракованных упаковок (контроль по весу), что было вызвано в первую очередь частыми сбоями и исправлениями упаковочной машины.

#### с) Контроль (IPС, QC)

QC – Исходные материалы

- все использованные исходные материалы соответствовали своим спецификациям

IPС - Полупродукты

- параметры по спецификации удовлетворяли принятым критериям приемлемости

QC – Готовая продукция

- содержание действующего вещества во всех случаях находилось в рамках допустимых пределов, но значение СРК = 0,67 не удовлетворяло критериям приемлемости
- остальные параметры удовлетворяли критериям приемлемости

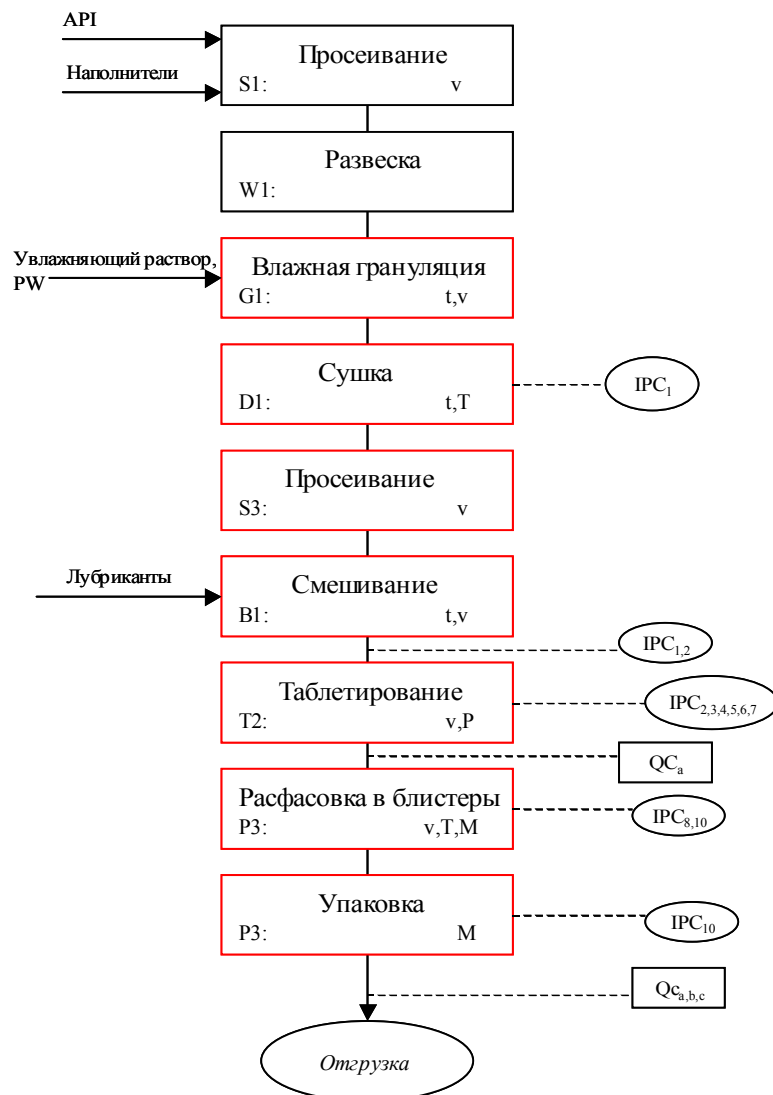
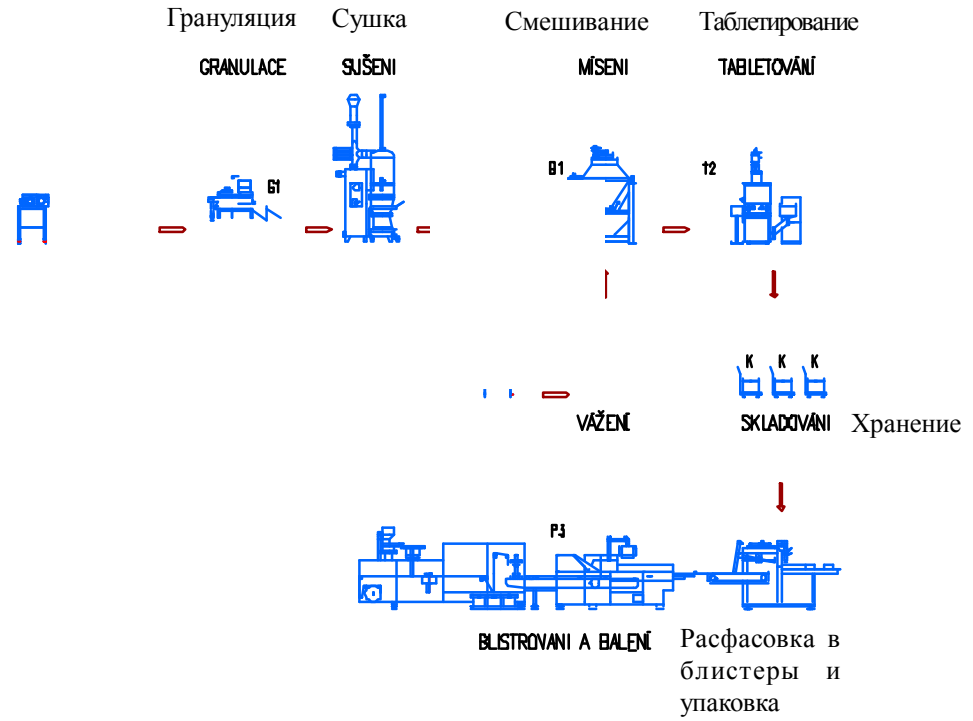
**IV. Рекомендации**

- Выполнить калибровку всех критических измерительных приборов.
- Провести IQ и OQ по всем новым и модернизированным единицам оборудования после реконструкции цеха.
- Провести перспективную ревалидацию (PQ) по меньшей мере для тех операций, которые будут выполняться на новых или модернизированных единицах оборудования.
- Провести перспективную ревалидацию (PQ) для процессов влажной грануляции, смешивания и упаковки.
- Провести перспективную валидацию процесса очистки новых единиц оборудования.
- Провести текущую валидацию всего производственного процесса для по меньшей мере первых 20 серий, выпущенных в реконструированном цехе.

**Заключение**

Приведенный пример демонстрирует только одну из возможностей проведения ретроспективной валидации процесса. Общий объем и точность собственно проведения зависит от тщательности составления протокольной документации и возможности обработки информации.

Если будет возможность дать оценку влияния на качество готовой продукции разных серий (производителей) исходных сырьевых материалов, то ретроспективная валидации будет значительно весомей. Для оценки влияния исходных материалов можно воспользоваться статистическими методами корреляции или анализа рассеяний. Данные методы в лекции подробно не рассматривались по причине ограниченных условий временно-пространственного характера.





Критические шаги и параметры процесса							
Шаг	Параметр	Обозначение	Категория	Метод контроля	Допустимые пределы	Метод	Критерий
Влажная грануляция	Скорость	v	QLc	задание параметра	спецификация	S	P > 90 %
	Время	t	QNc	измерение	30 - 40 мин	RG	30 < KL < 40
Сушка	Температура	T	QLc	измерение	спецификация	S	P > 90 %
	Время	t	QNc	измерение	4 - 5 час	RG	4 < KL < 5
Просеивание	Скорость	v	QLc	задание параметра	спецификация	S	P > 90 %
Смешивание	Скорость	v	QLc	задание параметра	спецификация	S	P > 90 %
	Время	t	QNc	измерение	30 - 40 мин	RG	30 < KL < 40
Таблетирование	Скорость	v	QLc	задание параметра	спецификация	S	P > 90 %
	Давление	P	QLc	задание параметра	спецификация	S	P > 90 %
Расфасовка в блистеры	Скорость	v	QLc	задание параметра	спецификация	S	P > 90 %
	Температура	T	QLc	задание параметра	спецификация	S	P > 90 %
	Вес	Mb	QNc	измерение	< 0,5 %	RG	KL < 0,5
Упаковка	Скорость	v	QLc	задание параметра	спецификация	S	P > 90 %
	Вес	M	QNc	измерение	< 0,5 %	RG	KL < 0,5

Шаги процесса и процедуры контроля (IPC)						
Шаг	Параметр	Обозначение	Категория	Допустимые пределы	Метод	Критерий
Сушка	Потеря от сушки	ZS	QNc	1,5 - 2,5 %	S, RG	1,5 < KL < 2,5
Смешивание	Потеря от сушки	ZS	QNc	1,5 - 2,5 %	S, RG	1,5 < KL < 2,5
	Однородность содержания	Uo	QNc	90 - 110 %	S, CI	90 < CI < 110
Таблетирование	Однородность содержания	Uo	QNc	90 - 110 %	S, CI	90 < CI < 110
	Вес	Mt	QNc	90 - 110 мг	S, CI	90 < CI < 110
	Диаметр	R	QNc	10 - 12 мм	S, CI	10 < CI < 12
	Высота	V	QNc	4,8 - 5,1 мм	S, CI	4,8 < CI < 5,1
	Прочность	Tv	QNc	70 - 120 N	S, CI	70 < CI < 120
	Истирание	O	QNc	< 1 %	S, CI	CI < 15
	Распадаемость	R	QNc	< 15 мин	S	P > 90
Расфасовка в блистеры	Герметичность	Te	QLc	спецификация	S	P > 90
	Визуальный контроль	-	QLc	спецификация	S	P > 90
Упаковка	Визуальный контроль	-	QLc	спецификация	S	P > 90

Контроль QC						
Контроль	Параметр	Обозначение	Категория	Допустимые пределы	Метод	Критерий
FCH	Потеря от сушки	ZS	QNc	1,5 - 2,5 %	CPK	CPK > 1,33
	Однородность содержания	Uo	QNc	90 - 110 % (USP)	S, RG	90 < KL < 110
	Весовая переменная	Mt	QNc	90 - 110 мг	S, RG	90 < KL < 110
	Диаметр	R	QNc	10 - 12 мм	S, RG	10 < KL < 12
	Высота	V	QNc	4,8 - 5,1 мм	S, RG	4,8 < KL < 5,1
	Прочность	Tv	QNc	70 - 120 N	S, RG	70 < KL < 120
	Истирание	O	QNc	< 1 %	CPK	CPK > 1,33
	Распадаемость	R	QLc	< 15 мин	S	< 15 мин
	Герметичность	Te	QLc	спецификация	S	спецификация
	Внешний вид	-	QLc	спецификация	S	спецификация
	Растворение	D	QLc	спецификация	S	спецификация
	Содержание	A	QNc	95 - 105 %	CPK	CPK > 1,33
Упаковка	Комплектность упаковки	UB	QLc	спецификация	S	S
MB	Общее число микроорганизмов	CFU	QNc	< 500 CFU/г	S	< 500 CFU/г
	Отдельные микроорганизмы	MO	QLc	отсутствие	S	отсутствие

Протокол В4: Смешивание								
Серия	v [ грм ]	t [ мин ]	Потеря от сушки [ % ]	Однородность содержания				Отклонение
				90-110%	за пределами	f	RSD	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								

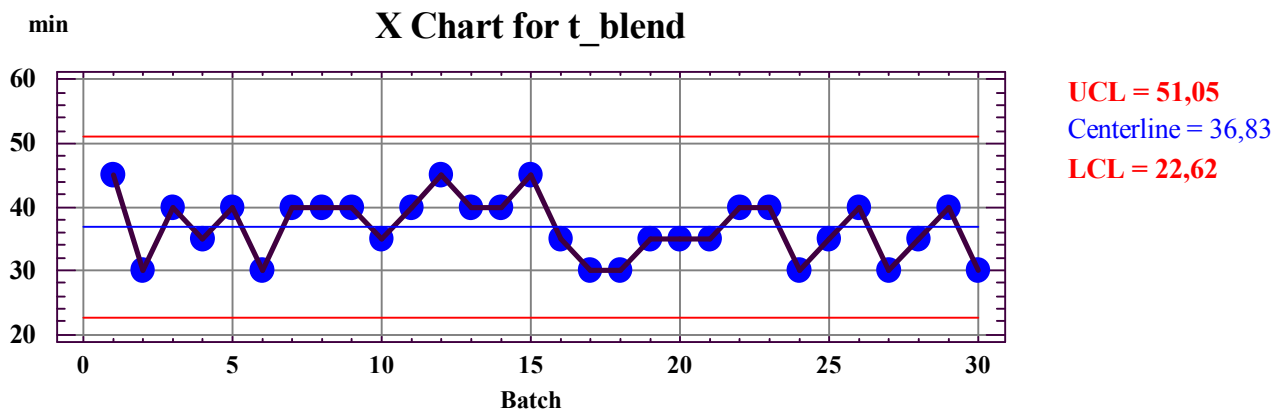
Дата:

Составил:

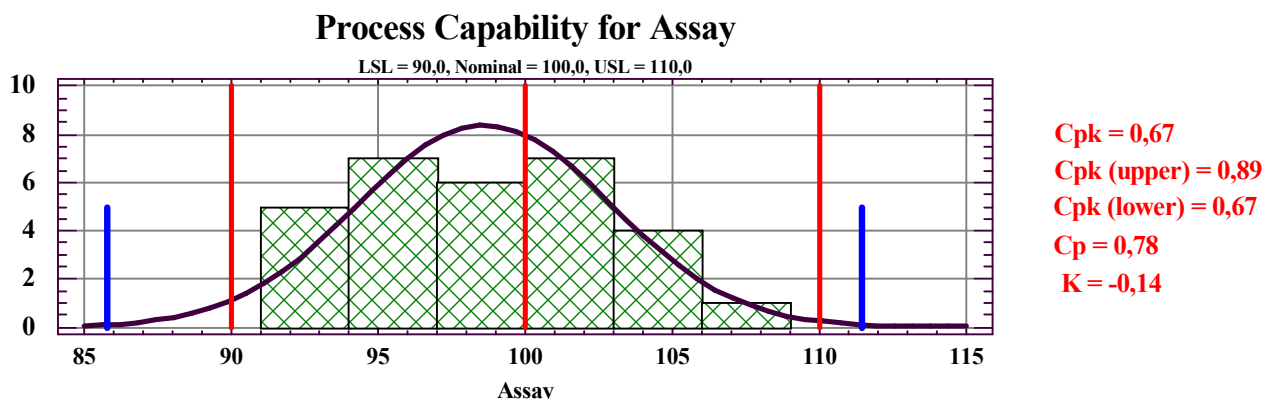
Дата:

Проверил:

## Результаты по времени смешивания



## Результаты по содержанию действующего вещества в таблетках



### Analysis Summary

Distribution: Normal  
sample size = 30  
mean = 98,608  
standard deviation = 4,27369

Data variable: Assay

6,0 Sigma Limits  
+3,0 sigma = 111,429  
mean = 98,608  
-3,0 sigma = 85,7869

Specifications	Observed Beyond Spec.	Z-Score	Estimated Beyond Spec.
USL = 110,0	0,0000%	2,67	0,3842%
Nominal = 100,0			
LSL = 90,0	0,0000%	-2,01	2,1995%
Total	0,0000%		2,5837%