

КОНЦЕПЦИЯ ПРОЦЕССА ВАЛИДАЦИИ ОЧИСТКИ ОБОРУДОВАНИЯ

■ А.О. Касимова, А.А. Егоров
АНО «АВТех»

В настоящее время большое внимание в фармацевтической и биофармацевтической промышленности уделяют процессам очистки оборудования с использованием утвержденных процедур для предотвращения перекрестного загрязнения веществами, оставшимися от предыдущих серий продукта. Потенциальные загрязнения, оставшиеся на поверхности оборудования, это не только активные фармацевтические субстанции и вспомогательные компоненты, но также моющие вещества и растворители, используемые для очистки оборудования.

Для проверки адекватности процедур очистки оборудования на предприятии должна быть организована валидация данного процесса. Для осуществления валидации необходимо использовать соответствующие процедуры отбора проб с поверхности совместно с аналитическими методами, которые могут определить количество загрязняющих веществ в пробе.

Одним из наиболее сложных моментов при валидации процесса очистки является начало данного процесса. Корректное планирование и координирование действий, связанных с валидацией, являются определяющими моментами при разработке плана процесса валидации очистки оборудования.

ПРОЦЕСС ВАЛИДАЦИИ

Процесс валидации очистки оборудования начинается после окончания разработки цикла очистки. Данный процесс, в соответствии с правилами GMP, включает разработку протоколов, которые демонстрируют эффективность процедур очистки оборудования и применяемых чистящих веществ.



Выбор адекватного подхода к валидации очистки существенно зависит от размеров, сложности и функционирования системы очистки. В то время как для малых систем, таких как моечные машины для мойки лабораторной посуды или флаконов, можно использовать простые тесты, то для больших и более сложных систем должен быть применен более строгий подход.

Вне зависимости от сложности системы можно определить общую схему проведения валидации: после проведения тестов, анализы полученных образцов сравниваются с заранее обозначенными допустимыми пределами содержания загрязняющих веществ.

Основной задачей при подготовке к проведению валидации является выбор методов отбора проб и аналитических методов.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОТБОРА ПРОБ И АНАЛИЗА

Разработка методов отбора проб и анализа является, вероятно, одной из наиболее важных и трудных задач, с которой сталкивается предприятие при проведении мероприятий по валидации процедур очистки оборудования.

Каждый из этих методов отбора проб используется для большинства процессов валидации очистки оборудования. Во многих случаях, до момента окончательного выбора метода отбора проб, важно определить и охарактеризовать загрязняющее вещество и выявить наиболее критичное место отбора проб для оборудования. Также необходимо учитывать тип поверхности оборудования, будь то стекло, нержавеющая сталь, пластмасса, резина, керамика и т.д.

Можно выделить четыре основных метода отбора проб:

1. *Традиционный метод* – оценка эффективности очистки заключается в проверке наличия следов загрязняющих веществ в пробах последнего ополаскивания оборудования. Данный метод позволяет определить, насколько хорошо процесс очистки удаляет водорастворимые загрязняющие вещества, которые встречаются в большинстве фармацевтических процессов. Данный метод обычно применяется при невозможности использования метода мазка.

В случае применения системы CIP (clean-in-place), традиционный метод заключается в сборе определенного объема жидкости при предварительном и последнем ополаскивании. Данный пример обычно представляет собой «наихудший случай», так как жидкость последнего ополаскивания контактирует со всем технологическим оборудованием и поверхностью трубопроводов в системе, и не возможно определить место загрязнения.

2. *Метод мазка* является, вероятно, одним из наиболее часто используемых методов для установления чистоты поверхности технологического оборудования. Отбор проб с поверхности может проводиться с помощью тампонов, салфеток, или, в редких случаях, с помощью абсорбирующих салфеток или фильтровальных дисков.

Очищающий растворитель, в который помещают тампон, должен растворять и физически удалять загрязнение с поверхности, а также не приводить к химическому разрушению загрязнений. К материалу тампонов предъявляют ряд требований: он должен быть совместимым с загрязняющим веществом, но не приводить к его разрушению или препятствовать экстрагированию для дальнейшего анализа.

Метод мазка обеспечивает более полную и точную оценку эффективности очистки, чем традиционный метод или визуальный осмотр. При правильном использовании данный метод может выявить как растворимые, так и нерастворимые в воде загрязняющие вещества.

3. *Метод плацебо* используют для обнаружения загрязняющих веществ на оборудовании при помощи производства партий плацебо. Данный метод используют для демонстрации наличия/отсутствия переноса загрязняющих веществ на последующую партию продукта. Для использования метода плацебо важно учитывать химические и физические свойства, так же как и характеристики технологического оборудования, которое имеет непосредственное влияние на размер партии плацебо.

Метод плацебо не всегда применим на практике, так как партия плацебо может иметь такую же стоимость, как партия самого продукта.

4. *Визуальный метод*. Несмотря на отсутствие ориентированности на определенное загрязняющее вещество и количественные результаты, визуальный метод можно считать быстрым, недорогим, и, в некоторой степени, эффективным методом обнаружения загрязнений поверхности.

Валидация метода отбора проб. После того как определены методы отбора проб и расходные материалы для выявления заданных загрязняющих веществ, необходимо их провалидировать. Валидация метода отбора проб определяет, что материалы и методы отбора проб эффективны для количественного определения загрязняющих веществ на поверхности оборудования как до, так и после проведения очистки. Как правило, данный процесс представляет собой отбор проб загрязняющих веществ, присутствующих при реальном производстве, с металлической пластины, имитирующей поверхность очищаемого оборудования.

ВЫБОР АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

К аналитическим методам, выбранным для проведения валидации очистки, должно предъявляться требование достаточной чувствительности не только для выявления и количественной оценки загрязня-



ющих веществ, но и для получения значимых результатов при расчете критериев приемлемости. Выбор аналитического метода во многом зависит от загрязняющего вещества, методами отбора проб. Все аналитические методы должны быть валидированы совместно с методами отбора проб и с системой экстракции. Существует еще ряд важных факторов, влияющих на выбор конкретного аналитического метода, однако вне зависимости от выбора, необходимо учитывать количество времени и усилий, необходимых для его валидации. Ниже представлены несколько общих подходов анализа загрязняющих веществ:

1). *Визуальное инспектирование* остаточных загрязнений может быть использовано для вспомогательных веществ, чистящих агентов, лекарственных веществ, и применимо для определения общей чистоты специализированного и не специализированного оборудования.

2). *Физические испытания* или неспецифические анализы определяют и количественно измеряют компоненты по основным химическим или физическим свойствам, таким как органика или неорганика, белковое соединение или нет, электропроводность, светопоглощение, pH, общее количество органического углерода, общее количество растворенных твердых частиц, колориметрическое исследование, взвешивание, визуальное исследование.

3). *Специфические анализы* выявляют и количественно оценивают конкретные вещества при помощи их уникальных свойств. Хотя аналитические методы, относящиеся к этой группе, уникальны для каждого соединения, они используются в производственном процессе для контроля качества и не требуют разработки исключительно для процесса валидации очистки оборудования. В качестве специфических методов анализа можно выделить: титрование, ТСХ, ВЭЖХ, ионная хроматография, практическая спектроскопия, электрофорез.

ВАЛИДАЦИЯ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА ПРОДУКТА

Разработка продукта

На ранней стадии разработки нового продукта, когда процедура очистки оборудования еще не полностью установлена, проверка метода очистки может быть использована для подтверждения эффективности очистки и отсутствия ее влияния на чистоту конечного продукта. Данный процесс должен проводиться для всей стадии разработки лекарственного препарата, а также при масштабировании. Сама валидация процесса очистки оборудования должна быть проведена на заключительном этапе разработки продукта.

В общем случае, для валидации каждой процедуры очистки должно быть проведено, по крайней мере, три успешных цикла очистки в условиях «наихудшего случая». По крайней мере, один из этих экспериментов должен быть спланирован таким образом, чтобы обеспечить максимальное время простоя оборудования для микробиологической оценки.

Передача валидации

Передача валидации может быть применена к процессу очистки оборудования только при документированном обосновании. В частности, передача валидации может быть проведена в следующих случаях:

- При производстве лекарственных форм с одинаковой активной фармацевтической субстанцией на одном оборудовании и с использованием такой же процедуры очистки. Валидация процесса очистки оборудования может быть ограничена валидацией для формы с максимальной дозировкой активной фармацевтической субстанции.
- Для лекарственных форм с активными веществами, у которых схожие химические и физические свойства, произведенными на одном оборудовании и с использованием такой же процедуры очистки. Валидация может быть проведена только для вещества, который труднее всего очистить.

Подтверждение для других соединений должно быть сделано хотя бы для одного цикла очистки.

- Для технически схожего оборудования и идентичных процедур очистки, валидация очистки для конкретного продукта может быть выполнена только для одной единицы оборудования, и результаты перенесены на остальное оборудование.

Повторная валидация

Валидационный статус каждого процесса очистки должен быть подтвержден в соответствии с процедурами контроля изменений при внесении любых изменений. Список данных изменений включает в себя смену чистящего раствора, реконструкцию оборудования, изменение состава или назначения продукта, изменение процесса очистки, изменение аналитической методики, возникающие ошибки при периодическом мониторинге и т.д. Глубина проверки определяется в каждом конкретном случае индивидуально.

Кроме того, проверка валидационного статуса каждого процесса очистки должна проводиться на регулярной основе. Дополнительные испытания должны проводиться по мере необходимости. Повторная валидация может быть не такой объемной, как первичная валидация, но пробы должны отбираться на тех же участках.

ДОКУМЕНТИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВАЛИДАЦИИ

Валидационный мастер-план

Валидационный мастер план по очистке оборудования представляет собой комплексный документ, в котором показан подход предприятия к процессу валидации. Основной его целью является обеспечение основ-

ными внутренними нормативными документами и надежным концептуальным подходом всего процесса валидации. Данный документ содержит поэтапный логический подход к решению валидационных задач и определяет границы проводимых работ.

Валидационный мастер план устанавливает основное направление, методы и стратегии по обеспечению того, чтобы оборудование и компоненты, используемые в процессе очистки, соответствовали заданному уровню чистоты.

Содержание валидационного плана

Валидационный план очистки оборудования по своей сути является «дорожной картой» для ряда протоколов, которые необходимы для завершения программы очистки оборудования. Валидационный план также используется для возложения обязанностей на различные отделы, участвующие в деятельности по валидации процессов очистки.

Основным вопросом при составлении плана валидации является определение информации, которая должна содержаться в нем. Как правило, план должен содержать:

- обоснование и подход к валидации;
- определение систем и оборудования, которые требуют валидации;
- определение требований по валидации для каждого оборудования и дополнительные требования, если таковые имеются;
- выделенные ресурсы и распределение обязанностей;
- создание подсистем, которые непосредственно поддерживают валидацию, такие как калибровка, профилактическое обслуживание и программа обучения.

Во введении необходимо указать название и место расположения предприятия, где будет проводиться валидация. Также дать описание подхода предприятия к валидации, краткое описание технологического оборудования и систем очистки, для которых проводится валидация. При использовании компьютерной системы, необходимо описать, как она взаимодействует с каждым компонентом системы очистки.

В плане необходимо указать различные отделы, которые будут принимать участие в валидационном процессе, поставщиков, которые будут поддерживать валидацию, и как они будут включены в календарное планирование проекта. Также нужно описать процедуры очистки оборудования.

План валидации очистки должен содержать философию компании по проведению валидации, которая может представлять собой общие положения от Службы обеспечения качества и выделять экономическую выгоду при проведении валидации.

В плане должна быть программа и руководящие принципы валидации. Здесь надо описать требования, которые необходимы для получения и поддержания валидированного состояния. Список требований должен быть составлен так, чтобы показать пошаговый подход, применимый для успешного проведения валидации. Далее приведен краткий список основных пунктов, которые должны быть указаны в принципах валидации:

- СОПы методов отбора проб и анализа должны быть утверждены и провалидированы, при необходимости;
- критерии приемлемости должны быть установлены и указаны в каждом протоколе;
- персонал, ответственный за первоначальное одобрение протоколов, должен утвердить любые намеренные отклонения от тестовых процедур, обозначенных в протоколах. Дополнительное описание отклонений и согласование с ответственным персоналом должно быть прикреплено к протоколам;
- любые несоответствия/отклонения от протокола должны быть объяснены. Определение влияния на целостность тестовых данных должно быть включено в окончательный отчет;
- должна быть проведена калибровка критических приборов перед исполнением тестовых процедур, обозначенных в протоколах.

Протоколы валидации

Для стандартизации методов, используемых при валидации очистки оборудования, должен быть разработан протокол PQ. Приведенный ниже

подход является одним из способов, который может быть использован предприятием при организации валидации. На каждой странице протокола PQ должен быть заголовочный блок, содержащий следующую информацию:

- название проекта;
- номер протокола и дата вступления в силу;
- номер страницы;
- название компании.

Сам протокол PQ обычно состоит из следующих разделов в указанном порядке:

1. **Утверждение и согласование.** В данном разделе перечисляются персонал и/или отделы предприятия, ответственные за согласование протокола PQ перед его выполнением.

2. **Содержание.** Должны быть перечислены все разделы протокола, а также подразделы.

3. **Цель валидации.** Здесь можно написать одно предложение: «Валидация очистки оборудования, указанная в настоящем протоколе PQ, предназначена для демонстрации удаления остатков продукта и чистящих веществ с технологического оборудования.»

4. **Описание объекта.** Этот раздел включает в себя краткое описание компонентов и целевого использования оборудования/системы. Также следует упомянуть данные за прошедший период, результаты предыдущей валидации и определение наихудших условий. Для описания процесса, который нужно валидировать, могут быть включены блок-схемы.

5. **Спецификация объекта.** В данном разделе, как минимум, должна содержаться следующая информация: место проведения испытаний, идентификационный номер оборудования/системы, адрес компании, расположение оборудования.

6. **Ответственность.** В данном разделе указываются ответственные лица за написание, согласование, утверждение и выполнение протокола PQ, написание, согласование и утверждение заключительного PQ протокола.

7. **Нормативные документы.** Здесь перечисляются все ссылки на используемые испытания и методы отбора проб, любые связанные с ними СОПы, нормативные документы.

8. **Испытательное оборудование и материалы.** Необходимо перечислить

все используемые материалы и испытательное оборудование. Краткое описание оборудования должно включать в себя название производителя, номер модели и дату калибровки. Описание материалов: тип, производитель, срок годности (при необходимости), номер партии, и любые другие данные, которые могут иметь отношение к валидации процесса очистки.

9. **Испытания и методы отбора проб.** Данный раздел должен включать перечень методов отбора проб и испытаний, которые будут использоваться во время валидации процесса очистки. При использовании специфических испытаний и методов отбора проб, может быть дано их краткое описание.

10. **Критерии приемлемости процедуры.** Должны быть включены подробные и точные критерии для каждого испытания. При использовании специфических испытаний, должны быть указаны документально подтвержденные точность и особенность данного испытания.

11. **Квалификация процесса очистки (процедур).** В данном разделе должно быть приведено полное и подробное описание испытания, которое должно включать в себя используемые материалы и оборудование, проверка показаний, пошаговое описание процесса валидации очистки, подробный план отбора проб, необходимый контроль для отбора проб (например: специальный стерильный/нестерильный контейнер для проб, условия хранения, максимально допустимые условия хранения). Специфические испытания, такие как условия наихудшего случая, время выдержки, должны быть подробно описаны. Возможности, необходимо использовать формы для записи результатов испытания.

12. **Наблюдения/Выявленные отклонения.** В данном разделе должны быть описаны любые условия, не соответствующие спецификации или критериям приемки, и обоснованы либо исправлены. Если результаты измерений не соответствуют критериям приемлемости конкретного теста, то должен быть дважды проведен анализ и оценка того же самого образца для неудачного испытания. Если результаты одного или двух анализов не соответствуют критериям приемки, то должна быть пересмотрена вся си-

стема с целью определения возможной причины, и должен быть введен в действие план корректирующих действий.

Отчет о проведении валидации

Отчет о проведении валидации должен быть написан и утвержден после успешного завершения валидации процесса очистки оборудования. Этот отчет содержит исходные и обработанные данные испытаний, заключение о приемлемости валидации и соответствие системы/процесса квалификационным требованиям.

Окончательный отчет включает в себя как минимум следующие разделы:

- применявшиеся инструкции;
- сравнение результатов испытаний с критериями приемлемости;
- записи о любых исключительных условиях или отклонения в протоколе;
- документы, подтверждающие калибровку контрольно-измерительных приборов, используемых для выполнения протокола;
- список оборудования, расходных материалов, а также вспомогательных документов;
- список измерений и методов отбора проб.

Возникшие в ходе выполнения испытаний исключительные условия, которые могли повлиять на процесс, целостность продукта или на воспроизводимость, должны быть идентифицированы, исследованы, и предприняты соответствующие действия (обоснование, коррекция, ревалификация). Данный отчет проверяется и утверждается производственным отделом обеспечения качества (ОК). Окончательное утверждение отчета означает принятие данных испытаний, окончательных заключений и подтверждение квалификации системы. К отчету о проведении валидации должны прилагаться следующие документы: копии всех указанных документов, протоколы испытаний, первичные данные измерений, любые замечания по испытаниям, исключительные условия, встречающиеся во время выполнения испытаний.

АНО «АВТех»
127566 Россия, Москва,
Алтуфьевское шоссе, д. 48, к. 1,
Тел.: +7 495 937 34 41;
факс: +7 495 937 34 18;
e-mail: info@awtec.ru;
www.awt.ru, www.awtec.ru

Компания «АВТех» специализируется на инженеринговых и консалтинговых проектах во многих областях науки и промышленности, среди которых: здравоохранение и служба крови, фармацевтическое и косметическое производство, электронная промышленность и приборостроение, нанотехнологии и авиакосмические исследования, оборонная промышленность, экология, пищевая промышленность, сельское хозяйство и ветеринария.

Компания осуществляет полный цикл квалификации (валидации) чистых помещений, оборудования, процессов, складских зон; проводит сервисные работы, техническое обслуживание и ремонт широкой номенклатуры приборов и оборудования.