

В. Г. Нікітюк, Т. М. Шакіна

ТОВ НКЦ «ВАДЕМЕКУМ», Україна

Ризик-орієнтований підхід до валідації технологічного процесу

Належний технологічний процес виробництва лікарських засобів – один з найбільш значущих факторів виключення ризику для пацієнтів, пов'язаних з їх недостатньою безпекою, ефективністю або якістю. Тому критично важливо, щоб була продемонстрована можливість постійно виготовляти лікарські засоби належної якості відповідно до специфікацій та атрибутів якості.

Метою наших досліджень є формування практичної моделі ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу з урахуванням сучасних вимог як до самої валідації процесу, так і до системи ризик-менеджменту якості, в частині визначення та обґрунтування стратегії контролю процесу для рутинного виробництва комерційних серій лікарських засобів, що дозволяло б виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний з недостатньою безпекою, ефективністю або якістю лікарських засобів.

Матеріали та методи. Предметом роботи є аналіз сучасних вимог до валідації процесу виробництва фармацевтичної продукції та системи ризик-менеджменту якості як процесів фармацевтичної системи якості та визначення на цій основі практичної моделі імплементації ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу (PV) – визначення, обґрунтування та підтвердження результативності (ефективності) стратегії контролю технологічного процесу виробництва лікарських засобів.

Результати та їх обговорення. Згідно з вимогами сучасних настанов валідація процесу повинна передбачати збір та оцінку даних, які науково обґрунтовують, що технологічний процес дозволяє стабільно забезпечувати належну якість продукту впродовж всього його життєвого циклу, починаючи з розробки, а діяльність з валідації повинна ґрунтуватися на застосуванні принципів ризик-менеджменту якості. Розглянуто модель ризик-орієнтованого визначення стратегії контролю процесу, яка здатна забезпечити можливість практичного застосування до будь-яких груп фармацевтичних продуктів та процесів. Вона може сприйматися як базова та з урахуванням специфіки кожної компанії може бути модифікована або деталізована.

Висновки. На основі проведеного аналізу місця та ролі валідації процесу нами запропонована комплексна уніфікована модель імплементації ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу в частині визначення стратегії контролю технологічного процесу, яка ґрунтується на принципах ризик-менеджменту якості, рекомендованого для фармацевтичної сфери.

Ключові слова: лікарський засіб; фармацевтична система якості; ризик-менеджмент якості; валідація процесу; стратегія контролю процесу

V. G. Nikityuk, T. M. Shakina
SCC "VADEMECUM" Ltd, Ukraine

Risk-based approach for validation of technological process

Good manufacturing process is one of the most significant risk exclusion factors for patients due to lack of safety, efficacy or quality. Therefore, it is critical that the ability to continuously medicinal products of the required quality in accordance with the specifications and quality attributes has been demonstrated.

The **aim** of our research and this publication is to formulate a practical risk-oriented approach to process validation of the pharmaceutical production, taking into account modern requirements for both the process validation itself and the quality risk management system, in terms of defining and justifying the process control strategy for the subsequent routine manufacturing commercial batches of medicinal products, that would eliminate the risk for patients associated with lack of safety, efficacy or quality of medicinal products.

Materials and methods. The subject of the work is the analysis of modern requirements for validation of pharmaceutical production process and quality risk management system as processes of pharmaceutical quality system, and determination on this basis of practical model of implementation of risk-based approach to process validation (PV) – definition, justification and confirmation of effectiveness (efficiency) of control strategy of technological process of medicines production.

Results and discussion. According to the requirements of current guidelines, process validation should include the collection and evaluation of data that scientifically substantiate that the process can consistently ensure proper quality product throughout the product lifecycle, starting with its development, and validation activities should be based on quality risk management principles. The model of risk-oriented definition of process control strategy is considered, which is able to provide the possibility of practical application to any groups of pharmaceutical products and processes. It can be perceived as basic and, taking into account the specifics of each company, can be modified or detailed.

Conclusions. Based on the analysis of the place and role of process validation, we have proposed a comprehensive unified model for the implementation of a risk-based approach to process validation in terms of defining a process control strategy based on the principles of quality risk management recommended for the pharmaceutical industry.

Key words: medicinal product; Pharmaceutical Quality System (PQS); Quality Risk Management (QRM); process validation (PV); strategy for process control

В. Г. Никитюк, Т. Н. Шакина

ООО НКЦ «ВАДЕМЕКУМ», Украина

Риск-ориентированный подход к валидации технологического процесса

Надлежащий технологический процесс производства лекарственных средств – один из наиболее значимых факторов исключения риска для пациентов, связанного с их недостаточной безопасностью, эффективностью или качеством. Поэтому критически важно, чтобы была продемонстрирована возможность постоянно производить лекарственные средства требуемого качества в соответствии со спецификациями и атрибутами качества.

Целью наших исследований и данной публикации является формирование практической модели риск-ориентированного подхода к валидации процесса производства фармацевтической продукции с учетом современных требований как к самой валидации процесса, так и к системе риск-менеджмента качества в части определения и обоснования стратегии контроля процесса для последующего рутинного производства коммерческих серий лекарственных средств, который бы позволял исключить риски для пациентов, связанные с недостаточной безопасностью, эффективностью или качеством лекарственных средств.

Материалы и методы. Предметом работы является анализ современных требований по валидации процесса производства фармацевтической продукции и системы риск-менеджмента качества как процессов фармацевтической системы качества и определение на этой основе практической модели имплементации риск-ориентированного подхода к валидации процесса (PV) – определение, обоснование и подтверждение результативности (эффективности) стратегии контроля технологического процесса производства лекарственных средств.

Результаты и их обсуждение. Согласно требованиям современных руководств валидация процесса должна предусматривать сбор и оценку данных, которые научно обосновывают, что технологический процесс позволяет стабильно обеспечивать надлежащее качество продукта в течение всего его жизненного цикла, начиная с разработки, а деятельность по валидации должна быть основана на применении принципов риск-менеджмента качества. Рассмотрена модель риск-ориентированного определения стратегии контроля процесса, которая способна обеспечить возможность практического применения для любых групп фармацевтических продуктов и процессов. Она может восприниматься как базовая и с учетом специфики каждой компании может быть модифицирована или детализирована.

Выводы. На основе проведенного анализа места и роли валидации процесса нами предложена комплексная унифицированная модель имплементации риск-ориентированного подхода к валидации процесса в части определения стратегии контроля технологического процесса, основанного на принципах риск-менеджмента качества, рекомендованного для фармацевтической сферы.

Ключевые слова: лекарственное средство; фармацевтическая система качества; риск-менеджмент качества; валидация процесса; стратегия контроля процесса

Вступ. Відповідність лікарського засобу реєстраційному досьє та своєму призначенню, виключення ризиків для споживачів (пацієнтів), пов'язаних з недостатньою ефективністю, безпекою та якістю лікарського засобу, забезпечується належним чином розробленою та правильно функціонуючою фармацевтичною системою якості (PQS – *Pharmaceutical Quality System*), вимоги якої розповсюджуються на всі етапи життєвого циклу фармацевтичного продукту. Одним з базових принципів PQS є процесний підхід до системи якості фармацевтичної компанії та застосування ризик-менеджменту якості (QRM – *Quality Risk Management*) до всіх процесів впродовж всього життєвого циклу лікарського засобу [1, 2].

Одним з процесів PQS є валидація (процес управління роботами з валидації), а однією з найбільш значущих її складових є валидація технологічного процесу фармацевтичного продукту (PV – *Process Validation/валидація процесу*). Основні вимоги щодо валидації процесу визначені окремим додатком до правил GMP, рядом настанов, що прийняті EMA та PIC/S [3-5], які імplementовані в Україні [6], а також рядом настанов та рекомендацій, визначених US FDA та WHO [7, 8]. Ці вимоги, серед іншого, передбачають, що до діяльності з валидації та проведення валидаційних випробувань слід застосовувати систему ризик-менеджменту якості. Більше того, для підвищення рівня знань та розуміння будь-яких процесів та змін на стадіях проектування/розробки, впровад-

ження продукту у виробництво (трансфер технології) або під час промислового виробництва комерційних серій продукції за необхідності слід повторно здійснювати оцінку ризиків.

Основна мета валидації процесу – надати обґрунтовані та задокументовані докази того, що технологічний процес є стабільним, відтворюваним та постійно знаходиться у контрольованому стані, що, в свою чергу, забезпечує належне вбудовування якості у продукт під час його виробництва. В той же час настанови з валидації процесів, визначаючи мету та встановлюючи загальні вимоги, не передбачають (і не можуть передбачати) деталізовані моделі або процедури та те, яким чином вони повинні реалізовуватися на практиці. У зв'язку з цим актуальним є визначення складових процесу управління робіт з валидації (зокрема, в частині PV), щодо яких доцільно застосовувати систему QRM, модель ризик-орієнтованого підходу до валидації процесу, яка може бути застосована на практиці, зокрема в частині визначення та обґрунтування стратегії контролю технологічного процесу.

Метою наших досліджень та даної публікації є формування моделі ризик-орієнтованого підходу до валидації процесу виробництва фармацевтичної продукції, яка прийнятна для практичного застосування, з урахуванням сучасних вимог та підходів як до самої валидації процесу, так і до системи ризик-менеджменту якості в частині визначення та обґрун-

тування стратегії контролю технологічного процесу для рутинного виробництва комерційних серій лікарських засобів.

Основні завдання для досягнення зазначеної мети, що повинні бути прийняті до уваги, наступні:

- аналіз місця та ролі валідації як процесу фармацевтичної системи якості, що повинен застосовуватися до всього життєвого циклу фармацевтичного продукту;
- аналіз сучасних вимог до валідації процесу виробництва фармацевтичної продукції та її ролі у визначенні стратегії контролю технологічного процесу для рутинного виробництва комерційних серій лікарських засобів з урахуванням настанов та рекомендацій, що є міжнародно визнаними;
- визначення рекомендацій з практичної імплементації ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу з урахуванням принципів QRM та рекомендацій ICH [9,10] в частині визначення стратегії контролю процесу (як при первинному її визначенні, так і при її перегляді при необхідності).

Матеріали та методи. Предметом роботи є аналіз сучасних вимог до валідації процесу виробництва фармацевтичної продукції та системи ризик-менеджменту якості як складової системи якості та визначення на цій основі практичної моделі імплементації ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу (PV) – визначення, обґрунтування та підтвердження результативності (ефективності) стратегії контролю технологічного процесу виробництва лікарських засобів.

Результати та їх обговорення. Один з найбільш вагомих факторів ризику для пацієнтів, що пов'язаний з недостатньою безпекою, ефективністю та якістю лікарських засобів, є належний технологічний процес їх промислового виробництва (*production/manufacturing process*). Розуміння належного технологічного процесу згідно з принципами PQS та правилами GMP передбачає вбудовування якості в лікарський засіб під час виробництва комерційних серій. Для цього серед іншого необхідно продемонструвати можливість постійно випускати лікарські засоби, що відповідають вимогам до якості (згідно зі специфікаціями та атрибутами/характеристиками якості). Для забезпечення потенційної можливості такої демонстрації критичні стадії виробничого процесу та суттєві зміни процесу повинні бути валідовані [1-6, 11].

Правила GMP визначають валідацію процесу як задокументоване підтвердження того, що технологічний процес, який здійснюється в межах визначених параметрів (у межах визначеного діапазону кожного параметра), може здійснюватися ефективно з відтворюваним результатом та дозволяє отримувати продукт, який відповідає попередньо встановленим специфікаціям та атрибутам/характеристикам якості (*CQAs – critical quality attributes*) [3-6]. Актуалізовані (нові) настанови з валідації роблять окремий акцент на тому, що валідація процесу повинна передбачати збір та оцінку даних, які науково обґрунтовують, що техно-

логічний процес зберігає здатність приводити до очікуваного результату та дозволяє стабільно забезпечувати належну якість продукту впродовж всього життєвого циклу [7, 8, 12]. Такий сучасний підхід обумовлений, зокрема, наступним:

- якість фармацевтичного продукту не може бути належним чином гарантована лише шляхом контролю процесу під час його проведення (*in process control*) або лабораторним контролем якості готового продукту;
- кількість виконаних виробничих циклів, зроблених спостережень та отриманих знань до початку промислового виробництва комерційних серій продукту може виявитися недостатньою для визначення звичайної міри варіацій та тенденцій для належної оцінки процесу;
- виникнення нових знань відносно процесу та якості фармацевтичного продукту впродовж його життєвого циклу, в тому числі впродовж довготривалого виробництва комерційних серій.

«Накладання» як традиційного, так і сучасного підходів до валідації процесу на життєвий цикл лікарського засобу спричиняє необхідність розширення та визначення процедур та дій щодо процесу управління роботами з валідації на всі етапи життєвого циклу фармацевтичного продукту, починаючи з фармацевтичної розробки/розробки процесу. Аналіз сучасних вимог до валідації процесу та її видів дозволив скласти комплексну матрицю життєвого циклу фармацевтичного продукту, технологічного процесу його виробництва та валідації процесу, схема якої представлена на рис. 1.

Матриця включає схематичну візуалізацію наступного:

- основні етапи життєвого циклу фармацевтичного продукту, як це визначено PQS [1, 2], з включенням додаткового елементу MA (Marketing Authorization/отримання торгової ліцензії на продукт), який розділяє етапи життєвого циклу продукту «до» та «з моменту» виведення його на ринок;
- складові PQS, застосування яких є критично важливим для всіх етапів життєвого циклу продукту та які повинні бути застосовані на практиці до всіх процесів фармацевтичної системи якості, в тому числі до валідації процесу як складової процесу управління роботами з валідації – зокрема, ризик-менеджмент якості (*QRM*), управління змінами (*Change Management*), управління знаннями (*Knowledge Management*), а також огляди з якості продукту (*PQR – Product Quality Review*);
- етапи та види валідації процесу при **традиційному** підході до PV у «прив'язці» до етапів життєвого циклу продукту: розробка програми/схеми валідації процесу (на етапі фармацевтичної розробки) → перспективна валідація процесу (на етапі трансферу технології) або супутня валідація процесу (на початку етапу комерційного виробництва продукту) → повторна періодична валідація процесу (ревалідація) впродовж всього періоду комерційного виробництва продукту;

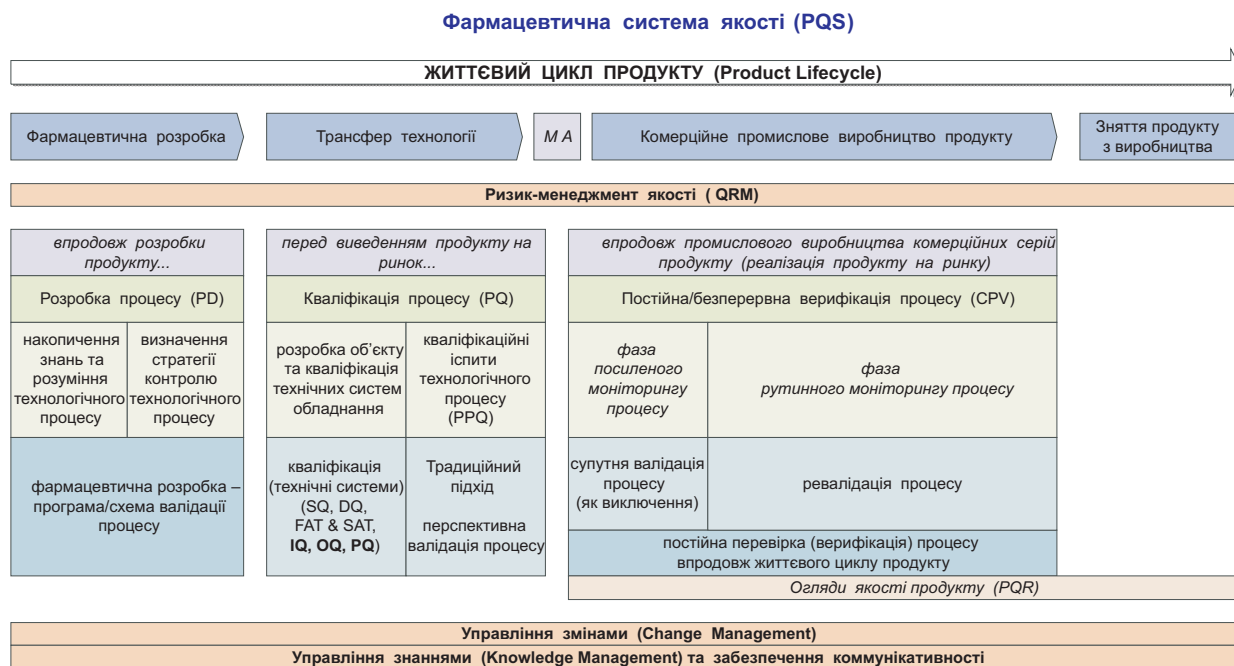


Рис. 1. Матриця життєвого циклу лікарського засобу, процесу його виробництва та валідації процесу

- етапи, види, фази (для кожного виду) валідації процесу при **сучасному** підході до PV у «прив'язці» до етапів життєвого циклу продукту: розробка процесу (*Process Design*) → кваліфікація процесу (*PQ – Process Qualification*) → безперервна постійна верифікація процесу (*CPV – Continued Process Verification/ongoing process verification*) [7, 8, 12].
При цьому на етапі життєвого циклу «Зняття продукту з виробництва» виготовлення продукту вже не здійснюється, тому безпосередні процедури, що пов'язані з валідацією процесу, на цьому етапі відсутні. В той же час основні процеси PQS, які повинні враховувати аспекти та результати валідації процесу, повинні продовжувати застосовуватися до закінчення терміну придатності останньої виготовленої серії продукту, що перебуває на ринку.
Сформована матриця дозволяє не лише отримати структуроване розуміння «прив'язки» видів та фаз валідації процесу до етапів життєвого циклу продукту, але й концептуально визначити завдання та процедури кожного з цих етапів. Крім того, розширення сфери процесу валідації на етап фармацевтичної розробки/розробки процесу встановлює та демонструє чітку залежність результативності валідації процесу від належного вбудовування якості в продукт при його створенні (*Quality by Design*) та від наукового обґрунтування процесу.
Здатність процесу гарантувати виробництво фармацевтичного продукту з характеристиками якості, що є бажаними/необхідними, забезпечується декількома ключовими факторами, які повинні бути визначені на початковій фазі розробки процесу:
- розуміння зовнішніх джерел варіабельності процесу;
- розуміння джерел внутрішньої варіабельності самого процесу;
- ідентифікація наявності та ступеня кожної варіабельності;
- розуміння впливу варіабельностей на процес та на атрибути/характеристики якості продукту.
Як результат – на основі знань та розуміння значених факторів та самого процесу слід здійснити визначення та подальше забезпечення контролю всіх значущих варіабельностей таким чином, щоб це відповідало ризику, який вони складають для процесу та продукту. Такий контроль визначається як Стратегія контролю процесу (*Strategy for Process Control/Control Strategy*) [1, 7, 8, 12].
PQS визначає стратегію контролю технологічного процесу як комплекс заходів контролю, що ґрунтується на розумінні продукту та процесу, забезпечує функціональні характеристики процесу (контрольований стан/стабільність процесу) та якість продукту (у повному розумінні якості – як цільовий профіль якості/*QTPP – Quality Target Product Profile*) [1, 2].
Визначення такого комплексу заходів контролю повинно ґрунтуватися на наступному:
- характеристики (атрибути) якості/критичні характеристики якості (активні субстанції, допоміжні речовини, проміжні продукти, не кінцево запаковані продукти, кінцевий готовий продукт, матеріали первинного пакування, інші допоміжні матеріали);
- параметри процесу (включно з контрольними точками) як критичні, так і не критичні, а також контроль у процесі виробництва (включаючи контроль *on-line, in-line, at-line*, визначення та необхідність застосування яких передбачено, зокрема, новою з фармацевтичної розробки [11]);
- умови належної експлуатації та функціонування обладнання (включаючи комплектуючі для процесу та продукту, контактуючі поверхні, засоби виміральної техніки, прилади для тестування якісних показників, допоміжне обладнання);
- умови експлуатації та функціонування виробничого середовища (включаючи приміщення, тех-

Пацієнт	Споживчі характеристики лікарського засобу	Цільовий профіль якості (QTPP) (коротка характеристика МА)	Критичні характеристики якості (CQAs) готового лікарського засобу/ Специфікація
Продукт	Склад (API, excipients) та формула/рецептура	Ідентифікація характеристик якості API та excipients	Критичні характеристики якості (CQAs)/Специфікації
	Пакування (матеріали первинного пакування)	Ідентифікація характеристик якості матеріалів пакування	Критичні характеристики якості матеріалів (CMAs)/Специфікації
	Готовий продукт	Ідентифікація характеристик якості готового продукту для випуску	Критичні характеристики якості (CQAs)/Специфікація для випуску
Процес	Параметри процесу (кожної стадії/операції), включно з виходами та часом ведення операцій процесу	Визначення діапазону параметрів процесу для забезпечення CQSs	Критичні параметри процесу (CPP)
	In process/In bulk products	Ідентифікація характеристик якості проміжних продуктів	Критичні характеристики якості (CQAs)/Специфікації
	Зразки для контролю CQAs	Визначення та забезпечення репрезентативності зразків	План/Програма/Схема Процедури відбору зразків
Основне виробниче обладнання	Параметри функціонування	Визначення процедур експлуатації; діапазону та точності регулювання	Моніторинг експлуатації Планове обслуговування
	Комплектуючі для процесу та/або продуктів	Ідентифікація характеристик (для продукту/для процесу)	Критичні характеристики якості комплектуючих (CMAs)/ Специфікації (Паспорти)
	Засоби виміральної техніки для контролю функціонування	Визначення точності та діапазону вимірювання	Калібрування (повірка)/ Сертифікати
	Поверхні, що контактують з продуктом	Ідентифікація характеристик безпеки та чистоти	Програма моніторингу чистоти/ Сертифікати на матеріали
Виробництво	Оточуюче середовище процесу	Ідентифікація характеристик якості та безпеки	Програма моніторингу
	Технологічні середовища	Ідентифікація характеристик якості та безпеки	Критичні характеристики якості (CQAs)/Специфікації
	Інженерні системи та комунікації	Визначення характеристик експлуатації; діапазон та точність регулювання та контролю	Моніторинг функціонування Планове обслуговування
Персонал	Виконання процедур та контролю	Кваліфікація, знання та розуміння процесу, процедур, своїх функцій	Спеціальне навчання та контроль
	Відсутність негативного впливу на продукт при контакті	Визначення характеристик гігієни та здоров'я	Моніторинг персоналу
Документація	Процеси/процедури/методики/контроль та моніторинги	Регламентация	Протоколювання (записи та дані, включно з фіксацією відхилень)
	Параметри, що визначають стабільність та контрольований стан процесу та варіабельностей	Визначення способів та частоти моніторингів та контролю	Огляди/Трендинги

Рис. 2. Умовне схематичне визначення комплексу заходів, що повинні бути враховані при формуванні стратегії контролю процесу

нічні/інженерні системи, технологічні середовища та їх атрибути якості);

- методи та частота моніторингів і контролю характеристик/атрибутів якості, параметрів процесу, умов експлуатації та функціонування обладнання і виробничого середовища (рис. 2).

Визначення та реалізація зазначених заходів повинні ґрунтуватися на належному документуванні (регламентуючі процедури, їх протоколювання, забезпечення цілісності даних) та належній системі персоналу (включаючи аспекти кваліфікації, розподілення функціональних повноважень та відповідальності, спеціальне навчання, дотримання програм гігіє-

ни, аспекти здоров'я тощо), беручи до уваги результати оцінювання ризиків (з застосуванням ризикорієнтованого підходу та процедур QRM).

Умовне схематичне визначення комплексу аспектів та заходів, що повинні бути враховані при формуванні стратегії контролю процесу, яке було сформовано, представлено на рис. 2.

Заходи зі стратегії контролю ґрунтуються на моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукції (*Process Performance and Product Quality Monitoring System*).

За визначенням – це запланована послідовність спостережень та вимірювань параметрів та характе-

ристик, які регулюються та/або контролюються, що дозволяє визначити/підтвердити, чи знаходяться критичні параметри процесу (*CPP – Critical Process Parameter*) під контролем та чи забезпечений контрольований стан процесу та якість продукту [1, 2]. Моніторинг параметрів процесу та якості продукту повинен бути визначений як один з обов'язкових процесів фармацевтичної системи якості.

Основні практичні етапи, які повинні бути здійснені для визначення та первинного обґрунтування стратегії контролю процесу:

- визначення цільового профілю якості продукту (*QTP*) та критичних характеристик/атрибутів якості готового продукту (як складової *QTP*), а також сировини, проміжних продуктів та не кінцево запакованих продуктів (*CQAs – critical quality attributes*), а також матеріалів (*CMAs – critical material attributes*);
- вибір та визначення виробничого процесу (*Manufacturing Process*), який на різних етапах може передбачати визначення процесу, його відпрацювання, виготовлення зразків продукту в умовах лабораторії фармацевтичної розробки, в умовах «пілотної» дільниці та в умовах дільниці виробництва промислових комерційних серій продукції (*manufacturing site*), а також визначення можливих/потенційних параметрів процесу, включно з можливими/потенційними контрольними точками;
- загальне оцінювання ризиків (*Risk Assessment*) у межах прийнятої моделі ризик-менеджменту якості (*QRM*) з урахуванням всіх її складових з метою визначення та обґрунтування критичних параметрів процесу (*CPP*) з попередньо встановлених можливих/потенційних параметрів включно з критичними контрольними точками (*CCP – Critical Control Point*) з попередньо встановлених можливих/потенційних точок контролю;
- визначення стратегії контролю процесу (*Strategy for Process Control*) за результатами загального оцінювання ризиків;
- постійне/безперервне вдосконалення ефективності процесу та якості продукту (*Continual Improvement of Process Performance and Product Quality*) на підставі огляду результативності стратегії контролю (*Control Strategy Review*), огляду ризиків (*Risk Review*) та огляду якості продукту (*PQR*).

Основна мета стратегії контролю процесу – зниження ризиків відносно якості продукту до прийнятого рівня, тому логічно, що визначення стратегії контролю процесу повинно ґрунтуватися на ризик-орієнтованому підході.

Основна мета ризик-менеджменту якості – виключити або знизити до прийнятого рівня ризику, пов'язані з недостатньою ефективністю, безпекою та якістю лікарського засобу для кінцевого споживача (пацієнта) – прийняти ризику. Існує три способи прийняття ризиків, з яких для сфери лікарських засобів прийнятними є два – або зменшення вірогідності виникнення ризиків (перш за все, виникнення причин, які можуть викликати ризику), або збіль-

шення вірогідності виявлення ризиків (виявлення самих ризиків або причин, що можуть їх викликати) шляхом визначення та застосування відповідних моніторингів та контролів, що є основною складовою стратегії контролю процесу.

Для того, щоб рівень моніторингу при рутинному виробництві комерційних серій фармацевтичної продукції був достатнім та обґрунтованим для підтвердження однорідності якості продукту у всій серії, на етапах розробки процесу та його кваліфікації. Рівень моніторингу, включно з рівнем контролю параметрів самого процесу, факторів варіабельності, тестування та відбору зразків для контролю атрибутів/характеристик якості проміжної, не кінцево запакованої та готової продукції повинен бути підвищеним з урахуванням знання та розуміння процесу, його складності та рівня критичності продукту. Відповідно, рівень моніторингу та стратегія контролю процесу для кожного етапу життєвого циклу продукту, а також на етапі рутинного виробництва комерційних серій, в тому числі з метою постійної верифікації процесу (*CPV*) може переглядатися та підлягає постійному/безперервному вдосконаленню (*Continual Improvement*), ґрунтуючись на результатах оглядів ризику (*Risk Review*) та оглядів якості продукту (*PQR*).

Основні завдання QRM на етапі розробки процесу (*Process Design*) наступні:

- ідентифікація ризиків як факторів, що впливають на варіабельність процесу та якість продукту;
- аналіз ризиків, що пов'язані з варіабельністю;
- категоризація ризиків та визначення критичних параметрів процесу (включно з критичними контрольними точками);
- визначення можливостей зниження ризиків (щонайменше для ризиків високої та, за можливості, середньої категорії);
- визначення стратегії контролю процесу як інструменту зниження та контролю ризиків.

Знання та дані, що отримуються при подальшому моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукту (при відпрацюванні параметрів процесу, його масштабуванні/трансфері технології, а також при подальшій валідації процесу та при рутинному виробництві комерційних серій) в межах ризик-менеджменту якості повинні забезпечувати можливість проведення оглядів результативності та достатності стратегії контролю. Результати оглядів (в тому числі *PQR*) повинні демонструвати стабільність процесу та його контрольований стан, а також здатність незмінно забезпечувати якість фармацевтичного продукту на рівні, що очікується, та сприяти вдосконаленню процесу та якості продукту.

Загальне оцінювання ризиків (*Risk Assessment*) вимагає застосування прийнятних методів/інструментів управління ризиками як основних, так і допоміжних. Зокрема, на етапі аналізу ризиків (*Risk Analyses*) доцільним є застосування причинно-наслідкових діаграм (наприклад, *Ishikava Diagram*) та матриць для визначення факторів варіабельності процесу (як зовнішніх, так і в межах самого процесу),

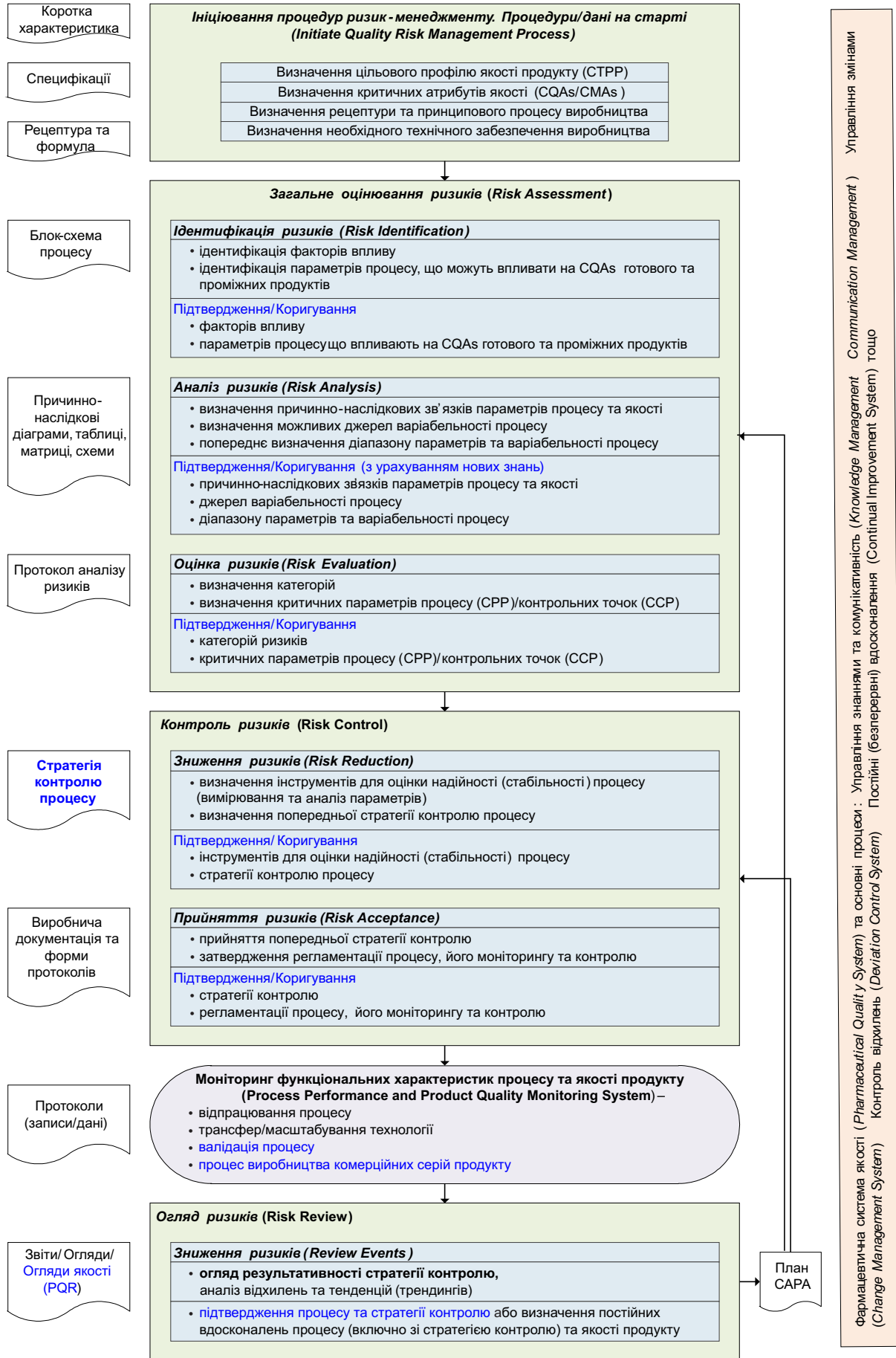


Рис 3. Модель ризик-орієнтованого визначення стратегії контролю процесу

причинно-наслідкових зв'язків (залежностей) параметрів процесу та характеристик/атрибутив якості проміжних, не кінцево пакованих та готових продуктів. Для категоризації ризиків та обґрунтування критичних параметрів процесу на етапі оцінювання ризиків (*Risk Evaluation*) найбільш доцільним є застосування методології НАССР (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) та/або FMECA (*Failure Mode Effects and Criticality Analysis*); при цьому, методологія НАССР найбільш прийнятна для початкового оцінювання ризиків та визначення критичних контрольних точок на етапі розробки процесу (*Process Design*), а методологія FMECA або її модифікації більш прийнятні для перегляду ризиків і стратегії контролю процесу на подальших етапах життєвого циклу продукту, включно з етапом виробництва комерційних серій продукту та постійної верифікації процесу.

Грунтуючись на наведеному аналізі, нами була розроблена та запропонована комплексна модель ризик-орієнтованого визначення стратегії контролю процесу, яка наведена на рис. 3.

Модель ризик-орієнтованого визначення стратегії контролю процесу, що запропонована, базується на загальній моделі ризик-менеджменту якості, яка була рекомендована ІСН для фармацевтичної сфери [9, 10]. Вона включає всі стандартні етапи управління ризиками та визначає наступне:

- дані, що необхідні для старту процесу і які повинні ґрунтуватися на розумінні варіабельностей та їх впливу на стабільність та контрольований стан процесів (і в решті решт на якість продукту);
- основні завдання кожного етапу QRM відносно початкового визначення стратегії контролю процесу;
- основні завдання кожного етапу QRM при підтвердженні ефективності або корегуванні стратегії контролю процесу при її перегляді за результатами оглядів ризиків на підставі даних, що отримуються при моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукту;
- ключові документи та дані для кожного етапу QRM або форми документування результатів відповідних етапів процедур ризик-менеджменту якості;
- а також додатково – основні процеси фармацевтичної системи якості (*PQS*), які слід брати до уваги (управління змінами, контроль відхилень, управління знаннями, постійні вдосконалення тощо).

Модель передбачає стандартизований підхід як до початкового визначення стратегії контролю процесу на етапі фармацевтичної розробки (як початкового етапу життєвого циклу продукту), так і до її перегляду на підставі отримання нових знань та ро-

зуміння процесу на подальших етапах життєвого циклу. Це робить запропоновану модель універсальною з огляду на можливість застосування на будь-якому етапі життєвого циклу фармацевтичного продукту.

Первинна валідація процесу як у відповідності до традиційного підходу (*Prospective Validation Process*), так і у відповідності до сучасного нового підходу (*Process Qualification*) повинна ґрунтуватися (включати в себе) на первинному визначенні стратегії контролю процесу. За результатами первинної валідації процесу стратегія контролю повинна бути підтверджена як достатня для забезпечення контрольованого стану самого процесу та якості продукту або повинна бути переглянута та скорегована (вдосконалена) для подальшого виробництва комерційних серій продукту, а також для подальшої постійної (безперервної) верифікації процесу (*Continued Process Verification/ongoing process verification*). У свою чергу, огляди на основі CPV також повинні підтверджувати контрольованість процесу на належному рівні або обґрунтовувати необхідність зміни стратегії контролю процесу впродовж життєвого циклу продукту.

Запропонована модель ризик-орієнтованого визначення стратегії контролю процесу також є уніфікованою, так як здатна забезпечити можливість практичного застосування до будь-яких груп фармацевтичних продуктів (наприклад, такі як активні фармацевтичні інгредієнти, готові лікарські засоби для людини, ветеринарні препарати) та до будь-яких процесів (наприклад, виробництво стерильних та нестерильних продуктів, рідких та твердих лікарських форм тощо). Запропонована модель може сприйматися як базова та з урахуванням специфіки кожної компанії може бути модифікована або деталізована.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Таким чином, на основі проведеного аналізу місця та ролі валідації процесу як складової фармацевтичної системи якості, що повинен бути застосований до всього життєвого циклу лікарського засобу, сучасних вимог до валідації процесу виробництва фармацевтичної продукції та її ролі у визначенні стратегії контролю технологічного процесу та якості продукції при рутинному виробництві комерційних серій, нами запропонована комплексна уніфікована модель імплементації ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу в частині визначення стратегії контролю технологічного процесу, яка ґрунтується на принципах ризик-менеджменту якості і рекомендована для фармацевтичної сфери.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system> (Date of access: 15.08.2020).
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов та ін. Київ : МОЗ України, 2011.
3. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018_annex2_en.pdf (Date of access: 15.08.2020).

4. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15. Qualification and Validation. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf (Date of access: 15.08.2020).
5. Guide to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Medicinal Product. Annexes. PI 009-14. Geneva, 2018. URL: <https://picscheme.org/docview/1946> (Date of access: 15.08.2020).
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов та ін. Київ : МОЗ України, 2016. 357 с.
7. Guideline for Industry. Process Validation: General Principles and Practice (January 2011). URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf> (Date of access: 15.08.2020).
8. Guideline on Good Manufacturing Practice: Non-sterile product validation. TRS N 992 / WHO. Geneva, 2015.
9. ICH Q9. Quality Risk Management. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management> (Date of access: 15.08.2020).
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов та ін. Київ : МОЗ України, 2011.
11. ICH Q8. Pharmaceutical Development. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf (Date of access: 15.08.2020).
12. Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions (November 2016). EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf (Date of access: 15.08.2020).

REFERENCES

1. ICH Q10. *Pharmaceutical Quality System*. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system>.
2. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O. et al. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.3:2011 «Likars'ki zasoby. Farmatsevtichna Sistema Yakosti»*. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy.
3. EudraLex. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018_annex2_en.pdf.
4. EudraLex. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15. Qualification and Validation*. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf.
5. *Guide to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Medicinal Product. Annexes. PI 009-14*. Geneva, 2018. Available at: <https://picscheme.org/docview/1946>.
6. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O. et al. (2016). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2016 «Likars'ki zasoby. Nalezna vyrobnycha praktyka»*. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, 357.
7. *Guideline for Industry. Process Validation: General Principles and Practice (January 2011)*. Available at: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>.
8. *Guideline on Good Manufacturing Practice: Non-sterile product validation. TRS N 992 / WHO*. Geneva, 2015.
9. *ICH Q9. Quality Risk Management*. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>.
10. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O. et al. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011 «Likars'ki zasoby. Upravlinnia Ryzykamy Dlia Yakosti»*. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy.
11. *ICH Q8. Pharmaceutical Development*. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf.
12. *Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions (November 2016)*. EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2012. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf.

Відомості про авторів:

Нікітюк В. Г., кандидат фармацевт. наук, ТОВ Науково-консультаційний центр «ВАДЕМЕКУМ». E-mail: nvalery@ukr.net

Шакіна Т. М., кандидатка фармацевт. наук, ТОВ Науково-консультаційний центр «ВАДЕМЕКУМ».

Information about authors:

Nikityuk V. G., Candidate of Pharmaceutical Sciences, SCC "VADEMECUM" Ltd. E-mail: nvalery@ukr.net

Shakina T. M., Candidate of Pharmaceutical Sciences, SCC "VADEMECUM" Ltd

Сведения об авторах:

Никитюк В. Г., кандидат фармацевт. наук, ООО Научно-консультационный центр «ВАДЕМЕКУМ». E-mail: nvalery@ukr.net

Шакина Т. Н., кандидат фармацевт. наук, ООО Научно-консультационный центр «ВАДЕМЕКУМ»

Надійшла до редакції 11.10.2019 р.