

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА: ДОКУМЕНТЫ ПО ВАЛИДАЦИИ И КВАЛИФИКАЦИИ

А.А. Таубэ^{1,2}, А.В. Юрченко³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

³ООО «Алвилс»

Поступила в редакцию 15.08.2022 г.

Аннотация. Сегодня в фармацевтической промышленности подход «качество путем разработки» (QbD) стал ведущим для обеспечения качества лекарственных препаратов. Эта объединенная концепция и стратегия управления качеством продукции способствует обеспечению безопасности и эффективности для пациентов, которые, как правило, не могут напрямую определять качество лекарственного препарата. Надлежащая производственная практика является компонентом управления качеством фармацевтического производства. Принцип любой надлежащей практики согласно современным руководящим принципам - надлежащее документирование всех процессов фармацевтического производства. Процесс валидации и квалификации можно охарактеризовать как процесс доказательства надлежащего соответствия фармацевтического производства заявленным требованиям в нормативной документации. **Цель исследования** - формирование пакета документов по валидации и квалификации традиционного асептического производственного процесса лекарственных препаратов, необходимых для ввода в эксплуатацию нового производственного участка для соблюдения условия надлежащей производственной практики, формирования части регистрационного досье, а также для дальнейшего расчета инвестиционных расходов фармацевтического предприятия.

Сформирована иерархия документов подтверждающих надлежащее проведение процесса валидации и квалификации, состоящий из трех основных уровней: системообразующие документы, документы по квалификации и валидации производственного участка, документы по валидации каждого этапа производственного процесса. Анализ необходимых документируемых мероприятий показал, что процесс валидации проводится поэтапно. Первый этап – квалификация и валидация помещений, инженерных систем и технологического оборудования. На данном этапе учитываются все мероприятия, которые проводятся после завершения монтажных и пуско-наладочных работ. Второй этап – валидация других технологических процессов. Мероприятия данного этапа могут проводиться параллельно и независимо от учитываемых в первом этапе. Третий этап – моделирование асептического процесса (Media Fill Test), четвертый – начало коммерческого производства, производство валидационных серий ЛП. Изучение нормативных документов позволило сформировать иерархическую схему документов, подтверждающих проведение квалификационных и валидационных процедур для запуска производственного процесса. Составлен перечень процедур и документов, подтверждающих соответствие производственного участка фармацевтического предприятия требованиям надлежащей производственной практики. Валидация процесса производства не является разовым процессом.

Ключевые слова: фармацевтическая система качества, фармацевтическое производство, валидация, документирование, надлежащая производственная практика

Качество, безопасность и эффективность ЛП являются требованиями, которые должны быть гарантированы при их обращении на рынке в соответствии с современной парадигмой фармацевти-

ческого качества контроля рисков на протяжении всего жизненного цикла лекарственных препаратов (ЛП) [1,2,3]. Выполнение этих требований достигается созданием фармацевтической системы качества за счет хорошо спроектированных, проверенных, поддерживаемых и контролируемых

процессов, систем и сред, а также скрупулезного соблюдения надлежащей производственной практики (GMP) [4,5]. Сегодня в фармацевтической промышленности подход «качество путем разработки» (QbD) стал важным для обеспечения постоянного улучшения качества продукции [6,7]. Эта объединенная концепция и стратегия управления качеством продукции способствует обеспечению безопасности и эффективности для пациентов, которые, как правило, не могут напрямую определять качество ЛП [8,9]. Подход QbD [10], управление рисками для качества (ICH Q9) [11], и фармацевтическая система качества (ICH Q10) [12,13] заменили эмпирические методы и контроль качества каждой серии, которые ранее использовались при разработке ЛП и производственных процессов, логическим подходом, поддерживаемым научным пониманием продуктов и процессов, управления рисками и систем управления знаниями [14,15]. Управление рисками качества ЛП через фармацевтическую разработку это систематический подход к разработке, который начинается с заранее определенных целей, достижение которых происходит за счет понимания процесса на основе надежных научных данных и управления рисками для качества. Данный подход позволяет увеличить уменьшить изменчивость производимого ЛП от серии к серии, которое часто приводит к ненадлежащему качеству дальнейшего отзыва серий ЛП с рынка [16]. Подход QbD позволяет разработать как качественный и безопасный ЛП, так и надежный и контролируемый производственный процесс.

Эффективный подход к управлению рисками для качества обеспечивает высокое качество ЛП для пациента за счет формирования упреждающего способа выявления и контроля потенциальных проблем качества ЛП во время его разработки и производства [11]. То есть качество ЛП закладывается на стадии производства и непрерывно контролируется на протяжении всего жизненного цикла.

Надлежащая производственная практики является компонентом управления качеством фармацевтического производства [17]. Принцип любой надлежащей практики согласно руководящим принципам ОЕСД и ICH - надлежащее документирование всех процессов [18]. Квалификация и валидация производственной площадки необходима для получения как лицензии на производство ЛП, так и сертификата GMP, наличие которого в соответствии с действующим законодательством является условием для получения лицензии на

производство ЛП [4]. Процесс валидации и квалификации можно охарактеризовать как процесс доказательства надлежащего соответствия фармацевтического производства заявленным требованиям в нормативной документации. Валидация – это документированное свидетельство того, что процесс в пределах установленных параметров, может работать эффективно и воспроизводимо, отвечать заданным спецификациям и критериям качества [19]. Этот подход формируется в рамках принципов доказательной медицины, а именно данных о высококачественных научных исследованиях. Процесс валидации предполагает проведение высоконаучного методологического исследования процесса, на основе которого проводятся практические эксперименты подтверждающие ранее выдвинутые гипотезы о надлежащей работе фармацевтического производства.

На сегодняшний день, нормативно-правовые акты, которые регулируют проведение валидации имеют как национальный, так и наднациональный характер. Это обусловлено вхождением Российской Федерации (РФ) в Евразийский экономический союз (ЕАЭС). Ранее принятые российские нормативно-правовые акты остаются действующими. Законодательно закреплено главенство наднациональных требований ЕАЭС.

Федеральный законодательный акт, который регламентирует обращение лекарственных средств - Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее ФЗ-61) имеет верховенство над остальными нормативно-правовыми актами. Однако процессы валидации рассматриваются в ФЗ-61 в контексте регистрации ЛП и внесения изменений в регистрационное досье, то есть регуляторного действия, результат которого зависит от документов, представленных на экспертизу в составе регистрационного досье на ЛП. Основной наднациональный документ, регламентирующий проведение процесса валидации и квалификации для фармацевтического производства – это Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» [17]. Необходимость квалификации и валидации связана с риск-ориентированным подходом и стимулированием внедрения адекватных мер контроля, основанных на риске [20].

Цель исследования - формирование пакета документов по валидации и квалификации тради-

ционного асептического производственного процесса лекарственных препаратов, необходимых для ввода в эксплуатацию нового производственного участка для соблюдения условия надлежащей производственной практики, формирования части регистрационного досье, а также для дальнейшего расчета инвестиционных расходов фармацевтического предприятия.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Проведен анализ документов РФ и ЕАЭС, регламентирующих процесс валидации и квалификации на предмет требований к проведению данных процессов (таблица 1).

Таблица 1

Нормативно-правовые акты, регулирующие валидацию и квалификацию фармацевтического производства на территории РФ в соответствии с надлежащей производственной практикой

Нормативно-правовой акт
Российская Федерация
Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 02.08.2019) «Об обращении лекарственных средств»
Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики»
ГОСТ Р 52249-2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Правила производства и контроля качества лекарственных средств.
ГОСТ Р ИСО 13408-1-2000. Государственный стандарт Российской Федерации. Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования
ЕАЭС
Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».
Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 14 июля 2021 г. № 65 «О внесении изменений в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»
Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»
Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 1 марта 2021 г. № 6 «О Руководстве по асептическим процессам в фармацевтическом производстве»
Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения»

Далее были сформированы требования к валидации и квалификации и в соответствии с процессным подходом данные требования были объединены в несколько групп. На основе анализа

полученных требований сформирован перечень необходимых документов, оформляемых при проведении валидации и квалификации и подтверждающих проведение обязательных мероприятий.

В исследовании был применен процессный подход, метод дерева решений, метод наихудшего сценария в оценке рисков.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На первом этапе был проведен анализ действующих нормативных документов, регламентирующих процессы валидации и квалификации на фармацевтическом производстве. Изучение документов позволило сформировать алгоритм проведения процесса валидации и квалификации, состоящий из трех основных стадий, представленных на рисунке 1.

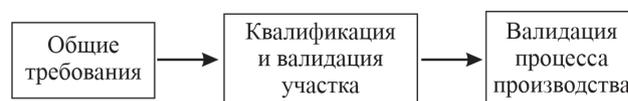


Рис. 1. Схема разработки документов в соответствии с процессом валидации нового производства

К группе общих требований к валидации и квалификации были отнесены вопросы организации и проведения необходимых мероприятий, а также их документальное оформление. На рисунке 2 представлены необходимые документы для обеспечения документирования в соответствии с надлежащей производственной практикой ЕАЭС [21]. Данные документы формируют общие принципы, порядок проведения работ и другие вопросы системного характера (рисунок 3.), являются системообразующими и образуют верхний уровень документов.

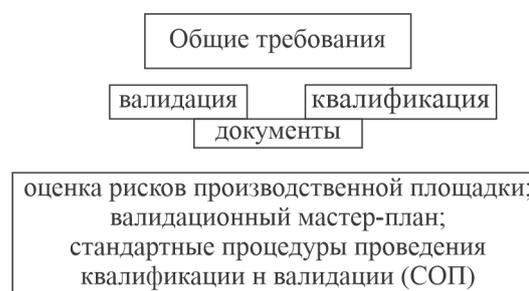


Рис. 2. Документы организации процесса валидации и квалификации на фармацевтическом предприятии

Следующая группа документов - группа квалификации объединяет требования к оборудованию, инженерным системам, помещениям,

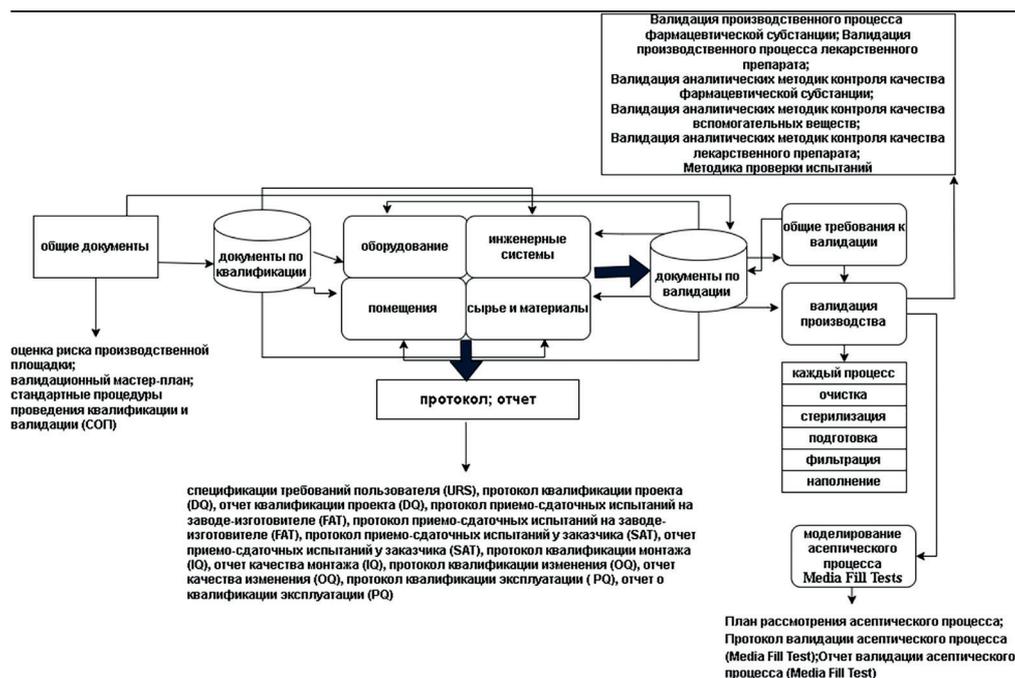


Рис. 3. Блок-схема формирования документов по валидации и квалификации производственного участка стерильного фармацевтического производства

сырье и материалы. Основные требования к документальному оформлению для квалификации едины (рисунок 3.). Квалификация, как и валидация, документируется в виде протокола и отчета. Протокол должен быть рассмотрен и утвержден подразделением(ями) качества и другими назначенными подразделениями. В протоколе должны быть указаны критические этапы процесса и критерии приемлемости, а также тип валидации, которую необходимо провести [19]. Для каждой квалифицируемой единицы необходимо оформление и хранение следующей документации: спецификация требований пользователя (URS), протокол квалификации проекта (DQ) отчет квалификации проекта (DQ), протокол приемо-сдаточных испытаний на заводе-изготовителе (FAT), отчет приемо-сдаточных испытаний на заводе-изготовителе (FAT), протокол приемо-сдаточных испытаний у заказчика (SAT), отчет приемо-сдаточных испытаний у заказчика (SAT), протокол квалификация монтажа (IQ), отчет квалификация монтажа (IQ), протокол квалификации функционирования (OQ), отчет квалификация функционирования (OQ), протокол квалификации эксплуатации (PQ), отчет квалификация эксплуатации (PQ) [21].

В группу по валидации производственной площадки можно отнести общие документы по валидации, документы по валидации оборудования, инженерных систем, помещений, а также документы по валидации непосредственно производ-

ственной площадки. Требования к валидации регламентируются валидационным мастер-планом. Для оборудования, в частности требуется валидация процесса очистки и дезинфекции, стерилизации. Для инженерных систем, необходимо провести валидацию системы обработки и фильтрации воздуха, воздушных и газовых фильтров, системы обработки, получения, хранения и распределения воды, валидация фильтров инженерных систем, валидация соединительных линий после фильтра. Для помещений требуется валидация ламинарности помещения класса А. Также, есть требования к проведению валидационных мероприятий касающихся моющих и дезинфицирующих средств, требования проведения квалификации поставщиков до начала производства валидационной серии продукции. Также, необходимо отметить, что валидации подлежит валидация методики испытаний. При этом могут существовать специфические условия и требования к валидированию.

Следующая группа документов объединяет документы, связанные с валидацией процесса производства (рисунок 3). Эта группа документов наиболее обширная и сложная. В ней можно выделить несколько взаимосвязанных разделов, а именно: общие требования к валидации процесса производства и требования к валидации отдельных процессов, таких как процесс очистки и дезинфекции, процесс стерилизации, процесс стерилизующей фильтрации, процесс наполнения,

процесс лиофилизации, процесс упаковки, процесс визуального контроля, процесс транспортировки, аналитические методики, моделирование асептического процесса и так далее, в зависимости от особенностей производственного процесса. Выполнение общих требований к валидации процесса производства должно быть представлено документами, отражающими результаты: валидации производственного процесса фармацевтической субстанции, валидации производственного процесса ЛП, валидации аналитических методик контроля качества фармацевтической субстанции, валидации аналитических методик контроля качества вспомогательных веществ, валидации аналитических методик контроля качества ЛП, валидации методики испытаний. Перечень обязательных документов для документального сопровождения валидации некоторых стадий производственного процесса представлен в таблице 2. В соответствии с [17, 22, 23], при проведении государственной регистрации необходимо представление следующих

документов в составе Модуля 3 регистрационного досье о валидации: производственного процесса фармацевтической субстанции, производственного процесса ЛП, аналитических методик контроля качества фармацевтической субстанции, аналитических методик контроля качества вспомогательных веществ, аналитических методик контроля качества лекарственного препарата. Некоторые документы, например, касательно фармацевтической субстанции могут быть представлены ее поставщиком, могут быть описаны в закрытой части мастер-файла фармацевтической субстанции. Необходимо отметить важный аспект любой надлежащей фармацевтической практики: необходимость надлежащего документального оформления процедур валидации каждого процесса: методики испытаний, методик выявления микроорганизмов, аналитических методик (пределы обнаружения и количественное определение), методики на стерильность (для каждого продукта). Валидации подлежат помещения и все единицы

Таблица 2

Требования к документальному сопровождению валидации производственного процесса

п/п	Объект валидации	Документы
	Валидация очистки	Протокол валидации очистки и дезинфекции (оборудование и помещения) Отчет валидации очистки и дезинфекции (оборудование и помещения) Процедура дезинфекции (СОП) Валидация процедуры очистки, сушки и хранения производственного оборудования Валидация аналитической методики испытаний валидации очистки на месте (CIP) Валидация процедуры очистки на месте (CIP)
1	валидация стерилизации	Протокол валидации процесса стерилизации (оборудование), валидация методов стерилизации, валидацию режима стерилизации, валидацию конфигурации загрузки, <i>валидация количества однотипный загрузок</i> , Валидация процесса стерилизации (депирогенизации) первичных упаковочных материалов Отчет: валидации процесса стерилизации (оборудование), валидация методов стерилизации, валидацию режима стерилизации, валидацию конфигурации загрузки, <i>валидация количества однотипный загрузок</i> , Обоснование выбора тестовых микроорганизмов, Валидация процесса стерилизации (депирогенизации) первичных упаковочных материалов
2	валидация приготовления, стерилизующей фильтрации и наполнения	Отчеты: валидация процесса фильтрации, Валидация процесса наполнения, Валидация полноты нейтрализации антимикробного действия компонентов раствора
3	валидация лиофилизации, перемещения в / из лиофильной установки, упаковки	Протоколы валидация процесса лиофилизации; валидация перемещения продукта в/из лиофильной установки, валидация процесса укуповивания, валидации процесса визуального контроля Отчеты валидация процесса лиофилизации, <i>Валидация процедуры дезинфекции и (или) стерилизации принадлежностей, используемых для перемещения, загрузки и выгрузки продукта, валидация процедур ручной очистки</i> , валидация перемещения продукта в/из лиофильной установки, валидации процесса укуповивания, валидации процесса визуального контроля
4	валидация визуального контроля, транспортировки	Протокол валидации процесса визуального контроля Оценка рисков транспортировки

задействованного в технологическом процессе оборудования. Необходимо наличие следующих документов: протокол валидации очистки и дезинфекции (оборудование и помещения), процедура дезинфекции (СОП), отчеты валидации очистки и дезинфекции (оборудование и помещения), валидации процедуры очистки, сушки и хранения производственного оборудования, валидации аналитической методики испытаний, валидации очистки на месте (CIP), валидации процедуры очистки на месте (CIP), валидации срока годности рабочих растворов, валидация методов удаления остатков моющих и дезинфицирующих средств с поверхностей, которые контактируют с продуктом. Проведение валидационных процессов должно охватить полноту процесса очистки и дезинфекции для производственной площадки, для того, чтобы гарантировать получение требуемого результата.

Не менее важным является процесс стерилизации технологического оборудования и материалов, поступающих в чистые помещения. Валидации подлежит процесс стерилизации каждой единицы оборудования, режим стерилизации, конфигурация загрузки. На данном этапе необходимо провести валидацию методов стерилизации, и обосновать выбор тестовых микроорганизмов. Валидация процесса стерилизации (депирогенизации) первичных упаковочных материалов даст уверенность в возможности проведения асептического процесса. Документы оформляющие данный процесс: протокол валидации процесса стерилизации (оборудование), отчеты: валидации процесса стерилизации (оборудование), валидация методов стерилизации, валидация режима стерилизации, валидация конфигурации загрузки, обоснование выбора тестовых микроорганизмов, валидация процесса стерилизации (депирогенизации) первичных упаковочных материалов. Каждая стадия технологического процесса производства подлежит валидации, а именно приготовление раствора, стерилизующая фильтрация, наполнение, загрузка / выгрузка в лиофильную установку, лиофилизация, укупорка, визуальная инспекция, транспортировка. Все данные процессы должны выполняться с определенным уровнем достижения результата. Документально оформлению подлежит: валидация полноты нейтрализации антимикробного действия компонентов раствора, валидация процесса фильтрации, валидация процесса наполнения, валидация процесса лиофилизации, валидация перемещения продукта в/из лиофильной установки, валидация

процесса укупоривания, валидация процесса визуального контроля, оценка рисков транспортировки.

В случае использования неавтоматической загрузки / выгрузки продукта в лиофильную установку, и необходима ручная очистка, также следует провести: валидацию процедуры дезинфекции и (или) стерилизации принадлежностей, используемых для перемещения, загрузки и выгрузки продукта, валидация процедур ручной очистки. В результате составляются соответствующие протоколы и отчеты по валидации.

Последний этап перед началом запуска коммерческого фармацевтического производства – проведение моделирования асептического процесса (Media Fill Test). На данном этапе получают доказательства, подтверждающие достоверный результат того, что процесс можно считать асептическим. Длительность испытания должна соответствовать наихудшему случаю рутинного производственного процесса определенного в оценке рисков. В соответствии с действующими нормативными документами для каждого процесса, для каждой рабочей смены необходимо провести не менее 3 испытаний (первоначальной). Ревалидацию проводят 2 раза в год (каждые полгода). При этом документально оформляется – план моделирования асептического процесса, протокол Media Fill Test, отчет Media Fill Test.

Ограничения исследования. Оценивались лишь процессы валидации и квалификации непосредственно связанные с самим процессом производства. Не учитывались большинство валидационных и квалификационных мероприятий, которые не связаны непосредственно с процессом производства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ необходимых документируемых мероприятий показал, что процесс валидации проводится поэтапно. Первый этап – квалификация и валидация помещений, инженерных систем и технологического оборудования. На данном этапе учитываются все мероприятия, которые проводятся после завершения монтажных и пуско-наладочных работ. Второй этап – валидация других технологических процессов. Мероприятия данного этапа могут проводиться параллельно и независимо от учитываемых в первом этапе. Третий этап – моделирование асептического процесса (Media Fill Test), четвертый – начало коммерческого производства, производство валидационных серий ЛП. Изучение нормативных документов позволи-

ло сформировать иерархическую схему документов, подтверждающих проведение квалификационных и валидационных процедур для запуска производственного процесса. Составлен перечень процедур и документов, подтверждающих соответствие производственного участка фармацевтического предприятия требованиям надлежащей производственной практики. Валидация процесса производства не является разовым процессом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Commission, 2011. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. In: The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4, part I - Basic Requirements for Medicinal Products. Режим доступа: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en (дата обращения 09.08.2022).
2. Weitzel J, Pappa H, Banik GM, Barker AR, Bladen E, Chirmule N, DeFeo J, Devine J, Emrick S, Hout TK, Levy MS, Mahlangu GN, Rellahan B, Venema J, Workman W. // AAPS J. 2021. Vol. 23, №6. P.112.
3. Ramnarine E, O'Donnell K. // PDA J Pharm Sci Technol. 2018. Vol. 72, №3, pp.338-345.
4. Burgalassi S, Ceccanti S, Vecchiani S, Leonangeli G, Federigi I, Carducci A, Verani M. // Eur J Pharm Sci. 2021 Nov 1; 166:105984.
5. Akers MJ. // Int J Pharm Compd. 2017. Vol. 21, №5, pp.373-380. PMID: 29216613.
6. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). (2010). ICH Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8 (R2) Step 4.: ICH.
7. Swain S, Parhi R, Jena BR, Babu SM. // Curr Drug Discov Technol. 2019. Vol. 16, №3, pp.240-250.
8. R.P. Cogdill, J.K. Drennen // Journal of Pharmaceutical Innovation, 2008, Vol. 3, pp. 23-29
9. Steinwandter V, Herwig C. // PDA J Pharm Sci Technol. 2019. Vol. 73, №4, pp.373-390.
10. Zhang L, Mao S. // Asian J Pharm Sci. 2017. Vol. 12, №1, pp.1-8. doi: 10.1016/j.ajps.2016.07.006. Epub 2016 Aug 4. PMID: 32104308; PMCID: PMC7032183.
11. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). (2005). ICH Harmonized Tripartite Guideline, Quality Risk Management Q9 Step 4. ICH.
12. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). (2008). ICH Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Quality System Q10 Step 4. ICH.
13. Van Duyse SA, Fulford MJ, Bartlett MG. // AAPS J. 2021 Vol. 23, №6. P.117.
14. Hirofumi Kawai, Teiji Kitajima, Tetsuo Fuchino, Hiroya Seki, Yuji Naka/ // Computers & Chemical Engineering, 2013, Vol. 59, pp. 156-163, <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2013.06.010>
15. Mollah AH, Baseman HS, Long M, Rathore AS. // PDA J Pharm Sci Technol. 2014 Vol. 68, №3, pp.271-80.
16. Yu, L.X., Amidon, G., Khan, M.A. et al.// AAPS J. 2014. Vol. 16, pp. 771–783 <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
17. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» / Евразийская экономическая комиссия // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LSMI/Pages/d_rug_products.aspx. (дата обращения: 01.12.2021).
18. Смахова И. Е., Шигарова Л. В., Метелева В. Д., Флисюк Е. В. Документирование фармацевтической разработки. Часть 1. Изучение документооборота предприятия. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021;10(1):142–147.
19. Munro G. ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) //ICH Quality Guidelines: An Implementation Guide. 2017, pp. 509-534.
20. Denk R, Flückiger A, Kisaka H, Krause S, Maeck R, Restetzki L, Schreiner A, Schulze R. // PDA J Pharm Sci Technol. 2019. Vol. 73, №5, pp.487-495.
21. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 14.07.2021 N 65 "О внесении изменений в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза"
22. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»
23. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 02.08.2019) «Об обращении лекарственных средств» / Справочно-правовая система Гарант // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/12174909/>. (дата обращения: 01.12.2021).

Таубэ А.А., Юрченко А.В.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России

*Таубэ А. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры экономики и управления ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России
E-mail: aleksandra.taube@pharminnotech.com

ООО «Алвилс»

Юрченко А.В., Координатор проекта
E-mail: alexvas071@gmail.com

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Taube A.A., PhD, Associate Professor, department of Economics and Management
Leading Researcher, FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation
E-mail: Aleksandra.taube@pharminnotech.com

LLC «Alvils»

Jurchenko A.V., Project coordinator
E-mail: alexvas071@gmail.com

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM: VALIDATION AND QUALIFICATION DOCUMENTS

A.A. Taube^{1,2}, A.V. Jurchenko³

¹St. Petersburg University of chemistry and pharmacy

²FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation»

³LLC «Alvils»

Abstract. In the pharmaceutical industry, the quality by development (QbD) approach has become important for the continuous improvement of product quality. This unified product quality management concept and strategy contributes to ensuring safety and efficacy for patients who, as a rule, cannot directly determine the quality of the drug. Good manufacturing practice is a component of pharmaceutical manufacturing quality management. The principle of any good practice according to modern guidelines is the proper documentation of all pharmaceutical manufacturing processes. The process of validation and qualification can be characterized as the process of proving the proper compliance of pharmaceutical production with the stated requirements in the regulatory documentation. The purpose of the study is to form a package of documents for the validation and qualification of the traditional aseptic production process of medicinal products necessary for commissioning a new production site to comply with the conditions of good manufacturing practice, the formation of a part of the registration dossier, as well as for further calculation of the investment costs of a pharmaceutical enterprise. A hierarchy of documents confirming the proper conduct of the validation and qualification process has been formed, consisting of three main stages: backbone documents, qualification and validation of the production site, validation of each production process. An analysis of the necessary documented activities showed that the validation process is carried out in stages. The first stage is the qualification and validation of premises, engineering systems and process equipment. At this stage, all activities that are carried out after the completion of installation and commissioning are taken into account. The second stage is the validation of other technological processes. The activities of this stage can be carried out in parallel and independently of those taken into account in the first stage. The third stage is the modeling of the aseptic process (Media Fill Test), the fourth is the start of commercial production, the production of validation batches of drugs. The study of regulatory documents made it possible to form a hierarchical scheme of documents confirming the conduct of qualification and validation procedures to launch the production process. A list of procedures and documents confirming the compliance of the production site of a pharmaceutical enterprise with the requirements of good manufacturing practice has been compiled. Manufacturing process validation is not a one-time process.

Key words: Pharmaceutical Quality System; Pharmaceutical Manufacturing, validation documents, good manufacturing practice

REFERENCES

1. European Commission, 2011. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. In: The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4, part I - Basic Requirements for Medicinal Products. Режим доступа: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en (дата обращения 09.08.2022).
2. Weitzel J, Pappa H, Banik GM, Barker AR, Bladen E, Chirmule N, DeFeo J, Devine J, Emrick S, Hout TK, Levy MS, Mahlangu GN, Rellahan B, Venema J, Workman W. AAPS J. 2021, Vol. 23, №6, P.112. doi: 10.1208/s12248-021-00634-5. PMID: 34654974; PMCID: PMC8519328.
3. Ramnarine E, O'Donnell K. PDA J Pharm Sci Technol. 2018, Vol. 72, №3, pp.338-345. doi: 10.5731/pdajpst.2017.008524. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29669814.
4. Burgalassi S, Ceccanti S, Vecchiani S, Leonangeli G, Federigi I, Carducci A, Verani M. Eur J Pharm Sci. 2021 Vol. 166, №1, P.105984. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105984. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34455086.
5. Akers MJ. Int J Pharm Compd. 2017,. Vol. 21, №5, pp.373-380. PMID: 29216613.
6. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). (2010). ICH Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8 (R2) Step 4.: ICH.
7. Swain S, Parhi R, Jena BR, Babu SM. Curr Drug Discov Technol. 2019, Vol. 16, №3, pp.240-250. doi: 10.2174/1570163815666180308142016. PMID: 29521238.
8. R.P. Cogdill, J.K. Drennen Journal of Pharmaceutical Innovation, 2008, Vol. 3, pp. 23-29.
9. Steinwandter V, Herwig C. PDA J Pharm Sci Technol. 2019, Vol. 73, №4, pp.373-390. doi: 10.5731/pdajpst.2018.009407. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770485.
10. Zhang L, Mao S. Asian J Pharm Sci. 2017, Vol. 12, №1, pp.1-8. doi: 10.1016/j.ajps.2016.07.006. Epub 2016 Aug 4. PMID: 32104308; PMCID: PMC7032183.
11. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). (2005). ICH Harmonized Tripartite Guideline, Quality Risk Management Q9 Step 4. ICH.
12. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). (2008). ICH Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Quality System Q10 Step 4. ICH.
13. Van Duyse SA, Fulford MJ, Bartlett MG. AAPS J. 2021, Vol. 23, №6, P.117. doi: 10.1208/s12248-021-00657-y. PMID: 34773177; PMCID: PMC8689590.
14. Hirofumi Kawai, Teiji Kitajima, Tetsuo Fuchino, Hiroya Seki, Yuji Naka. Computers & Chemical Engineering, 2013, Vol. 59, P. 156-163, <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2013.06.010>
15. Mollah AH, Baseman HS, Long M, Rathore AS. PDA J Pharm Sci Technol. 2014, Vol. 68, №3, Pp.271-80. doi: 10.5731/pdajpst.2014.00975. PMID: 25188348.
16. Yu, L.X., Amidon, G., Khan, M.A. et al. AAPS J. 2014, Vol. 16, pp. 771–783 <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
17. Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 3 noyabrya 2016 g. № 77 «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej proizvodstvennoj praktiki Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza» / Evrazijskaya ekonomicheskaya komissiya Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885894/> http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LSMI/Pages/default_rug_products.aspx. (accessed 01.12.2021).
18. Smekhova I.E., Shigarova L.V., Meteleva V.D., Flisyuk E. V. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration. 2021;10(1):142–147. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-142-147>
19. Munro G. ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) //ICH Quality Guidelines: An Implementation Guide. 2017, pp. 509-534.
20. Denk R, Flückiger A, Kisaka H, Krause S, Maeck R, Restetzki L, Schreiner A, Schulze R. PDA J Pharm Sci Technol. 2019, Vol. 73, №5, pp.487-495. doi: 10.5731/pdajpst.2018.009530. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420508.
21. Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 14.07.2021 N 65 "O vnesenii izmenenij v Pravila nadlezhashchej proizvodstvennoj praktiki Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza"
22. Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoy komissii ot 3 noyabrya 2016 g. № 78 «O Pravilah registracii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya medicinskogo primeneniya»
- 23 Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 N 61-FZ (red. ot 02.08.2019) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv»: Available at: <https://base.garant.ru/12174909/>. (accessed 01.12.2021).