

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПОДХОДА КРАЙНИХ ВАРИАНТОВ ПРИ ВАЛИДАЦИИ ПРОЦЕССОВ ПРОИЗВОДСТВА

### Термины:

*Подход на основании принципа крайних вариантов («bracketing approach»)* - основанный на научных данных и оценке рисков подход, который предусматривает при валидации процесса испытания только тех серий, которые характеризуются граничными значениями конкретных определенных заранее и обоснованных характеристик. Такой план предусматривает, что валидация для каких-либо граничных значений является репрезентативной для промежуточных значений.

*Асептическое наполнение («aseptic filling»)* - операция, в которой продукт отдельно стерилизуется, затем наполняется, упаковывается в стерильные контейнеры и укупоривается в критических зонах обработки.

*Наполнение средами («media fills»)* - метод оценки асептического процесса с помощью питательной среды для микроорганизмов.

*Смена («shift»)* - плановый период работы или производства, продолжительность которого обычно не превышает 12 ч, в котором заняты чередующиеся группы работников.

### **I. Рекомендации по применению принципа крайних вариантов при валидации процессов, проводимых в асептических условиях (наполнение питательными средами).**

#### 1.1. Первичная валидация (initial validation, “start-up” simulation test):

*Моделирование процесса при первоначальной валидации должно включать три последовательных удовлетворительных испытания для каждой смены операторов. В дальнейшем их необходимо повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, в оборудовании, процессе или количестве смен [п. 75. (68) Приложения № 1 Приказа Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики», далее – Приказ 916].*

При первичной валидации процессов, проводимых в асептических условиях, необходимо проводить данные испытания на трех сериях для всех типов и размеров первичных упаковок и наполняемых доз.

Валидация асептического наполнения должна наиболее точно имитировать процесс рутинного процесса производства и включать все критические стадии производства. При валидации асептического наполнения должны учитываться различные асептические манипуляции и вмешательства, которые могут встречаться во время нормального производства, и ситуации «наихудшего случая». В наличии должен быть утвержденный список допустимых вмешательств, встречающихся во время рутинного производства и валидации асептического наполнения. Процедуры, описывающие типы вмешательств и способы их выполнения, должны при необходимости актуализироваться, чтобы обеспечивать согласованность с текущими производственными операциями.

#### 1.2. Повторная валидация (periodic revalidation, “on-going” simulation test):

*Моделирующие процесс испытания должны повторяться дважды в год для каждой смены операторов и каждого процесса [п. 75 (68) Приложения № 1 Приказа 916].*

При повторной валидации процессов, проводимых в асептических условиях, возможно применение принципа крайних вариантов в отношении контейнеров с различной вместимостью или разным объемом наполнения одной и той же системы «контейнер-укупорка». При этом выбор «наихудшего случая» при проведении валидации асептических процессов должен быть научно обоснован, документально оформлен и содержать первичные статистические данные. Все риски в отношении качества продукции должны быть

идентифицированы, оформлены документально в рамках действующей фармацевтической системы качества.

Недопустимо применение принципа крайних вариантов для разных линий наполнения.

При организации асептического процесса необходимо предусмотреть участие каждого сотрудника компании, задействованного в процессе, с периодичностью не реже 1 раза в год и учитывать следующие детали:

- каждый сотрудник должен участвовать в «наихудшем случае»/выполнить запланированные вмешательства в соответствии со своими функциональными обязанностями (должностными инструкциями);
- сотрудники, не участвующие в валидации асептического процесса в течение более 1 года, не должны допускаться к самостоятельной работе для выполнения операций асептического производства серий готовой продукции.

## **II. Рекомендации по применению принципа крайних вариантов при валидации процесса производства на стадии смешивания (приготовления).**

*Для валидации процесса считается достаточным выполнить три последовательные серии или цикла, при которых параметры находятся в заданных пределах. Размер серии при валидации должен быть равным размеру серии при промышленном выпуске продукции [п. 25, п. 26 Приложения № 15 Приказа 916].*

Принцип крайних вариантов при валидации процесса производства применим в случае производства промышленных серий разных объемов при использовании идентичного оборудования (одного производителя, одинаковой вместимости, со сходными техническими характеристиками). При этом для валидации процесса достаточно выполнить по три последовательные серии или цикла при минимальной и максимальной загрузке емкостного оборудования, при которых параметры находятся в заданных пределах.

Все риски для определения объема работ по валидации на стадии смешивания (приготовления) должны быть научно обоснованы, документально оформлены и содержать первичные статистические данные.

### **Использованные нормативные документы:**

1. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».
2. Решение Совета ЕАЭС от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (для ветеринарных лекарственных средств – с 01.01.2021).
3. Recommendation on the Validation of Aseptic Processes, PI 007-6, PIC/S January 2011.
4. EudraLex Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation, Brussels, 30 March 2015.
5. EudraLex, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1 (Draft): Manufacture of Sterile Medicinal Products ([https://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developments/pc\\_2017\\_12\\_sterile\\_medicinal\\_products\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developments/pc_2017_12_sterile_medicinal_products_en)).