Лекция 3

Методы стандартизации и источники нормативного регулирования. Нормативная документация в фармацевтической отрасли. Основные принципы, цели и этапы валидации технологических процессов и аналитических методик.

К.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.

Цели и задачи стандартизации и валидации

Цели:

• Создание гармонизированной системы нормативного регулирования качества, безопасности и эффективности ЛС.

• Обеспечение гарантированного уровня качества продукции на протяжении всего жизненного цикла (Life Cycle Approach).

• Формирование валидационного базиса для подтверждения воспроизводимости технологических процессов и точности анализов.

• Интеграция международных фармакопейных требований (USP, Ph. Eur., ГФ ЕАЭС) и руководств ICH/PIC/S в производство.

Задачи:

• Систематизация источников нормативного регулирования и разработка нормативной документации (ФС, НД, СОП).

• Регламентация методологических подходов к квалификации оборудования (DQ/IQ/OQ/PQ) и инженерных систем.

• Валидация технологических процессов (Process Validation — PV) и методик фармацевтического анализа (ICH Q2).

• Внедрение принципов управления рисками качества (ICH Q9 / QRM) и концепции Quality by Design (QbD / ICH Q8).

Методологические методы стандартизации фармацевтической продукции

1. Параметрический метод	*2. Унификация и агрегирование*	*3. Комплексная стандартизация*	*4. Опережающая стандартизация*
• Установление количественных допусков и пределов нормативных показателей • Стандартизация физ-хим и биологических свойств ЛС	• Приведение аналитических методик к единым стандартизованным протоколам • Модульное проектирование лимитированных узлов	• Сквозное нормирование требований к сырью, вспомогательным веществам и упаковке • Взаимосвязь ФС с технологическим регламентом	• Установление перспективных норм качества с учетом прогресса приборостроения • Внедрение онлайн/инлайн контроля (PAT)

Иерархическая структура источников нормативного регулирования

Уровень регулирования	*Органы / Международные институты*	*Основные нормативные акты*	*Область юридического применения*
Глобальный международный	ICH (International Council for Harmonisation), ВОЗ, PIC/S	Руководства ICH Q1-Q14, международная фармакопея (Ph. Int.), стандарты GMP PIC/S	Глобальная гармонизация регистрационных досье (CTD) и надлежащих практик GxP.
Надсоциональный / Региональный	Евразийская экономическая комиссия (ЕЭК), EDQM (Совет Европы)	Фармакопея ЕАЭС, Правила GMP ЕАЭС, Европейская Фармакопея (Ph. Eur.)	Единый фармацевтический рынок государств-членов ЕАЭС / стран Совета Европы.
Национальный законодательный	Министерство здравоохранения, Регуляторные органы (FDA, EMA)	Законы о обращении ЛС, Государственная Фармакопея (ГФ), Национальные стандарты	Обязательные законодательные требования на территории конкретного государства.
Локальный (Предприятие)	Служба качества предприятия (QA), Отдел контроля качества (QC)	Фармакопейные статьи предприятия (ФСП/НД), Технологические регламенты, СОП	Внутрипроизводственный контроль на конкретной фармацевтической площадке.

Пирамида документации фармацевтической системы качества (PQS)

Уровень 1: Стратегическая документация (Руководство по качеству)
Политика в области качества, цели качества, организационная структура PQS / ICH Q10.

Уровень 2: Нормативно-методические стандарты (ФС, НД, Валидационный мастер-план)
Фармакопейные статьи, спецификации на сырье и ГЛФ, VMP, протоколы квалификации.

Уровень 3: Регламентирующие процедуры (СОП / SOP, Технические регламенты)
Стандартные операционные процедуры, производственные инструкции, технологические регламенты.

Уровень 4: Записи и первичные данные (Records / Logbooks)
Маршрутные карты серий (Batch Records), протоколы анализа QC, журналы приборов (ALCOA+).

Структура и содержание Нормативной Документации (НД / ФС)

Раздел «Описание и Подлинность»

Установление внешнего вида, физико-химических постоянных (температура плавления, удельное вращение) и однозначная идентификация структуры (FTIR, UV-Vis, ВЭЖХ R_t).

Раздел «Испытания на чистоту»

Нормирование пределов родственных примесей (ICH Q3A/B), остаточных органических растворителей (ICH Q3C), тяжелых металлов (ICH Q3D) и микробиологической чистоты.

Раздел «Количественное определение»

Валидированные титриметрические, спектрофотометрические или хроматографические (ВЭЖХ/ГХ) методики с нормами содержания основного вещества (98.0–102.0% для АФИ).

Классификация документов по квалификации и валидации

Вид документа	*Разработчик / Ответственный*	*Основная цель документа*	*Обязательные структурные элементы*
Валидационный мастер-план (VMP)	Отдел валидации / Комитет качества	Стратегическое планирование всех валидационных работ на предприятии.	Перечень объектов, график работ, матрица рисков, распределение ресурсов.
Валидационный протокол (VP)	Инженер по валидации / Технолог	Детализированная программа проведения испытаний конкретного объекта.	Критерии приемлемости, объемы отбора проб, методы испытаний, формы записей.
Валидационный отчет (VR)	Инженер по валидации / Руководитель QA	Документальное подтверждение и анализ полученных результатов.	Сводка данных, статистический анализ, отклонения (Deviations), заключение.
Спецификация требований пользователя (URS)	Технологический отдел / Инженерия	Формирование исходных требований к оборудованию/системе.	Технические характеристики, классы чистоты, производительность, GMP-критерии.

Концепция валидационного жизненного цикла (V-Model / GAMP 5)

1. Проектный этап (Design)

- Сопоставление URS и Концептуального проекта
- Квалификация проекта (DQ)

2. Монтажный этап (Installation)

- Проверка комплектности и монтажа
- Квалификация монтажа (IQ)

3. Функциональный этап (Operation)

- Тестирование в граничных режимах
- Квалификация функционирования (OQ)

4. Эксплуатационный этап (Performance)

- Испытания на реальном продукте
- Квалификация эксплуатации (PQ) / PV

Основополагающие принципы и цели валидации процессов

Фундаментальные принципы:

• Принцип заложенного качества (Quality by Design): качество нельзя втиснуть или проверить в готовом продукте, оно закладывается на этапе проектирования.

• Принцип доказательности: документальное подтверждение того, что конкретный процесс стабильно приводит к ожидаемому результату.

• Принцип управления рисками (QRM): интенсивность валидации определяется степенью риска для здоровья пациента (ICH Q9).

Стратегические цели:

• Снижение вариабельности технологического процесса и минимизация рисков брака серий.

• Подтверждение воспроизводимости критических параметров процесса (CPP) и критических показателей качества (CQA).

• Обеспечение соответствия требованиям национальных и международных GMP инспекторатов (FDA, EMA, ЕЭК).

Сравнительный анализ подходов к валидации технологических процессов

Подход к валидации	*Временной этап проведения*	*Методологическая суть*	*Применимость в современной практике*
Перспективная (Prospective Validation)	До начала промышленного выпуска ЛС на рынок.	Проведение испытаний на 3 последовательных промышленных сериях в стандартных условиях.	Обязательный стандарт для всех новых лекарственных препаратов и производственных линий.
Сопутствующая (Concurrent Validation)	Во время коммерческого производства серий.	Выпуск серий на рынок параллельно с проведением валидационного контроля по решению QA.	Исключительные случаи: орфанные ЛС, препараты с ограниченным спросом или дефицит.
Непрерывная (Continuous Process Verification)	На протяжении всего жизненного цикла.	Мониторинг параметров процессов в реальном времени с использованием PAT и статистического контроля (SPC).	Современный подход в концепции Industry 4.0 и QbD (ICH Q8/Q11).
Повторная (Re-validation)	При внесении критических изменений.	Периодическая или внеплановая валидация при изменении оборудования, состава или технологии.	Применяется в рамках системы управления изменениями (Change Control).

Стадийный алгоритм валидации технологического процесса (Stage 1-3)

Этап 1: Проектирование (Process Design)

- Определение QTPP и CQA
- Установление CPP и Design Space
- Разработка стратегии контроля

Этап 2: Квалификация (Process Qualification)

- Квалификация инженерных систем (HVAC/PW)
- Квалификация оборудования (DQ-PQ)
- Промышленная валидация (PPQ)

Этап 3: Непрерывное верифицирование (CPV)

- Мониторинг производственных трендов
- Статистический анализ (C_p, C_{pk})
- Управление изменениями (Change Control)

Валидация очистки оборудования (Cleaning Validation)

Критерии расчета допустимого переноса (MACO):

• Расчет на основе токсикологической оценки PDE (Permitted Daily Exposure) согласно руководствам EMA/ICH Q3D.

• Критерий 1/1000 от минимальной терапевтической дозы (Therapeutic Dose Criterion).

• Критерий 10 ppm (частей на миллион) остаточного продукта в следующем ЛС.

Методы отбора проб и анализа:

• Метод мазков (Swab Sampling): прямой отбор с наиболее трудноочищаемых участков поверхности (Worst-Case locations).

• Метод смывов (Rinse Sampling): косвенный отбор промывных вод для труднодоступных внутренних трубопроводов.

• Аналитические методы: TOC (общий органический углерод), ВЭЖХ, УФ-спектроскопия, электопроводность.

Валидационные характеристики аналитических методик (ICH Q2 (R1/R2))

Валидационный параметр	*Сущность характеристики*	*Методология экспериментальной оценки*	*Критерий приемлемости*
Специфичность (Specificity)	Способность однозначно определять аналит в присутствии компонентов матрицы.	Введение примесей, плацебо, продукты деградации, проверка пиковой чистоты (PDA).	Отсутствие интерференции на времени удерживания аналита.
Линейность (Linearity)	Наличие пропорциональной зависимости сигнала от концентрации аналита.	Анализ не менее 5 концентраций в диапазоне 80–120% (для количественного определения).	Коэффициент корреляции $R^2 \geq 0.999$, y-пересечение < 2.0%.
Правильность (Accuracy)	Близость полученного результата к истинному значению.	Тест добавок (Spiking) на 3 уровнях концентрации (80%, 100%, 120%) по 3 повтора.	Средний процент открываемости (Recovery) 98.0–102.0%.
Прецизионность (Precision)	Сходимость (Repeatability) и промежуточная прецизионность.	Анализ 6 параллельных навесок одного анализатора / 2 аналитика / 2 дня.	Относительное стандартное отклонение RSD ≤ 2.0%.

Этапы валидации аналитической методики в лаборатории

1. Разработка и оптимизация	*2. Составление Протокола*	*3. Эксперимент и анализ*	*4. Валидационный отчет*
• Выбор хроматографической колонки и подвижной фазы • Оптимизация условий детектирования	• Определение целевого назначения методики • Фиксация критериев приемлемости (ICH Q2)	• Проведение серии аналитических испытаний • Статистическая обработка данных (RSD, R^2)	• Оформление VR, утверждение QA • Включение методики в НД / ФС

Трансфер аналитических методик (Analytical Method Transfer)

Варианты трансфера методик:

• Сравнительное межлабораторное тестирование (Comparative Testing): параллельный анализ одних и тех же серий в передающей (SU) и принимающей (RU) лабораториях.

• Совместная валидизация (Co-validation): участие принимающей лаборатории в межлабораторной валидации методики.

• Повторная валидация (Re-validation): полная или частичная валидация методики на оборудовании принимающей лаборатории.

Критерии успеха трансфера:

• Наличие утвержденного Протокола трансфера аналитической методики с фиксированными статистическими критериями.

• Статистическое совпадение средних результатов анализов между лабораториями (двусторонний t-критерий Стьюдента).

• Отсутствие значимых различий в прецизионности между лабораториями (F-критерий Фишера).

Матрица оценки рисков при повторной валидации (Change Control)

Тип производственного изменения	*Степень риска (QRM)*	*Необходимый объем валидационных работ*	*Нормативное действие*
Замена аналитического оборудования на аналогичное	Низкий (Low)	Проведение ревалидации промежуточной прецизионности и трансфера.	Уведомление QA, внесение изменений в СОП.
Изменение поставщика фармацевтической субстанции (API)	Высокий (High)	Полная повторная валидация 3 серий процесса (PV), проверка профиля примесей.	Внесение изменений в регистрационное досье (Вариация типа II).
Перенос производства на новую производственную площадку	Критический (Critical)	Квалификация чистых зон/оборудования (DQ-PQ), полная валидация процессов и очистки.	Новая регистрация / Масштабный трансфер с инспектированием.
Модернизация ПО хроматографической системы (CDS)	Средний (Medium)	Валидация компьютерных систем (CSV / GAMP 5), проверка целостности данных.	Валидационный отчет CSV, актуализация доступа.

Выводы

1. Системный подход к стандартизации: Стандартизация фармацевтической продукции базируется на строгом иерархическом комплексе нормативной документации (Фармакопеи ЕАЭС/Ph. Eur./USP, ФС, НД, СОП), гармонизированном с руководствами ICH и правилами GxP, что формирует нормативно-правовой фундамент качества ЛС.

2. Доказательный базис валидации: Валидация технологических процессов (PV) и аналитических методик (ICH Q2) является обязательным научно-экспериментальным инструментом доказательства воспроизводимости производства, гарантирующим соответствие каждой серии лекарственного средства установленным критериям спецификации.

3. Жизненный цикл и интеграция QRM: Современный валидационный подход смещается от изолированных испытаний готовой продукции к концепции непрерывной верификации (Continuous Process Verification) в рамках жизненного цикла продукта с использованием принципов Quality by Design (QbD / ICH Q8) и управления рисками (QRM / ICH Q9).

4. Гарантия терапевтической безопасности: Валидация очистки (Cleaning Validation), контроль трансфера методик и строгое управление изменениями (Change Control) обеспечивают предотвращение перекрестной контаминации и гарантируют химическую, микробиологическую и терапевтическую безопасность для пациентов.