



Продолжающаяся верификация процесса производства в ходе жизненного цикла (Ongoing Process Verification) как часть требований Приложения № 15 к GMP ЕАЭС

ФУТЫШ КИРИЛЛ БОГДАНОВИЧ



TRADITIONAL VALIDATION (традиционный подход) – Классический подход к валидации процесса, основанный на валидации на трех последовательных промышленных сериях продукции

CONTINUING PROCESS VERIFICATION (непрерывная верификация процесса) - альтернативный подход к валидации процесса, при котором производственный процесс постоянно контролируется и оценивается. Подход основан на «QBD» или качество через дизайн, при котором на этапе разработки продукта уже имеется достаточное количество экспериментальных данных и контроль за основными производственными параметрами.

HYBRID OPTION (Гибридный подход) – подход, предусматривающий применение традиционного подхода в комбинации с непрерывной верификацией процесса производства, может быть использован при наличии значительного объема знаний о продукции, знаний и понимания процесса производства этой продукции, основанных на предшествующем опыте производства и данных о произведенных ранее сериях продукции.

ONGOING PROCESS VERIFICATION (Продолжающаяся верификация процесса) - документально оформленное доказательство того, что процесс производства остается под контролем при производстве промышленных серий продукции.

Плюсы Непрерывной верификации

- Оценка процесса в динамике
- Для компаний с большим портфелем продукции и стабильными процессами – экономия ресурса

Плюсы традиционного подхода

- Оценка процесса в определенной точке жизненного цикла
- Для компаний с небольшим штатом и небольшим портфелем продукции – экономия ресурса

Традиционная валидация процесса на трех сериях продукции с периодической ревалидацией

Непрерывная верификация процесса

Гибридный вариант: Первичная валидация в традиционном формате, вместо ревалидации – непрерывная верификация процесса.

График традиционной валидации/Traditional Validation Schedule



Управляемость
процессом/Process
controllability

Ревалидация
процесса/Process
revalidation

Рутинный
процесс/Routine
process

Рутинный
процесс/Routine
process

Валидация
процесса/Process
validation

Технологический
трансфер/Technological transfer

Этап разработки процесса /Process
development

Жизненный цикл
процесса/ Process lifecycle

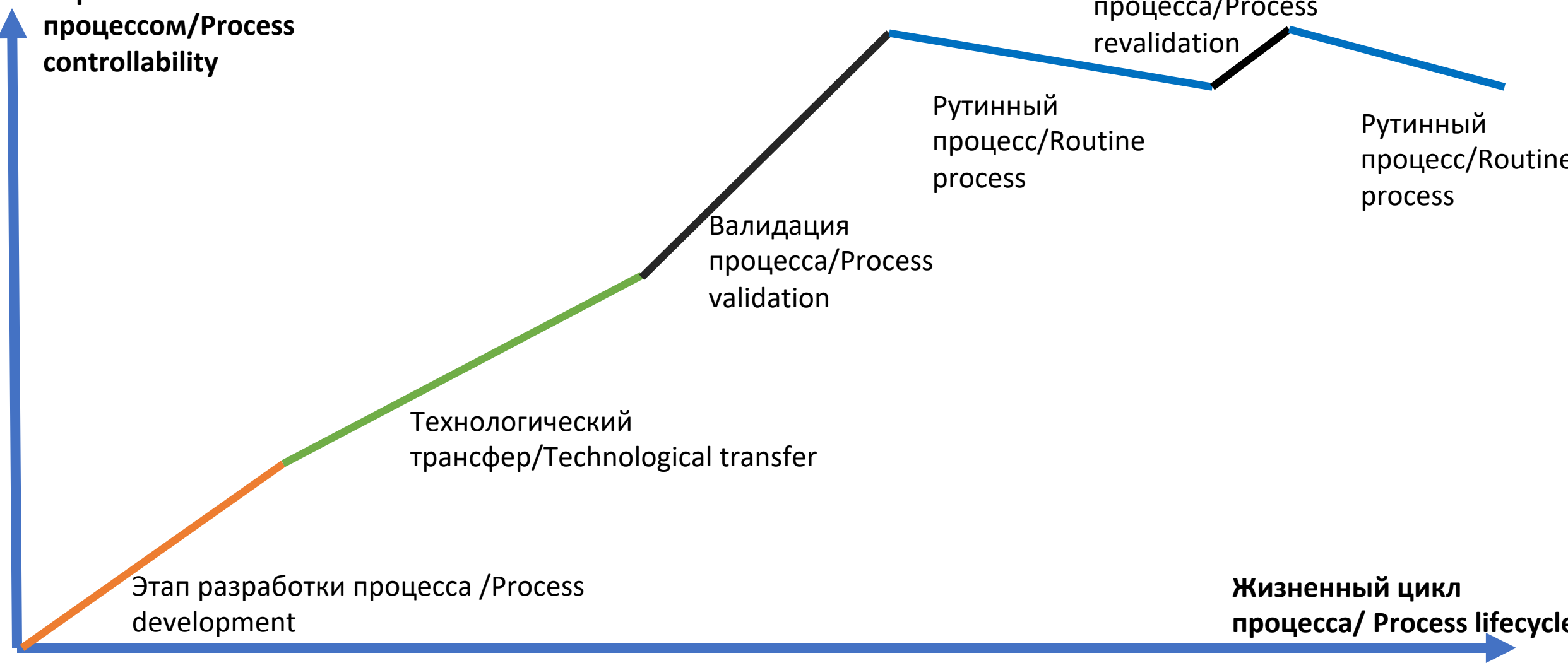


График непрерывной верификации процесса/Continuous process verification Schedule



Управляемость
процессом/Process
controllability

Валидация
процесса/Process
validation

Рутинный
процесс/Routine
process

Периодический обзор
валидационного статуса/Periodic
review of validation status

Технологический
трансфер/Technological transfer

Этап разработки процесса /Process
development

Жизненный цикл
процесса/ Process lifecycle

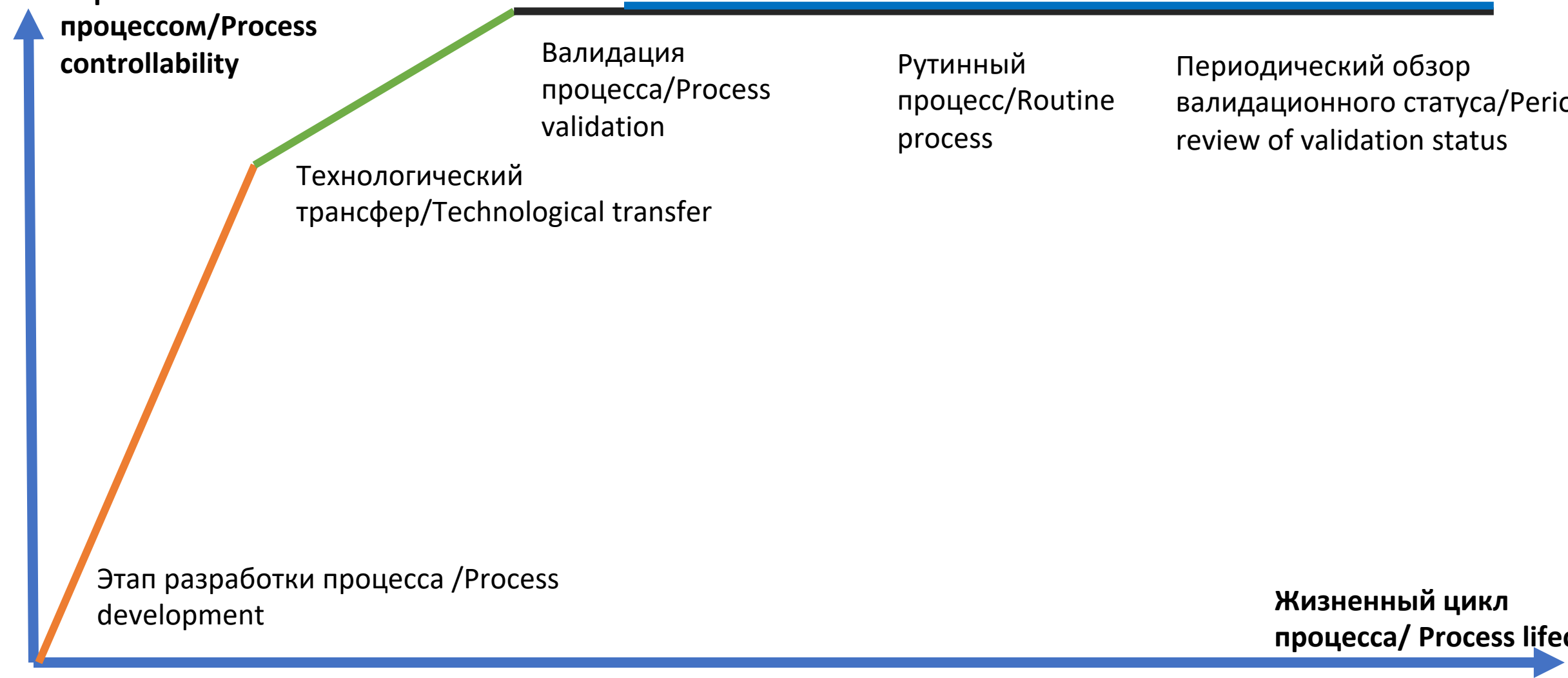


График гибридной валидации процесса/Hybrid Process



Управляемость
процессом/Process
controllability

Непрерывная верификация процесса/Continuous process verification

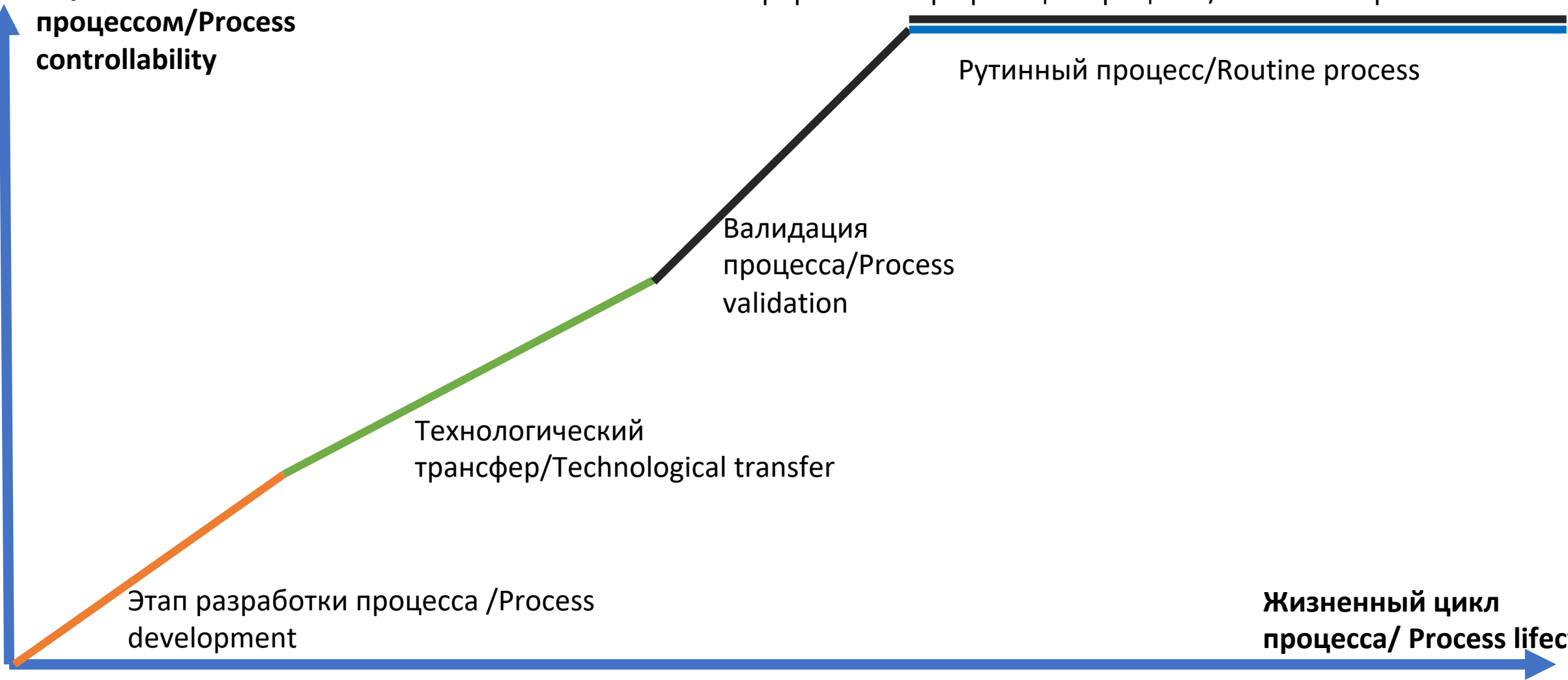
Рутинный процесс/Routine process

Валидация
процесса/Process
validation

Технологический
трансфер/Technological transfer

Этап разработки процесса /Process
development

Жизненный цикл
процесса/ Process lifecycle



Традиционная валидация

- Лучшая управляемость процессом на старте
- Возможность найти несоответствия в этапах разработки и трансфера

Непрерывная верификация

- Основные данные базируются на процессе разработки
- С рутинной фазы позволяет лучше контролировать процесс

Гибридный подход

- Лучшая управляемость процессом на старте
- С рутинной фазы позволяет лучше контролировать процесс

5.28. Положения пунктов 5.28 – 5.32 настоящих Требований применимы ко всем 3 подходам к валидации процесса производства (традиционному подходу, непрерывной верификации и гибриднему подходу).

5.29. Производителям необходимо осуществлять мониторинг качества продукции и оценивать релевантные тенденции процесса производства в целях обеспечения гарантии поддержания контролируемого состояния продукции на протяжении ее жизненного цикла.

5.30. Объем и периодичность продолжающейся верификации процесса производства подлежат регулярной оценке производителем лекарственного препарата, так как в любой момент жизненного цикла продукции может потребоваться их изменение, исходя из изменения понимания процесса производства, а также пригодности процесса производства при его продолжающейся верификации.

5.31. Необходимо осуществлять продолжающуюся верификацию процесса производства в соответствии с утвержденным протоколом или эквивалентным документом, а также разработать форму отчета для документирования полученных результатов. При необходимости должны быть использованы статистические инструменты для подтверждения выводов, касающихся вариабельности и возможностей указанного процесса производства, а также для обеспечения гарантии сохранения контролируемого состояния.

5.32. Продолжающуюся верификацию процесса производства необходимо использовать на протяжении всего жизненного цикла продукции для поддержания ее валидированного статуса, который должен быть указан в обзоре по качеству. Кроме того, необходимо рассматривать вопросы о внедрении в дальнейшем дополнительных изменений в процесс продолжающейся верификации, а также об оценке необходимости осуществления дополнительных действий (например, расширенного отбора проб).

5.28.

Нужно ли делать Продолжающуюся верификацию?
Да, не зависимо от выбранного подхода.

5.29

1) На что фокус? – Контроль состояния продукции и процессных трендов.

2) Что это означает? CPP, IPC, параметры работы оборудования и инженерных систем (если не включены в IPC).

CPP – все. IPC – в зависимости от степени возможного влияния на процесс. Инженерные системы и оборудование, если могут повлиять на качество и не включены в CPP или IPC
CPP и IPC – 3 сигма.

Инженерные системы – 6 сигма

5.30.

Динамичность процесса.

Необходимо установить периодичность и полноту анализа и, при необходимости, корректировать эти аспекты

5.31

Необходимо разработать форму отчета и использовать статистические инструменты

5.32

Необходимо оценивать достаточность объема информации для оценки статуса процесса

Ревалидация процесса/Process revalidation



Управляемость
процессом/Process
controllability

Рутинный
процесс/Routine
process

Ревалидация
процесса/Process
revalidation

Рутинный
процесс/Routine
process

Ревалидация
процесса/Process
revalidation

Жизненный цикл
процесса/ Process lifecycle

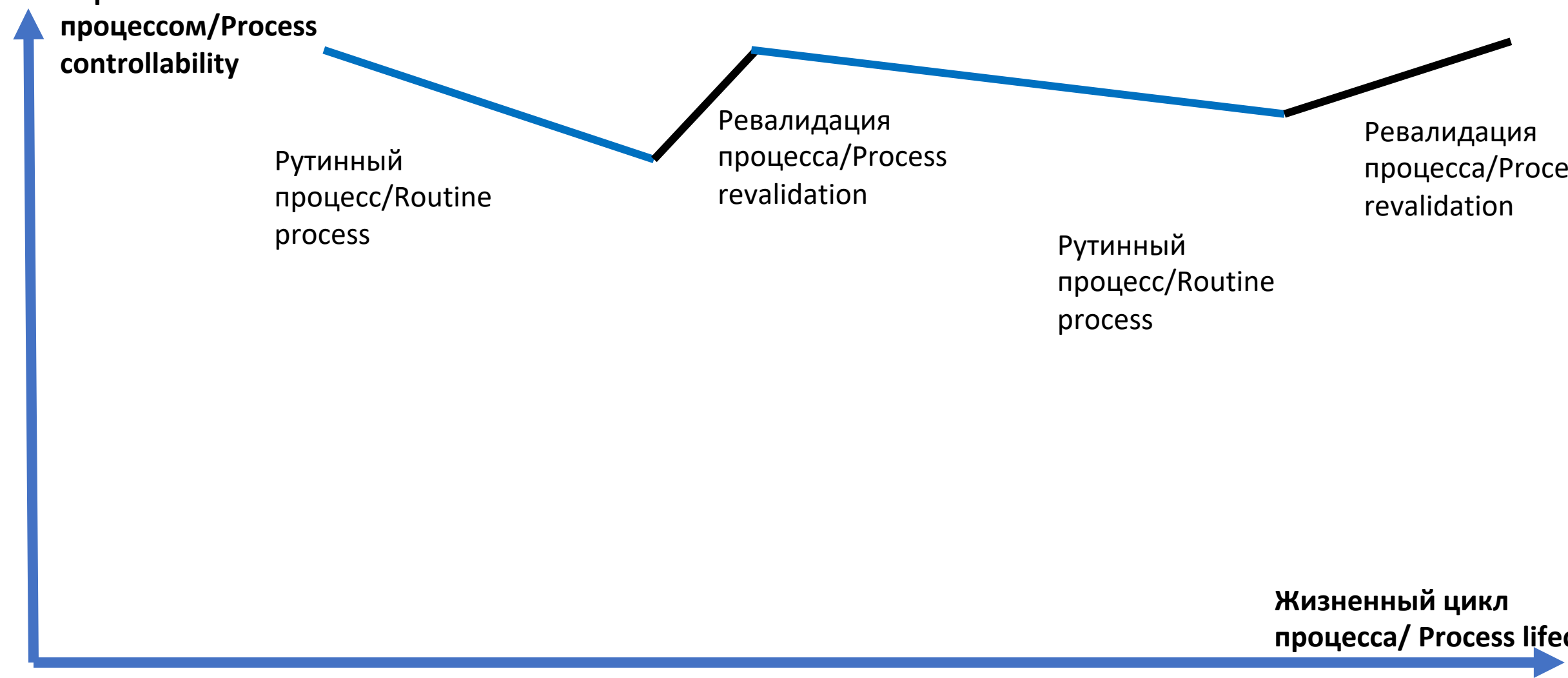


График продолжающейся верификации процесса/Ongoing process verification Schedule



**Управляемость
процессом/Process
controllability**

Рутинный процесс/Routine process

Продолжающаяся верификация процесса/Ongoing process verification

**Жизненный цикл
процесса/ Process lifecycle**

Документирование OPV

- Должна быть установлена периодичность промежуточного контроля и периодичность отчетов. Например годовой отчет, с промежуточным ежемесячным отчетом.
- В OPV включаются: СРР, репрезентативные ИРС, Показатели критических объектов, влияющих на качество продукции.
- Используются следующие статистические методы: Индекс воспроизводимости процесса (C_{pk}), 3 сигма, 6 сигма (для показателей качества инженерных систем).
- Должны быть установлены и подвергаться периодической оценке границы для контроля процессов

Проработанная стратегия контроля на весь жизненный цикл продукции:

- Постоянный контроль за тенденциями, которые могут привести к отклонениям в процессе
- Непрерывный процесс контроля, а не в момент несоответствия СРР
- Зачастую период ревалидации для процесса составляет 3-5 лет, что логично исходя из количества серий и отсутствия изменений в процессе. Минимальные периоды оценки продолжающейся верификации, составляют обычно месяц или квартал.

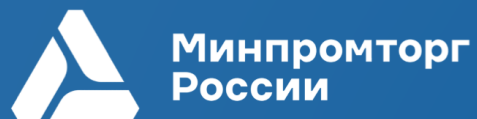
11.4.

Для оценки запланированных изменений, в частности для определения потенциального влияния на качество продукции, фармацевтические системы качества, документацию, валидацию, регуляторный статус, калибровку, обслуживание, а также на любые другие системы, с целью предотвращения непредвиденных последствий и планирования необходимых действий по валидации, верификации или повторной квалификации процесса производства должен использоваться процесс управления рисками для качества

При использовании Продолжающейся верификации процесса с инструментом контроля изменений и оценки отклонений, можно говорить об эффективности процесса.

Спасибо за внимание/
Thank you for your attention

ОРГАНИЗАТОРЫ



S GROUP

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННО-
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

Фармацевтический
ВЕСТНИК

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ФАРММЕДПРОМ