

УДК 615.451 + 658.5.012.7 + 57.087.1  
DOI: 10.20535/1810-0546.2017.3.101132

Т.М. Луценко<sup>1,2</sup>, Ю.В. Горшунов<sup>3</sup>, В.В. Мотроненко<sup>2</sup>, О.Ю. Галкін<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>ТОВ “УА “ПРО-ФАРМА”, Київ, Україна

<sup>2</sup>КПІ ім. Ігоря Сікорського, Київ, Україна

<sup>3</sup>ДП “Науково-дослідний конструкторсько-технологічний інститут міського господарства”, Київ, Україна

## ОЦІНКА РИЗИКІВ У ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРЛЕЙКІНУ-7 ЛЮДИНИ ТА ЇЇ ПЕРСПЕКТИВНА ВАЛІДАЦІЯ

**Background.** Quality management is a very important activity of any industrial enterprise, especially when it comes to manufacturing products in health care (drugs, including medical immunobiological preparations, medical devices, cosmetics, dietary supplements, etc.). Risk-oriented thinking enables an organization to identify factors that may cause rejection of its processes and its quality management system for planned results to establish preventive controls to minimize negative impacts and the greatest possible shaft advantage of the opportunities as they arise. The logical continuation of the risk assessment is validation processes. This article is a fragment of the complex scientific and technical work on the development and standardization of biotechnology products based on recombinant human interleukin-7 (rhIL-7). **Objective.** Justification for approaches to risk assessment in the technology for getting preparation based on rhIL-7 in the form of nasal spray and particularly risk assessment of the production process, and perspective validation of developed technologies.

**Methods.** The methodology of risk assessment according to ISO 14971:2009 “Medical devices. Guidelines for risk management” was used. Pharmacopoeial methods were used to control the process and product quality (potentiometric determination of pH, osmolality, sterility). The integrity of the filters was determined by the method according to the manometer producer.

**Results.** The work consistently study approaches to risk assessment in the technology for getting preparation based on rhIL-7 in the form of nasal spray and particularly risk assessment of the production process, and the validation of promising technologies developed. Selection of guidelines on risk assessment was conducted for Guidelines for Good Manufacturing Practices, ISO 9001:2015, ISO 13485:2005, and ISO 14971:2009. The greater acceptability of the use of the past two standards was showed. Technological production scheme is presented and qualitative approach to analyze the identified risks is applied. For the most critical stage of production (preparation of sterile solution) the validation process is conducted.

**Conclusions.** The feasibility of risk assessment in the technology for getting preparation based on rhIL-7 in the form of nasal spray according to ISO 14971:2009 together with the system using risk analysis and critical control points is theoretically justified. It was found that the most critical step in the production is part of the preparation of a sterile solution, which includes the preparation of intermediate filtering and sterilizing drug. The conducted prospective validation of the most critical stages of the technology demonstrated its stability and compliance with established eligibility criteria.

**Keywords:** recombinant human interleukin-7; quality management; risk analysis; critical control points; validation.

### Вступ

Управління якістю є вкрай важливим напрямом діяльності будь-якого промислового підприємства, особливо якщо мова йде про виготовлення продукції в системі охорони здоров'я (лікарські засоби, у т.ч. медичні імунобіологічні препарати, медичні вироби, косметичні засоби, дієтичні добавки тощо). Управління якістю охоплює такі процеси: формування політики у сфері якості та встановлення цілей у цій сфері, процеси, щоб досягати цих цілей через планування, забезпечування, контролювання та поліпшування якості. До технічних аспектів управління якістю серед іншого відносять: використання у вироб-

ництві останніх світових стандартів або стандартів, що перевищують рівень світових; контроль продукції на кожному етапі в процесі виробництва з використанням необхідних засобів контролю; забезпечення керованості всіма процесами і простежування кожної одиниці продукції; регулярний перегляд технологій [1, 2].

Базовими принципами для формування системи управління якістю є процесний підхід, елементами якого є цикл “Plan–Do–Check–Act” (PDCA) (“Плануй–Виконуй–Перевірй–Дій”) та ризик-орієнтоване мислення. Ризик-орієнтоване мислення дає змогу організації визначати чинники, які можуть спричинити відхилення її процесів та її системи управління якістю від запла-

\* corresponding author: alexfbt@gmail.com

нованих результатів, щоб установлювати запобіжні заходи контролю для зменшення негативних впливів і якнайбільшого використання можливостей, у міру їх виникнення. Слід зазначити, що під ризиком мається на увазі вплив невизначеності, а будь-яка невизначеність може мати позитивний чи негативний вплив. Позитивний відхил, зумовлений ризиком, може забезпечувати певну можливість, але не всі позитивні впливи ризику ведуть до можливостей [1, 3].

Логічним продовженням оцінювання ризиків є валідація технологічних процесів, під якою прийнято розуміти документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і приводить до отримання цільового продукту, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і характеристикам якості. Перспективну валідацію проводять до початку серійного виробництва продукції, призначеної для продажу [4].

Дійсна стаття є фрагментом комплексної науково-технічної роботи із розроблення біотехнології та стандартизації препаратів на основі рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини (рІЛ-7). На попередніх етапах нами було обгрунтовано склад і технологію отримання препарату у формі назального спрею (крапель) [5, 6], а також розроблено підходи до біологічної стандартизації продукції [7, 8].

### Постановка задачі

Метою роботи є обгрунтування підходів із оцінки ризиків у технології отримання препарату на основі рІЛ-7 людини у формі назального спрею та власне оцінка ризиків виробничого процесу, а також перспективна валідація розробленої технології.

### Матеріали і методи

*Препарат рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини.* Для досліджень використовували препарат рІЛ-7 у формі назального спрею [5], ТОВ "УА "ПРО-ФАРМА", Україна.

*Методика оцінки ризиків.* За основу методики оцінки ризиків було використано підходи, які сформовано у ДСТУ ISO 14971:2009 "Вироби медичні. Настанови щодо управління ризиком" [9].

*Фармакопейні та фармако-технологічні методи дослідження.* Для контролю технологічного процесу та якості препарату використовували такі фармакопейні методики [10]: потенціометрич-

не визначення рН, осмоляльність, стерильність. Цілісність фільтрів (відсутність механічних дефектів) визначали за допомогою дифманометра згідно з методикою виробника.

### Обгрунтування підходів із оцінки ризиків у технології отримання препарату

Для виробництв різних видів продукції у сфері охорони здоров'я застосовуються різні керівні (нормативні) документи, що регламентують оцінювання ризиків та управління ними. Готова продукція, виробництво якої має бути оцінено з позицій наявних (можливих) ризиків, виготовляється згідно з ТУ У 20.4-34414427-013:2017 "Засіб профілактично-гігієнічний. Технічні умови". Для такого роду продуктів, на нашу думку, не доцільно застосовувати підходи до оцінки ризиків на основі принципів належної виробничої практики [4], оскільки цей документ накладає додаткові вимоги та обмеження, що є актуальними саме для лікарських засобів. Загальні підходи до оцінки ризиків сформовано у стандарті ДСТУ ISO 9001:2015 "Системи управління якістю. Вимоги" [1]. Вимоги цього документу є загальними, призначеними для застосування будь-якими організаціями, незалежно від їх типу чи розміру, а також від продукції, яку вони постачають. У той же час профілактично-гігієнічні засоби слід відносити до продукції у системі охорони здоров'я, що повинно ставити специфічні вимоги до їх виготовлення, а отже, й до оцінки ризиків. Виходячи із наведеного вище, вважаємо найбільш прийнятним застосування у цьому випадку стандартів ДСТУ ISO 13485:2005 "Вироби медичні. Системи управління якістю. Вимоги щодо регулювання" та ДСТУ ISO 14971:2009 "Вироби медичні. Настанови щодо управління ризиком" [9, 11]. Останній документ встановлює процес, згідно з яким виробник визначає небезпеки, пов'язані з медичними виробами, для визначення та оцінювання відповідних ризиків, контролювання цих ризиків та моніторингу ефективності такого контролювання. Зазначимо, що цей стандарт не вимагає від виробника наявності системи менеджменту якості, однак управління ризиками може бути складовою частиною системи менеджменту якості.

### Оцінка ризиків виробничого процесу отримання препарату

Відповідно до ДСТУ ISO 14971:2009, відсутність контролювання виробничого процесу може поставити під сумнів вимоги щодо безпеки про-

дукції, яка виробляється. Для контролювання таких ризиків важливо ідентифікувати елементи виробничого процесу. Деякі з цих ризиків можна найбільш ефективно контролювати за допомогою ретельної уваги до процесу виробництва. У цих випадках може бути корисним такий метод, як система аналізування ризиків і критичних контрольних точок (Hazard Analysis and Critical Control Point, НАССР), яка передбачає системний підхід до ідентифікації, оцінювання та контролювання небезпек. Основне зведення положень НАССР складено із семи принципів: аналізування небезпек і визначення запобіжних заходів; визначення критичних контрольних точок (ККТ); встановлення критичних обмежень; моніторинг кожної ККТ; визначення коригувальних дій; визначення процедур контролю; визначення процедур ведення записів і документації.

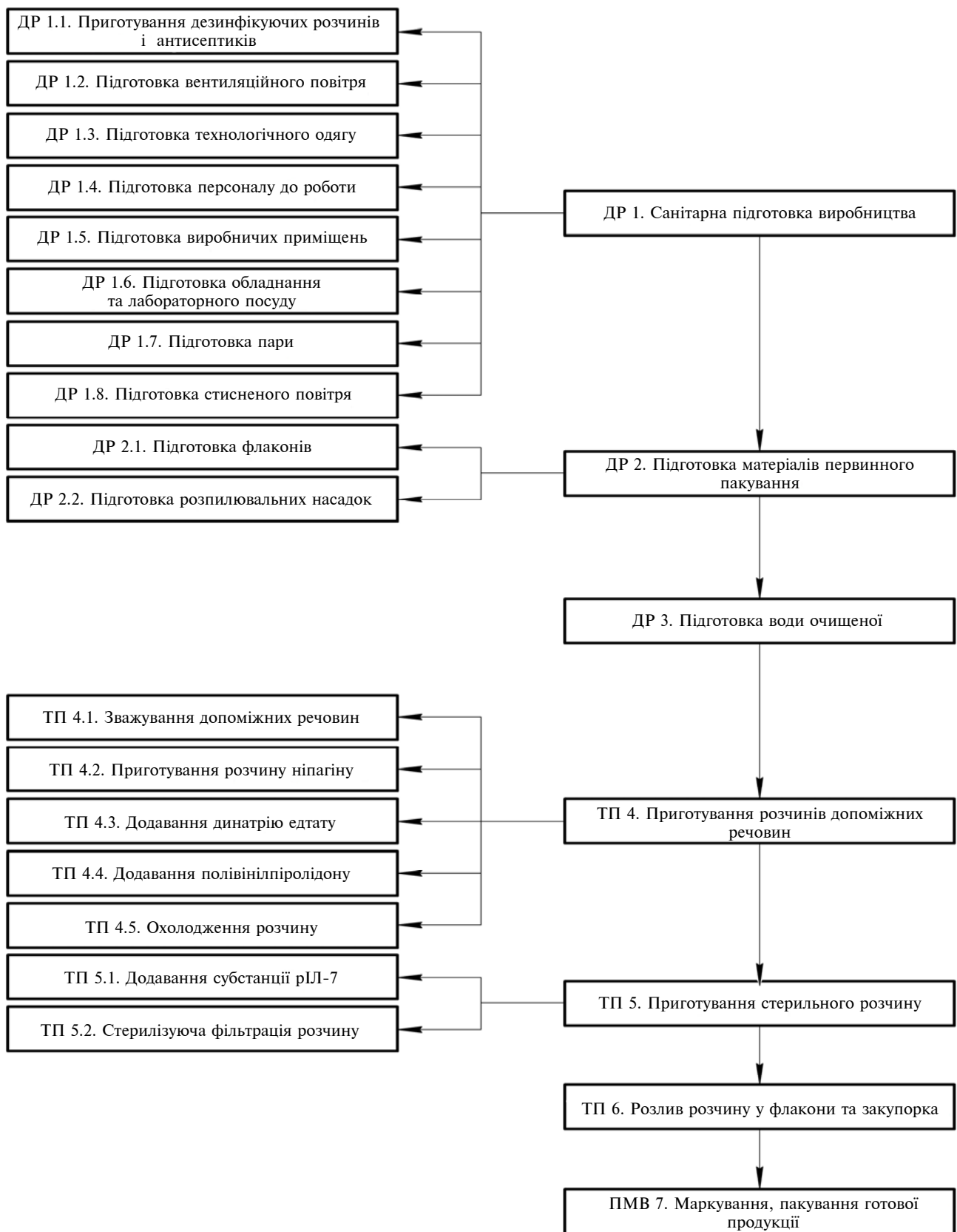
Отже, вихідною точкою для оцінки ризиків є аналіз технологічного процесу. Технологічна схема (ТС) виробництва наведена на рисунку. Здебільшого ТС є традиційною для виробництва назальних спреїв (крапель), проте має низку особливостей, які обумовлені природою активного інгредієнта. Зважаючи на підвищену лабільність рІЛ-7 людини (можлива інактивація під впливом підвищеної температури, а також за рахунок мікробіологічного забруднення препарату), ми передбачили додатковий етап технології – стерилізуючу фільтрацію розчину препарату перед його розливом у первинну упаковку (флакони). Слід зазначити, що вимоги керівних документів [10] до мікробіологічної чистоти нестерильних форм для назального застосування є не такими суворими: у таких препаратах допускається загальне число аеробних мікроорганізмів не більше  $10^2$  КУО/мл, загальне число дріжджових і плісневих грибів не більше  $10^1$  КУО/мл, не допускається наявність *Staphylococcus aureus* у 1 мл, не допускається наявність *Pseudomonas aeruginosa* в 1 мл.

На основі аналізу ТС нами визначено такі ККТ: 1) підготовка матеріалів первинного пакування (полімерні флакони та розпилювальні насадки надходять на виробництво у стерильному вигляді після іонізуючої стерилізації, а отже, некоректне розкриття відповідного пакування може призводити до мікробної контамінації первинного пакування засобу) (очікуваний ризик  $R_1$ ); 2) приготування розчинів допоміжних речовин (ризики цієї стадії виробництва адресовано до правильного зважування відповідних речовин та їх введення до розчину, що готується) (очікуваний ризик  $R_2$ ); 3) додавання субстанції рІЛ-7 до готового розчину допоміжних речовин (критич-

ність цієї стадії обумовлена лабільністю самої біологічної субстанції, про що згадувалося раніше) (очікуваний ризик  $R_3$ ); 4) стерилізуюча фільтрація розчину засобу (ризики цього процесу адресуються до збереження цілісності фільтра, а також до його мікробіологічної та/або хімічної контамінації) (очікуваний ризик  $R_4$ ); 5) розлив розчину у флакони та їх закупорювання (ризики цієї стадії обумовлені можливістю мікробіологічної та/або хімічної контамінації продукту і відхиленням у дозуванні розчину у флакони) (очікуваний ризик  $R_5$ ).

Зазначимо, що під ризиком ми розуміємо комбінацію вірогідності виникнення шкоди та ступінь тяжкості цієї шкоди. Це не означає, що ці два фактори додають для того, щоб оцінити ризик. Зважаючи на специфіку засобу та спосіб його застосування, а також на обмеженість досвіду щодо технології його отримання (наразі доступні дані щодо виробництва лише дослідно-промислових серій), пропонуємо використовувати якісний підхід до аналізування ризиків. У цьому випадку вибрано типовий підхід – застосування N-M-матриці для опису вірогідності та тяжкості ризику в кожній небезпечній ситуації. Нами вибрано такі якісні рівні тяжкості: значний (зворотне значне ушкодження або відсутність ефективності засобу), помірний (зворотне незначне ушкодження), незначний (не призводить до ушкодження). Якісні рівні вірогідності: високий (можливий, трапляється часто), середній (можливий, але трапляється не часто), низький (навіть чи трапляється, рідко). Таким чином, було виявлено два найбільш критичних процеси: приготування напівпродукту (ТП 5.1) та стерилізуюча фільтрація препарату (ТП 5.2) (табл. 1). Обидва процеси відносяться до стадії технологічної схеми ТП 5. Приготування стерильного розчину.

Наступним етапом роботи було проведення перспективної валідації технологічного процесу, яку вирішено проводити саме для найкритичнішої ділянки виробництва (ТП 5). Для формування валідаційного плану та його реалізації необхідно було визначити перелік найважливіших контрольних точок виробництва зазначеної стадії. У табл. 2 наведено результати аналізу щодо визначення контрольних точок для стадії ТП 5. Результати контролю технологічного процесу за наведеними параметрами для трьох послідовних дослідно-промислових серій препарату засвідчили відповідність фактичних значень параметрів нормативним значенням, а отже, його можна вважати ефективним, стабільно повторюваним.



Технологічна схема виробництва назального спрею на основі рІЛ-7

**Таблиця 1.** Матриця ризиків виробничого процесу

		Якісні рівні тяжкості		
		незначний	помірний	значний
Якісні рівні вірогідності	високий		R <sub>5</sub>	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>
	середній	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	
	низький			

**Таблиця 2.** Перелік контрольних точок виробництва стадії ТП 5. Приготування стерильного розчину

Підстадія технологічного процесу	Контрольна точка	Параметр для контролювання	Нормативне значення параметра	Методи контролю і/або прилад	Періодичність контролю
ТП 5.1. Додавання субстанції рІЛ-7	Кт 5.1.1	Температура розчину	2–8 °С	Термометр	Кожна серія
	Кт 5.1.2	Кислотність розчину	pH 7–8	ДФУ 2.0, 2.2.3, рН-метр	Кожна серія
ТП 5.2. Стерилізуюча фільтрація розчину	Кт 5.2.1	Цілісність фільтрів*	Відсутність механічних дефектів	Дифманометр	Періодично
	Кт 5.2.2	Стерильність	Стерильно	ДФУ 2.0, 2.6.1	Періодично
	Кт 5.2.3	Температура розчину	2–8 °С	Термометр	Кожна серія
	Кт 5.2.4	Осмоляльність	60–80 мосмоль/л	ДФУ 2.0, 2.2.35	Періодично

\*У процесі фільтрації послідовно використовуються фільтри з розміром пор 0,45 і 0,22 мкм.

## Висновки

У результаті проведених досліджень було теоретично обґрунтовано доцільність оцінки ризиків у технології отримання препарату на основі рІЛ-7 людини у формі назального спрею відповідно до ДСТУ ISO 14971 із застосуванням системи аналізування ризиків і ККТ. Було встановлено, що найбільш критичним етапом вироб-

ництва є ділянка приготування стерильного розчину, що включає приготування напівпродукту та стерилізуючу фільтрацію препарату. Проведена перспективна валідація найкритичніших етапів технології засвідчила її стабільність та відповідність встановленим критеріям прийнятності.

Подальші дослідження можуть бути спрямовані на оцінку ризиків інших лікарських форм (зокрема, ін'єкційних) на основі рІЛ-7 людини.

## Список літератури

1. Системи управління якістю. Вимоги: ДСТУ ISO 9001:2015 (ISO 9001:2015, IDT). – Чинний від 01–07–2016. – К.: ДП “УкрНДНЦ”, 2016. – 33 с.
2. Сучасний стан та тенденції розвитку нормативно-правового регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів / Н.О. Ветютнева, С.Г. Убогов, Л.Б. Пилипчук та ін. // Фармацевт. ж. – 2014. – 3. – С. 66–74.
3. Деренська Я.М. Управління якістю проекту в умовах фармацевтичного підприємства // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – 3. – С. 10–16.
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 [затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. № 798]. – К.: МОЗ України, 2016. – 358 с.
5. Обґрунтування складу та технології препарату на основі рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини / Т.М. Луценко, Л.М. Андрукова, О.Г. Фетісова та ін. // Вісник НУ “Львівська політехніка”. Сер. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2016. – 841. – С. 174–180.
6. Обґрунтування параметрів стандартизації препаратів на основі рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини / Т.М. Луценко, О.Ю. Галкін, О.Я. Карпенко та ін. // Вісник НУ “Львівська політехніка”. Сер. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2015. – 812. – С. 175–183.

7. *Методи* оцінки біологічної активності рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини і дослідження стабільності препарату на його основі / Т.М. Луценко, Д.Б. Старосила, С.Л. Рибалко, О.Ю. Галкін // Наукові вісті НТУУ "КПІ". – 2016. – № 3. – С. 48–54.
8. *Lutsenko T.N., Kovalenko M.V., Galkin O.Yu.* Validation of biological activity testing procedure of recombinant human interleukin-7 // *Ukr. Biochem. J.* – 2017. – **89**, № 1. – С. 82–89.
9. *Вироби* медичні. Настанови щодо управління ризиком: ДСТУ ISO 14971:2009. – Введено вперше; чинний від 01–01–2012. – К.: Держспоживстандарт України, 2009. – 68 с.
10. *Державна* фармакопея України. В 3 т. – 2-ге вид. – Х.: Укр. фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
11. *Вироби* медичні. Системи управління якістю. Вимоги щодо регулювання: ДСТУ ISO 13485:2005. – Введено вперше; чинний від 01–10–2006. – К.: Держспоживстандарт України, 2007. – 56 с.

## References

- [1] *Quality Management Systems. Requirements*, DSTU ISO 9001:2015 (ISO 9001:2015, IDT), 2016 (in Ukrainian).
- [2] N.O. Vetyutneva *et al.*, "Current status and trends of legal regulation in the field of drug quality", *Farmaceutychnyj Zhurnal*, vol. 3, pp. 66–74, 2014 (in Ukrainian).
- [3] Ya.M. Derenska, "Quality management project in a pharmaceutical company", *Upravlinnya, Ekonomika ta Zabezpechennya Yakosti v Farmaciyi*, vol. 3, pp. 10–16, 2011 (in Ukrainian).
- [4] *Medicines. Good Manufacturing Practice*, Guidance ST-N MOZU 42-4.0:2016 (approved by the Ministry of Health of Ukraine of 29.07.2016 no. 798), 2016 (in Ukrainian).
- [5] T.M. Lutsenko *et al.*, "Justification of composition and technology of preparation based on recombinant human interleukin-7", *Academic Journal of Lviv Polytechnic National University, Ser. Chemistry, Materials Technology and their Application*, vol. 841, pp. 174–180, 2016 (in Ukrainian).
- [6] T.M. Lutsenko *et al.*, "Substantiation of parameters for standardization of drugs based on recombinant human interleukin-7", *Academic Journal of Lviv Polytechnic National University, Ser. Chemistry, Materials Technology and their Application*, vol. 812, pp. 175–183, 2015 (in Ukrainian).
- [7] T.M. Lutsenko *et al.*, "Methods of assessing biological activity of recombinant human interleukin-7 and stability study of the preparation on its basis", *Naukovi Visti NTUU KPI*, no. 3, pp. 48–54, 2016 (in Ukrainian). doi: 10.20535/1810-0546.2016.3.65102
- [8] T.M. Lutsenko *et al.*, "Validation of biological activity testing procedure of recombinant human interleukin-7", *Ukr. Biochem. J.*, vol. 89, no. 1, pp. 82–89, 2017. doi: 10.15407/ubj89.01.082
- [9] *Medical Devices. Guidelines for Risk Management*, DSTU ISO 14971:2009, 2012 (in Ukrainian).
- [10] *State Pharmacopoeia of Ukraine*, vol. 1, 2nd ed. Kharkiv, Ukraine: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, 2015 (in Ukrainian).
- [11] *Medical Devices. Quality Management Systems. Regulatory Requirements*, DSTU ISO 13485:2005, 2007 (in Ukrainian).

Т.М. Луценко, Ю.В. Горшунов, В.В. Мотроненко, О.Ю. Галкін

## ОЦІНКА РИЗИКІВ У ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРЛЕЙКІНУ-7 ЛЮДИНИ ТА ЇЇ ПЕРСПЕКТИВНА ВАЛІДАЦІЯ

**Проблематика.** Управління якістю є вкрай важливим напрямом діяльності будь-якого промислового підприємства, особливо якщо мова йде про виготовлення продукції в системі охорони здоров'я (лікарські засоби, у т.ч. медичні імунобіологічні препарати, медичні вироби, косметичні засоби, дієтичні добавки тощо). Ризик-орієнтоване мислення дає змогу організації визначати чинники, які можуть спричиняти відхилення її процесів та її системи управління якістю від запланованих результатів, щоб уловити запобіжні заходи контролю для зменшення негативних впливів і якнайбільшого використання можливостей, у міру їх виникнення. Логічним продовженням оцінювання ризиків є валідація технологічних процесів. Стаття є фрагментом комплексної науково-технічної роботи із розроблення біотехнології та стандартизації препаратів на основі рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини (рІЛ-7).

**Мета дослідження.** Обґрунтування підходів із оцінки ризиків у технології отримання препарату на основі рІЛ-7 людини у формі назального спрею та власне оцінка ризиків виробничого процесу, а також перспективна валідація розробленої технології.

**Методика реалізації.** Було використано методик оцінки ризиків згідно з ДСТУ ISO 14971:2009 "Вироби медичні. Настанови щодо управління ризиком". Для контролю технологічного процесу та якості препарату використовували фармакопейні методики (потенціометричне визначення рН, осмоляльність, стерильність). Цілісність фільтрів визначали за допомогою дифманометра згідно з методикою виробника.

**Результати дослідження.** Послідовно проводяться обґрунтування підходів із оцінки ризиків у технології отримання препарату на основі рІЛ-7 людини у формі назального спрею та власне оцінювання ризиків виробничого процесу, а також перспективна валідація розробленої технології. Вибір керівних рекомендацій щодо оцінювання ризиків проводився серед Настанови з належної виробничої практики, ДСТУ ISO 9001:2015, ДСТУ ISO 13485:2005 та ДСТУ ISO 14971:2009. Показано більшу прийнят-

ність застосування останніх двох стандартів. Представлено технологічну схему виробництва та застосовано якісний підхід до аналізування визначених ризиків. Для найбільш критичної стадії виробництва (приготування стерильного розчину) проведено валідацію процесу.

**Висновки.** Теоретично обґрунтовано доцільність оцінки ризиків у технології отримання препарату на основі рІЛ-7 людини у формі назального спрею відповідно до ДСТУ ISO 14971:2009 із застосуванням системи аналізування ризиків і критичних контрольних точок. Встановлено, що найбільш критичним етапом виробництва є ділянка приготування стерильного розчину, яка включає приготування напівпродукту та стерилізуючу фільтрацію препарату. Проведена перспективна валідація найкритичніших етапів технології засвідчила її стабільність і відповідність встановленим критеріям прийнятності.

**Ключові слова:** рекомбінантний інтерлейкін-7 людини; управління якістю; аналіз ризиків; критичні контрольні точки; валідація.

Т.Н. Луценко, Ю.В. Горшунов, В.В. Мотроненко, А.Ю. Галкин

#### ОЦЕНКА РИСКОВ В ТЕХНОЛОГИИ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-7 ЧЕЛОВЕКА И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВНАЯ ВАЛИДАЦИЯ

**Проблематика.** Управление качеством является крайне важным направлением деятельности любого промышленного предприятия, особенно если речь идет об изготовлении продукции в системе здравоохранения (лекарственные средства, в т.ч. медицинские иммунобиологические препараты, медицинские изделия, косметические средства, диетические добавки и т.д.). Риск-ориентированное мышление позволяет организации определять факторы, которые могут вызвать отклонения ее процессов и системы менеджмента качества запланированных результатов, чтобы устанавливать меры контроля для уменьшения негативных воздействий и наибольшего использования возможностей, по мере их возникновения. Логическим продолжением оценки рисков является валідація технологических процессов. Статья является фрагментом комплексной научно-технической работы по разработке биотехнологии и стандартизации препаратов на основе рекомбинантного интерлейкина-7 человека (рІЛ-7).

**Цель исследования.** Обоснование подходов по оценке рисков в технологии получения препарата на основе рІЛ-7 человека в форме назального спрея и собственно оценка рисков производственного процесса, а также перспективная валідація разработанной технологии.

**Методика реализации.** Была использована методика оценки рисков в соответствии с ДСТУ ISO 14971:2009 "Изделия медицинские. Руководство по управлению риском". Для контроля технологического процесса и качества препарата использовали фармакопейные методики (потенциометрическое определение рН, осмоляльность, стерильность). Целостность фильтров определяли с помощью дифманометра по методике производителя.

**Результаты исследования.** Последовательно проводятся обоснование подходов по оценке рисков в технологии получения препарата на основе рІЛ-7 человека в форме назального спрея и собственно оценивание рисков производственного процесса, а также перспективная валідація разработанной технологии. Выбор руководящих рекомендаций по оценке рисков проводился среди Руководства по надлежащей производственной практике, ДСТУ ISO 9001:2015, ДСТУ ISO 13485:2005 и ДСТУ ISO 14971:2009. Показано большую приемлемость применения последних двух стандартов. Представлена технологическая схема производства и применен качественный подход к анализу определенных рисков. Для наиболее критической стадии производства (приготовление стерильного раствора) проведена валідація процесса.

**Выводы.** Теоретически обоснована целесообразность оценки рисков в технологии получения препарата на основе рІЛ-7 человека в форме назального спрея в соответствии с ДСТУ ISO 14971:2009 с применением системы анализа рисков и критических контрольных точек. Было установлено, что наиболее критическим этапом производства является участок приготовления стерильного раствора, который включает приготовление полупродукта и стерилизующую фильтрацию препарата. Проведенная перспективная валідація критических этапов технологии показала ее стабильность и соответствие установленным критериям приемлемости.

**Ключевые слова:** рекомбінантний інтерлейкін-7 человека; управление качеством; анализ рисков; критические контрольные точки; валідація.

Рекомендована Радою  
факультету біотехнології і біотехніки  
КПІ ім. Ігоря Сікорського

Надійшла до редакції  
10 квітня 2017 року