

## USING THE BASIC PRINCIPLES OF HACCP AS A METHOD OF RISK ANALYSIS DURING THE VALIDATION PROCESS OF A SOLID FINISHED PRODUCT

A. Bugera

*National University of Food Technologies*

---

<b>Key words:</b> <i>Validation</i> <i>Risk analysis</i> <i>The production process</i> <i>The drug</i>	<b>ABSTRACT</b> Validation is a documented procedure that gives a high degree of assurance that a specific process, method, or system will consistently lead to results that match pre-established eligibility criteria. The value of the validation work is quite large, so the cost reduction should be performed a validation of critical processes. Proper identification of critical processes should be given much attention, since in this case the savings achieved greater financial resources and staff labor costs. One reliable method of determining the critical processes is the method used by the HACCP.
<b>Article history:</b> Received 05.04.2014 Received in revised form 20.04.2014 Accepted 01.05.2014	
<b>Corresponding author:</b> A. Bugera <b>E-mail:</b> annabygera@mail.ru	

---

## ВИКОРИСТАННЯ ОСНОВНИХ ПРИНЦИПІВ СИСТЕМИ НАССР ЯК МЕТОДУ АНАЛІЗУ РИЗИКІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВАЛІДАЦІЇ ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ТВЕРДОЇ ФОРМИ ГОТОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

А.Ю. Бугера

*Національний університет харчових технологій*

*Валідація — це документована процедура, яка дає високий ступінь впевненості в тому, що конкретний процес, метод або система буде послідовно призводити до результатів, які відповідають попередньо встановленим критеріям прийнятності. Значення досліджень з валідації є досить великим, тому для зменшення витрат доцільно проводити валідацію лише критичних процесів. Правильному визначенню критичних процесів слід приділяти велику увагу, тому що в цьому випадку досягається більша економія фінансових ресурсів підприємства й трудових затрат персоналу. Одним із надійних методів визначення критичних процесів є метод, що використовується системою НАССР.*

**Ключові слова:** валідація, аналіз ризиків, процес виробництва, лікарський засіб.

Прийняття в Україні міжнародних і європейських стандартів у сфері обороту лікарських засобів і перехід фармацевтичної промисловості на роботу за

правилами GMP (Правилами належної виробничої практики лікарських засобів) має на меті гуманні, економічні і політичні цілі і є необхідною умовою забезпечення якості лікарських засобів в інтересах споживачів, створення технічних бар'єрів, що гарантують надходження на національний ринок тільки якісних лікарських засобів, подолання технічних бар'єрів у сфері міжнародної торгівлі, виходу вітчизняних виробників на світові фармацевтичні ринки і збільшення експортного потенціалу.

У той же час, від виробників України не потребують організації на виробництві системи забезпечення якості за GMP EC. Тільки окремі підприємства на добровільній основі і за власною ініціативою працюють з дотриманням системи забезпечення якості. Дотримання вимог належної виробничої практики в Україні законодавчо не введено, тому дотримання GMP для українських виробників не є обов'язковим. Крім окремих підприємств, фармацевтична промисловість України під час виробництва лікарських засобів не виконує в повній мірі принципи та правила, встановлені в керівництві за GMP EC. Зокрема, критичні стадії виробничого процесу і значні зміни процесу не проходять валідацію, також не розроблена система відкликання серій продукції з продажу [1].

У правилах GMP увага виробників лікарських засобів звертається на необхідність виявлення критичних процесів і зон та їх постійний контроль з боку виробника. Обов'язковою також є наявність документованої системи контролю. Одним із важливих елементів цієї системи є валідація критичних процесів [2].

Валідація — це документована процедура, яка забезпечує високий ступінь впевненості в тому, що конкретний процес, метод або система буде послідовно призводити до результатів, які відповідають попередньо встановленим критеріям прийнятності.

Для зменшення витрат доцільно проводити валідацію лише критичних процесів. Одним із надійних методів визначення критичних процесів є метод, що використовується системою HACCP. Система HACCP базується на семи принципах:

- аналіз небезпек і профілактичні засоби кожного кроку процесу;
- критичні контрольні точки;
- критичні межі;
- система моніторингу критичних контрольних точок;
- корегувальні дії, які слід впровадити, якщо критична точка контрольна точка вийшла з-під контролю;
- система перевірки ефективності HACCP.

Валідація критичних зон і процесів. Процес виробництва стерильних лікарських засобів, що одержуються в асептичних умовах, відноситься до найбільш критичних процесів. Це пояснюється низкою причин:

- нестерильність цих препаратів може завдати важкої шкоди здоров'ю пацієнтів;
- процес виробництва є складним і залежить від багатьох факторів;
- контроль стерильності проводять для незначної частини серії, при цьому існує ймовірність одержання помилкового результату.

Валідацію процесу виробництва стерильних лікарських засобів часто проводять для більшого, ніж три, числа серій. Вартість валідації при цьому значна. Щоб зменшити витрати, валідують тільки критичні процеси.

Правильному визначенню критичних процесів слід приділяти велику увагу, тому що в цьому випадку досягається більша економія фінансових ресурсів підприємства й трудовозатрат персоналу. Існують наукові методи визначення критичних процесів. Одним із них є метод, що використовується системою HACCP і називається «деревом рішень».

Перед тим, як починати валідацію процесу, проводять кваліфікацію пов'язаного з ним устаткування, інженерних систем, чистих виробничих приміщень і зон. Особливу увагу при цьому варто приділяти кваліфікації критичних зон, тобто зон, у яких виконуються критичні процеси [3].

Критичні зони. Критичними процесами називають ті, які впливають на якість продукції. Це досить загальне визначення, що не дає чітких критеріїв для віднесення технологічного процесу до критичного або до некритичного. З цієї причини керівництва з GMP (US FDA, WHO) для точного визначення критичних процесів відсилають до систем аналізу ризиків, наприклад, HACCP. Система HACCP має універсальний метод для визначення критичних процесів, названий «деревом рішень». Цей метод являє собою певну систему питань-відповідей, що дозволяє безпомилково виявити всі критичні процеси. Типовим прикладом критичного процесу при виробництві стерильних лікарських засобів є процес стерильного наповнення продуктом первинної упаковки.

При виробництві стерильних лікарських засобів до критичних зон варто віднести зони, де виконуються асептичні операції, які, як правило, повинні виконуватися в зонах типу А. У критичних зонах, наприклад, у зоні наповнення первинної упаковки стерильним продуктом, останній перебуває в прямому контакті з повітряним середовищем приміщення, тому відповідність цього середовища високим вимогам чистоти (зона А) дозволяє гарантувати стерильність продукту при виконанні цього критичного процесу.

Керівництво US FDA містить низку нових положень. Перше з них стосується класифікації чистих приміщень, які використовуються для асептичного виробництва. Згідно з US FDA, конструкція цих приміщень повинна забезпечувати відповідність певним вимогам до концентрації мікроорганізмів і часток у повітряному середовищі. Відповідність вимогам багато в чому також залежить від розміщеного в приміщеннях устаткування, перероблюваних продуктів і виробничої активності персоналу. Необхідна якість повітряного середовища чистих приміщень повинна бути підтверджена отриманими в ході кваліфікаційних випробувань даними про концентрації мікроорганізмів і часток [4].

Первісна кваліфікація чистих приміщень включає оцінку якості повітря. На думку US FDA, досягнутий в експлуатованому стані клас чистоти повинен регулярно підтверджуватися даними мікробіологічного моніторингу, які служитимуть доказовою базою прийнятої класифікації чистих приміщень.

Друге нововведення полягає в тому, що US FDA рекомендує використовувати більш жорсткі, ніж це прийнято в Європейських правилах GMP, критерії прийнятності, що використовуються для класифікації чистих приміщень. Це нововведення складається з двох вимог:

– проводити кваліфікацію для експлуатованого стану чистого приміщення (зони), а не для оснащеного, як того вимагають Європейські правила GMP;

– використовувати більш жорсткі значення рівнів дії (максимально припустимі значення критеріїв прийнятності) для концентрації мікроорганізмів і часток, одержані в експлуатованому стані чистих приміщень і зон.

У табл. 1 наведено значення концентрації часток і мікроорганізмів, які використовуються як максимальні значення критеріїв (рівнів дії) для класифікації чистих приміщень згідно з GMP US FDA. Важливо, що відповідність критеріям варто підтверджувати за допомогою даних, одержаних у ході виконання виробничого процесу в безпосередній близькості від відкритих стерильних матеріалів і продуктів [3].

**Таблиця 1. Класифікація чистих приміщень в експлуатованому стані згідно з GMP US FDA**

Клас чистих приміщень	Клас чистих приміщень за ISO 14644-1	Рахункове число часток діаметром 0,5 мкм в 1 м <sup>3</sup> (рівень дії)	Концентрація мікроорганізмів у повітрі при активному відборі проб (рівні дії), КУО/м <sup>3</sup>	Концентрація мікроорганізмів на чашці Петрі Ø 90 мм (рівні дії), КУО за 4 години
100 (A)	5	3520	1	1
1000 (B)	6	35200	7	3
10000 (C)	7	352000	10	5
100000 (D)	8	3520000	100	50

Відповідно до правил GMP, до критичних зон відносять ті ділянки виробничих приміщень, які повинні бути спроектовані так, щоб стерильні продукти й стерильна первинна упаковка, що контактують із повітряним середовищем цих зон, зберегли свою стерильність при виконанні передбачених технологічних операцій. У цих зонах виконуються різні маніпуляції зі стерильними матеріалами (наприклад, асептичні додавання й змішування стерильних інгредієнтів тощо). Ці маніпуляції проводяться, наприклад, до й під час стерильного наповнення первинної упаковки стерильним продуктом.

Такі зони відносять до критичних, оскільки стерильний продукт, що перебуває в них, уразливий для забруднення мікроорганізмами й після закінчення процесу наповнення не може бути стерилізований у первинній упаковці. Щоб при цьому зберегти стерильність продукту, варто обов'язково підтримувати в певних межах якість виробничого середовища. Одним із найважливіших показників якості є рахункова концентрація часток у повітрі цих зон. Частки мають важливе значення, тому що вони можуть потрапити в продукт і забруднити його (наприклад, як механічні включення). Але головна небезпека полягає в тому, що вони частки можуть бути носіями мікроорганізмів і сприяти втраті стерильності продукту. Належним чином спроектовані системи, що забезпечують подачу повітря в чисті приміщення, покликані знизити до

мінімуму концентрацію часток у повітрі критичних зон. Для критичних зон (типу А) цей мінімум не повинен перевищувати 3520 часток на 1 м<sup>3</sup> повітря. Мова йде про частки розміром 0,5 мкм і вище. Відбір проб проводиться під час виконання операцій наповнення й закупорки. Відбір проб варто проводити в точках найбільш високого ризику.

Деякі операції наповнення (наприклад, фасування стерильних матеріалів) можуть спричиняти генерацію великої кількості часток продукту. Зрозуміло, що ці частки не здатні забруднити продукт. Однак вимірювати рахункову концентрацію часток у радіусі 30 см від місця наповнення недоцільно. У цьому випадку кваліфікацію критичних зон проводять при працюючому устаткуванні й у присутності персоналу, але не під час наповнення продуктом. Це дозволяє одержати інформацію про концентрації сторонніх часток (не продукту) при виконанні цієї технологічної операції.

Правильно спроектовані системи вентиляції критичних зон перешкоджають утворенню ділянок турбулентності й застою повітря. Відомо, що такі ділянки можуть служити каналами для транспорту забруднень із зон більш низького класу чистоти в критичні зони (клас А), а також резервуаром для нагромадження часток. Із цієї причини рекомендується проводити дослідження односпрямованості потоків повітря в критичних зонах [5].

Вимоги US FDA до валідації процесу стерильного наповнення. Валідація процесу стерильного наповнення продукту, здійснюваного в асептичних умовах, проводиться шляхом вивчення мікробіологічного росту в поживному середовищі, яке використовується як імітатор продукту. Цей метод являє собою імітацію реального процесу наповнення, при якому замість лікарського засобу використовується поживне середовище. Це поживне середовище покликане виявити можливі ризики зараження продукту в реальному виробничому процесі. При цьому середовище-імітатор проходить усі технологічні операції й контактує з усіма поверхнями устаткування, а також з виробничим середовищем приміщення, що й реальний продукт. Середовище-імітатор розливається в ту ж первинну упаковку, що й реальний продукт. Тим же способом відбувається й закупорка. Закупорена первинна упаковка інкубується в термостаті для виявлення мікробіологічного росту. Отримані результати дозволяють оцінити ризик зараження продукту в реальному виробничому процесі.

Під час імітації процесу наповнення проводять контроль стану виробничого середовища (за кількістю часток і мікроорганізмів). Ця інформація порівнюється з даними планового моніторингу виробничого середовища й також використовується для оцінки можливих ризиків [6].

Вивчення реального процесу наповнення. У процесі валідації повинні враховуватися всі фактори ризику, здатні спричинити втрату стерильності продуктів. Із цієї причини процес наповнення поживним середовищем повинен бути максимально наближений до реальних виробничих умов, включаючи ситуації «найгірший випадок», а також враховувати все, що на практиці може впливати на асептику процесу наповнення. US FDA рекомендує при розробці програми наповнення середовищем враховувати такі фактори:

– фактори, пов'язані з максимально припустимою тривалістю операції наповнення, і їх вплив на ризик забруднення продукту (наприклад, стомлення оператора);

– число, вид і складність звичайних втручань у кожний процес наповнення, а також незвичайних (які характерні не для кожного процесу наповнення) втручань і подій (наприклад, позапланова зупинка, технічне обслуговування, регулювання й налагодження устаткування);

- процес ліофілізації, якщо він відбувається;
- асептичні умови під час комплектування;
- чисельність персоналу і його активність;
- число асептичних завантажень, які використовуються у процесі наповнення;
- число робочих змін, перерв у роботі, перевдягань одягу (якщо вони відбуваються);
- види асептичних приєднань/від'єднань устаткування;
- асептичний відбір проб;
- швидкість і конфігурацію технологічної лінії наповнення;
- специфічні особливості письмових інструкцій, що стосуються процесу наповнення (наприклад, при виконанні яких умов дозволяється пуск лінії).

Для кожної повторності проведення процесу наповнення поживним середовищем повинні бути підготовлені в письмовій формі (документовані) дані про умови виробництва і операції й дії, які виконуються персоналом. Також ретельно повинні бути описані як сам процес наповнення середовищем, так і інші операції, що супроводжують процесу наповнення [6].

Число повторностей. При першій кваліфікації виробничої лінії число виконуваних повторностей наповнення поживним середовищем повинно надійно підтвердити її відповідність своєму призначенню. Однократне наповнення поживним середовищем не може забезпечити надійний результат. У той же час багаторазово повторені випробування наповненням середовищем з різними результатами можуть свідчити тільки про те, що відбувається некерований процес асептичного наповнення, який не може гарантувати стерильність продукту. US FDA рекомендує використовувати мінімально три повторності наповнення середовищем. І тільки в тому випадку, якщо всі три випробування, з першого до останнього, були успішними.

Після успішної первісної кваліфікації лінії, ревалідацію процесу наповнення варто проводити не пізніше, ніж через рік. При цьому знову необхідно одержати три підряд успішних результати.

Кожна зміна в продукті або у використовуваній для асептичного наповнення виробничій лінії повинна супроводжуватися ревалідацією. Будь-які інші зміни в устаткуванні, інженерних системах, персоналі, санітарному стані виробничого середовища тощо здатні вплинути на асептику процесу, тобто на його здатність захистити продукт від мікробіологічного забруднення, повинні викликати ревалідацію процесу методом наповнення поживним середовищем.

Тривалість процесу асептичного наповнення. Тривалість процесу наповнення поживним середовищем є дуже важливим питанням. Ідеально, якщо випробування проводиться протягом такого ж часу, що й при реальному виробничому процесі. Важливо, щоб випробування наповненням середовищем було максимально наближене до реальних умов. Наприклад, воно повинне містити в собі всі зупинки на втручання персоналу тощо, які можливі при кожному виконанні виробничого процесу [5].

Число наповнюваної первинної упаковки. Кількість первинної упаковки, яка використовується для випробування наповненням поживним середовищем, визначається числом первинної упаковки, яка наповнюється в реальному процесі. US FDA рекомендують використовувати такі значення:

– якщо серія продукту наповнюється в 5000 одиниць первинної упаковки або менше, то випробування наповненням середовищем проводять для 5000 одиниць упаковки;

– якщо серія продукту наповнюється більш ніж в 5000 одиниць упаковки, то наповнення середовищем проводять для числа упакувань між 5000 і 10000 одиниць.

Якщо наповнення в реальних умовах проводиться з високою часткою ручної праці, то наповнення поживним середовищем проводять для числа первинної упаковки, яка дорівнює числу в реальному виробничому процесі.

Поживне середовище, що використовується для зазначеного виду випробувань, застосовується те ж, що у звичайних мікробіологічних тестах, тільки рідке. US FDA рекомендує рідкі поживні середовища: соєво-казеїнове й Сабуро. Обов'язково потрібно перевіряти ростові властивості поживного середовища перед випробуваннями. При випробуваннях ростових властивостей посівна доза, що рекомендується, становить <100 КУО.

Інкубування заповненої первинної упаковки. Інкубування заповнених середовищем первинних упакувань варто проводити при температурах, що рекомендуються для зазначених середовищ. Важливо, щоб за весь час інкубування температура в термостаті не виходила за межі 20 — 35°C. Точність підтримки температури в термостаті повинна бути в межах  $\pm 2,5^\circ\text{C}$  від значення заданої температури. Тривалість інкубування повинна тривати не менше 14 діб [6].

### Висновки

1. Досліджено, що сучасні засоби асептичного наповнення здатні легко давати нульовий результат числа заражених упакувань, які використовуються для наповнення поживним середовищем.

2. При виявленні окремих заражених упакувань рекомендовано дотримуватися таких вимог:

а) якщо наповнюється 5000 упакувань, то не повинно бути жодної нестерильної упаковки. Одна нестерильна упаковка вимагає проведення ревалідації після виявлення й усунення причини порушення стерильності;

б) якщо наповнювалося від 5000 до 10000 упакувань, то одна нестерильна упаковка вимагає проведення розслідування причини для прийняття рішення щодо проведення чи не проведення повторного випробування (ревалідації). Дві нестерильні упаковки вимагають проведення ревалідації після виявлення й усунення причини порушення стерильності;

в) якщо наповнювалося більше 10000 упакувань, то одна нестерильна упаковка повинна служити причиною розслідування причини порушення стерильності. Дві нестерильних упаковки вимагають ревалідації після виявлення й усунення причин порушення стерильності.

3. Виявлено, що кожна зміна в продукті або у виробничій лінії, що використовується для асептичного наповнення, повинна супроводжуватися ревалідацією.

4. При проведенні випробувань наповненням поживним середовищем необхідно прагнути до того, щоб випадки ревалідації, спричинені порушенням стерильності, були рідкісним явищем[6].

### Література

1. Про лікарські засоби // Закон України від 04.04.1996 №123 / 96–ВР.
2. Азембаев.А. Внедрение GMP путем создания интеграционной системы управления производством в современных условиях // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.— 2012. — № 2. — С. 107–109.
3. Попов А.Ю., Мешковский А.П. Система анализа риска (НАССР) как первый шаг в переходе к работе по правилам надлежащей практики // Фарматека. — 2002. — № 4.
4. Аришакуні В.Л. Об эффективности внедрения системы ХАССП // Пищевая промышленность. — 2004. — № 8. — С.34–38.
5. Дунченко Н.И. Специальные системы обеспечения качества и безопасности пищевой продукции НАССР и GMP // Дунченко Н. И. Управление качеством в отраслях пищевой промышленности. — М.: Дашков и Ко, 2009. — С. 120—131.
6. Молинс Р., Пинеиро М. Руководство по проверке пищевых продуктов на основе оценки рисков // Сельскохозяйственная и продовольственная организация Объединенных Наций. — Рим, 2010. — 105 с.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПРИНЦИПОВ НАССР КАК МЕТОД АНАЛИЗА РИСКА В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕРКИ ТВЕРДОГО ГОТОВОГО ПРОДУКТА

А.Ю. Бугера

*Национальный университет пищевых технологий*

*Проверка является документированной процедурой, которая дает высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, метод или система будет последовательно приводить к результатам, которые соответствуют заранее установленным критериям. Значение проверки работы довольно большое, так что для сокращения расходов должна проводиться проверка критических процессов. Правильному выявлению критических процессов следует уделять большое внимание, так как в этом случае достигается большая экономия финансовых ресурсов и затрат труда персонала. Надежным методом определения критических процессов является метод, используемый системой НАССР.*

**Ключевые слова:** валидация, анализ рисков, процесс производства, лекарственное средство.