

**Производство лекарственных средств
ВАЛИДАЦИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
ПРОИЗВОДСТВА АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
СУБСТАНЦИЙ: ДАННЫЕ ДЛЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ В
РЕГИСТРАЦИОННОМ ДОСЬЕ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
ВАЛІДАЦЫЯ БІАТЭХНАЛАГІЧНЫХ ПРАЦЭСАЎ
ВЫТВОРЧАСЦІ АКТЫЎНЫХ ФАРМАЦЭЎТЫЧНЫХ
СУБСТАНЦЫЙ: ДАДЗЕНЫЕ ДЛЯ ПРАДСТАЎЛЕННЯ У
РЭГІСТРАЦЫЙНЫМ ДАСЬЕ**

Издание официальное

Ключевые слова: производство, лекарственные средства, сведения, регистрационное досье, валидация, биотехнологические процессы, активные фармацевтические субстанции

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр ЛОТИОС» (Государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС»).

ВНЕСЕН Министерством здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 1 декабря 2019 г. № 130

3 Настоящий технический кодекс гармонизирован с международным нормативным документом ЕС MA/CHMP/BWP/187338/2014 «Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission» (Руководство по валидации процесса производства биотехнологических активных субстанций и сведения, представляемые в регистрационном досье)

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Издан на русском языке

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

**Производство лекарственных средств
Валидация биотехнологических процессов производства активных фармацевтических
субстанций: данные для представления в регистрационном досье**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
Валідацыя біятэхналагічных працэсаў вытворчасці фармацэўтычных
субстанцый: дадзеныя для прадстаўлення ў рэгістрацыйным дасье**

**Manufacture of medicinal products
Validation of biotechnological processes for the production of active pharmaceutical
substances: data to be provided in the registration dossier**

Дата введения 2020 – 04 – 01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) распространяется на биотехнологические процессы производства активных фармацевтических субстанций и устанавливает общие требования к их валидации и сведениям, представляемым в составе регистрационного досье.

Настоящий технический кодекс предназначен для активных фармацевтических субстанций, полученных биотехнологическими способами, отечественного и зарубежного производства, заявляемых на государственную регистрацию (перерегистрацию) в Республике Беларусь.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2017 (33050) Надлежащая производственная практика

ТКП 515-2013 (02041) Производство лекарственных средств. Вирусная безопасность лекарственных средств, полученных биотехнологическим способом с использованием клеток человеческого и животного происхождения

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины с соответствующими определениями, установленные в [1] и ТКП 030, а также следующие термины и определения:

3.1 валидация процесса производства (process validation): Документальное подтверждение того, что процесс производства, эксплуатируемый в пределах заданных параметров, может выполняться эффективно и воспроизводимо для получения активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта, удовлетворяющих своим заранее составленным спецификациям и показателям качества.

3.2 верификация процесса (process verification): Исследования, которые должны подтвердить, что заключительный процесс производства выполняется эффективно и способен производить активную фармацевтическую субстанцию или промежуточный продукт в соответствии с его заданными критериями приемлемости, на основе соответствующего числа последовательных серий, произведенных в масштабе промышленного процесса.

Издание официальное

3.3 время удержания (hold time): Пределы времени удержания определенных материалов на разных стадиях производства. Исследования сроков удержания проводятся с целью подтверждения того, что качество продукта не ухудшается в период времени удержания.

3.4 диапазон допустимых значений (proven acceptable range, PAR): Охарактеризованный диапазон параметра процесса, работа в котором, при сохранении постоянными других параметров, приводит к производству материала, отвечающий соответствующим критериям качества.

3.5 жизненный цикл продукта (product life cycle): Все фазы жизни продукта от начальной разработки, пребывания в обороте и до прекращения существования продукта.

3.6 критический параметр процесса (critical process parameter; CPP): Параметр процесса, изменчивость которого влияет на критические показатели качества и который, следовательно, подлежит мониторингу или контролю для обеспечения требуемого качества в результате осуществления процесса.

3.7 критические показатели качества (critical quality attribute; CQA): Физические, химические, биологические или микробиологические свойства или характеристики, которые для обеспечения необходимого качества продукции должны находиться в соответствующих пределах, соответствующем диапазоне или иметь соответствующее распределение.

3.8 метод «в потоке» (in-line): Метод измерения, при котором образец анализируется непосредственно технологическом потоке и не отбирается из него.

3.9 метод «вне потока» (on-line): Метод измерения, при котором образец отбирается из технологического потока с возможным возвращением в технологический поток.

3.10 метод «у потока» (at-line): Метод измерения, при котором образец отбирается из технологического потока, изолируется от него и анализируется в непосредственной близости от потока.

3.11 небольшой масштаб (small scale): Любой масштаб, меньший чем промышленный, например, опытно-промышленный (пилотный) масштаб или лабораторный масштаб.

3.12 непрерывная верификация процесса (continuous process verification): Альтернативный подход к валидации процесса, при котором постоянно контролируется и оценивается пригодность процесса производства.

3.13 оценка процесса (process evaluation): Исследования, проведенные в небольшом и (или) промышленном масштабах для представления доказательства того, что весь процесс производства и каждый этап (операция) были надлежащим образом разработаны и проконтролированы для получения продукта заданного качества.

3.14 перспективная валидация (prospective validation): Валидация, завершенная до начала рутинного производства продукции, предназначенная для продажи.

3.15 планирование производства (platform manufacturing): Подход, предусматривающий разработку стратегии производства нового лекарственного средства, начиная от производственных процессов, аналогичных тем, что используются тем же заявителем в производстве других лекарственных средств того же типа (например, в производстве моноклональных антител с использованием заданных клеток-хозяев и процессах очистки, для которых уже существует значительный опыт).

3.16 показатель пригодности (performance indicator): Измеримые значения, используемые для количественной оценки объектов проверки показателей качества, организации, процесса или системы.

3.17 пространство проектных параметров (design space): Многомерная комбинация и взаимодействие входных переменных (например, показателей качества материалов) и параметров процесса, подтвердившая способность обеспечивать качество продукции.

Примечания

1 Пространство проектных параметров предлагается заявителем и подлежит регуляторной оценке и утверждению. Работа в пределах пространства проектных параметров не рассматривается как изменение. Выход за пределы пространства проектных параметров считается изменением и обычно требует утверждения изменений, согласованного с регуляторным органом.

2 В связи с отсутствием в настоящее время устоявшегося значения перевода для «design space», в других документах в области GMP и регистрации лекарственных средств используются также «область проектных параметров», «пространство разработки», «проектное поле».

3.18 расширенный подход (enhanced approach): Подход к разработке процесса на основе использования предварительных знаний, результатов исследований и оценки рисков для выявления и понимания параметров процесса и операций, влияющих на критические показатели качества продукции.

3.19 сопутствующая валидация (concurrent validation): Валидация, проводимая в исключительных случаях, обоснованных наличием значительных преимуществ для пациента, когда протокол валидации выполняется одновременно с выпуском валидационных серий в реализацию;

3.20 стратегия контроля (control strategy): Запланированный комплекс элементов контроля, разработанный на основании текущего понимания продукта и процессов, который обеспечивает пригодность процесса и качество продукции.

Примечание – Элементы контроля могут включать параметры и характеристики, связанные с активными фармацевтическими субстанциями и лекарственными средствами, материалами и компонентами, условиями функционирования помещений и оборудования, контролем в процессе производства, спецификациями на готовую продукцию, методиками и периодичностью мониторинга и контроля.

3.21 традиционный подход (traditional approach): Подход к разработке процесса, при котором устанавливаются заданные значения и рабочие диапазоны параметров процесса для обеспечения воспроизводимости.

3.22 характеристика процесса (process characterisation): Деятельность по характеристике коммерческого процесса производства, который будет отражать планируемые технологические регламенты (основные протоколы производства и контроля);

4 Общие положения

4.1 Технический кодекс содержит требования к валидации процесса производства, которая предусматривает установление характеристик и верификацию процесса производства биотехнологических активных фармацевтических субстанций, предназначенных для производства лекарственных средств, а также требования к данным об установлении характеристик процесса производства и его верификации при подаче досье на регистрацию и внесении изменений.

4.2 Требования применяются к рекомбинантным белкам и полипептидам, их производным, а также продуктам, в которых они являются компонентами (например, конъюгатам). Они также применимы к остальным биологическим лекарственным средствам, таким как вакцины и средства, полученные из плазмы крови. Для определения приемлемости производителям следует консультироваться с соответствующими уполномоченными органами.

4.3 В отношении вирусной безопасности следует руководствоваться требованиями ТКП 515.

4.4 Валидацию процесса производства не следует рассматривать в качестве одномоментного события. Валидация процесса предусматривает подход на основе жизненного цикла продукта, связывающего разработку биотехнологической активной фармацевтической субстанции, способа ее получения, валидацию коммерческого производства и поддержание процесса в контролируемом состоянии в ходе обычного коммерческого производства.

На этапе регистрации активной фармацевтической субстанции, полученной биотехнологическим способом, необходимо разработать план валидации процессов ее производства, в котором должно быть указано, каким образом будут оцениваться и анализироваться критические параметры, определенные на стадии разработки, на уровне производства промышленных серий.

Перспективная валидация должна быть завершена до начала производства готовой продукции, предназначенной для продажи.

4.5 Согласно ТКП 030 количество произведенных серий и количество отобранных образцов должны быть основаны на принципах управления рисками для качества и позволить установить нормальный диапазон изменчивости и тенденций, а также обеспечить достаточное количество данных для оценки. Каждый производитель должен определить и обосновать необходимое число серий, чтобы продемонстрировать высокую степень уверенности в том, что процесс способен постоянно приводить к получению качественного продукта.

В целом считается приемлемым, что при валидации процесса будут представлены как минимум три последовательные серии, произведенные в обычных условиях. Альтернативное число серий может быть оправдано с учетом того, будут ли использоваться стандартные методы производства, и насколько подобны уже используемые на участке продукты или процессы. Первоначальные валидационные исследования на трех сериях, возможно, должны быть дополнены в дальнейшем другими данными, полученными для последующих серий как часть осуществления продолжающейся верификации процесса.

4.6 Исследование по установлению характеристик и верификации процесса необходимо, как правило, завершить и включить соответственно в регистрационное досье или досье на изменение.

4.7 После успешного завершения валидации процесса для регуляторных целей качество продукта и работу процесса необходимо поддерживать в контролируемом состоянии на протяжении всей коммерческой части жизненного цикла продукта.

5 Характеристика процесса

5.1 Разработка процесса

5.1.1 Цель разработки процесса производства активной фармацевтической субстанции заключается в создании промышленного процесса производства, способного стабильно производить активную фармацевтическую субстанцию требуемого качества. Разработка процесса играет важнейшую роль в определении критериев и условий, которые должны быть рассмотрены в последующей оценке процесса и верификации. Для получения дополнительной информации необходимо обратиться к [2].

5.1.2 Разработка производственного процесса должна определить, какие исходные параметры (например, свойства материалов, параметры процесса) и выходные параметры (например, показатели качества, показатели выполнения процесса, такие как плотность клеток, выход) для каждой стадии (операции) следует оценивать в дальнейшем в ходе рассмотрения процесса и верификации.

5.1.3 Предшествующие документальные знания о процессе и оценка рисков являются полезными инструментами для идентификации и обоснования свойств материалов (например, сырья, исходных

материалов, реагентов, растворов, вспомогательных веществ, промежуточных продуктов) и параметров процесса, которые могут потенциально воздействовать на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции и (или) течение процесса.

5.1.4 Информация о разработке процесса обычно должна направляться на рассмотрение в разделе 3.2.S.2.6 общего технического документа (ОТД).

5.2 Оценка процесса

5.2.1 Исследования по оценке процесса должны предоставить доказательства того, что при эксплуатации в соответствии с описанием технологического процесса и контроля технологического процесса (раздел S.2.2 ОТД), весь производственный процесс и каждая стадия (операция) были надлежащим образом разработаны и проконтролированы для производства продукта требуемого качества. Успешная оценка процесса должна продемонстрировать, что разработка процесса производства, с предварительным определением эксплуатационных областей, наряду со стратегией контроля, является целесообразной для промышленного производства.

5.2.2 Заявитель должен исследовать выбранные входные и выходные параметры в соответствии с их потенциальной критичностью и обосновать их выбор. Для параметров, которые еще не исследованы, в дальнейшем может быть необходимым объяснить, как можно подтвердить, что они находятся в пределах показанной некритической области.

5.2.3 Эти исследования должны включать оценку способности каждой стадии производить активную фармацевтическую субстанцию или промежуточный продукт требуемого качества в небольших и (или) промышленных масштабах по мере необходимости, при работе в соответствии с описанным процессом и контролем процесса. Для каждой стадии должны быть представлены входные параметры и параметры на выходе. Эти данные должны продемонстрировать, что при работе в пределах предлагаемого диапазона входных параметров, выходные параметры отвечают соответствующим критериям качества (т. е. заданным критериям приемлемости или внутренним пределам) и, таким образом, подтверждается диапазон допустимых значений, который будет заявлен. Результаты исследований по оценке служат основой определения стратегии контроля, а также установления критериев приемлемости для исследований по верификации. Элементы стратегии контроля могут быть оптимизированы по результатам исследований по верификации.

5.2.4 Предшествующие сведения (например, данные об основных принципах) могут быть использованы качестве вспомогательной информации. Вклад этих данных (например, для обоснования рабочих диапазонов, набора установочных точек) в общий комплект сведений по валидации будет зависеть от обоснований репрезентативности данных представленного промышленного процесса.

5.2.5 При необходимости может быть выполнена оценка выбранного этапа (этапов) на основе принципа худшего случая и (или) в нестандартных условиях (например, принудительного образования примесей), чтобы подтвердить или продемонстрировать робастность, надежность и способность процесса производить продукт надлежащего качества в этих условиях.

5.2.6 Модели небольшого масштаба являются важным инструментом разработки и оценки биофармацевтических процессов производства. В ходе процесса оценки, модели небольшого масштаба позволяют оценить исходный материал и изменчивость параметра в таком объеме, что не может быть существенно в производственном масштабе.

5.2.7 Следует разработать и использовать модель небольшого масштаба, а также в конечном счете обосновать, как дающую соответствующее представление о процессе производства.

5.2.8 При использовании моделей малого масштаба необходимо описать и обосновать соответствие промышленному масштабу, с точки зрения реальности, дизайна, входных и выходных параметров. Когда исследования по валидации в значительной степени зависят от исследований с использованием модели малого масштаба (например, заявляемое пространство проектных параметров), может быть необходимым продемонстрировать, что при работе в одинаковых условиях с использованием репрезентативных исходных материалов, выходные параметры в масштабе промышленного процесса совпадают с таковыми для модели малого масштаба. Любое различие в условиях эксплуатации, входных или выходных параметров должно быть надлежащим образом обосновано. В зависимости от наблюдаемых отклонений и их понимания, следует выработать подход к управлению этими отклонениями (например, применение корректирующих факторов в случаях применения разработки экспериментов), их официальное оформление и обоснование. Использование такого подхода требует соответствующего управления рисками, связанного с этой неопределенностью (например, управление посредством стратегии контроля).

5.2.9 С точки зрения изменчивости (например, свойственной материалу, связанной с изменением поставщика) определенных видов сырья и на этой основе их потенциального влияния на качество продукции, следует оценить влияние этих материалов. Эти исследования следует провести на как можно ранней стадии разработки, на модели малого масштаба. При необходимости, может быть использован подход на основе анализа рисков для иллюстрации того, как можно управлять изменчивостью этих видов сырья и связанных с ней рисков на протяжении жизненного цикла продукта (например, включив в текущий протокол верификации).

№ 2023113101357.382293.34800.34800 Рабочий экземпляр производственного республиканского унитарного предприятия "Минскинтеркапс"

6 Верификация процесса

6.1 Как определено в [3], перспективная валидация процесса ожидается к применению для активных фармацевтических субстанций, полученных биотехнологическими способами. Вклад результатов исследований малого масштаба в общий пакет валидационных документов будет зависеть от демонстрации того, что модели малого масштаба пригодны для соответствующего представления производства в промышленных масштабах. Успешная демонстрация пригодности модели малого масштаба может снизить требования к данным по процессу верификации (например, уменьшение количества серий) и (или) повлиять на стратегию контроля (например, альтернативный подход к испытанию конечного продукта, непрерывному процессу верификации) посредством оценки и понимания источников изменчивости критических показателей качества. Это будет обсуждено далее.

6.2 Панель управления, используемая в мероприятиях по валидации процесса (например, атрибут качества, показатель, параметр процесса и контроля, заложенные в разработку процесса), как ожидается, выходит за пределы системы рутинного контроля, как описано в разделах S.2.2 и S.2.4 ОТД.

6.3 В случае изменений процесса, измененные этапы процесса следует повторно оценить и (или) повторно валидировать, по мере необходимости. Как правило, деятельность по повторной оценке (повторной валидации) для простого изменения может быть ограничена измененной стадией процесса, если нет доказательств имеющегося влияния на осуществление последующих стадий процесса, или на качество промежуточных продуктов, полученных на последующих стадиях. Когда изменение затрагивает более чем одну стадию, может быть приемлем более глубокий анализ изменений процесса и его валидация.

6.4 Учитывая, что мероприятия по оценке и верификации, как правило, взаимосвязаны, не всегда необходимо различать эти виды деятельности, поскольку должным образом представлено доказательство их осуществления.

6.5 Подходы к верификации процесса

6.5.1 Исследования по верификации процесса должны подтвердить, что заключительный процесс производства (т. е. процесс в промышленных масштабах) выполняется эффективно и способен производить активную фармацевтическую субстанцию или промежуточный продукт надлежащего качества. Такие исследования обычно выполняются в соответствии с обычным набором точек контроля рабочих условий и параметров процесса.

6.5.2 Данные верификации процесса (включая результаты этапов процесса и анализа серии) следует получить и включить в регистрационное досье, используя соответствующее количество последовательных серий, произведенных в промышленном масштабе производства, и принимая во внимание определение серии, которое было конкретизировано в описании процесса (подробно см. в разделе 7). Непредставление данных верификации последовательных серий следует надлежащим образом обосновать. Количество представляемых серий, зависит от нескольких факторов, включая следующие, но не ограничивается ими:

- 1) сложности процесса валидации;
- 2) уровня изменчивости процесса;
- 3) количества экспериментальных данных, и (или) знаний о процессе;
- 4) частоты и причины (причин) отклонений и брака серий.

6.5.3 Процесс непрерывной верификации, в котором производственный процесс постоянно контролируется и оценивается, является альтернативным подходом, по сравнению с традиционным подходом. Применение этого подхода может способствовать использованию меньшего количества серий в исследованиях по верификации. Этот научный подход на основе оценки рисков используют в реальном времени для проверки и демонстрации того, что процесс, осуществляемый в пределах предварительно заданных параметров, последовательно производит материал, который отвечает всем требованиям критических показателей качества и стратегии контроля. Для осуществления непрерывного процесса верификации, компаниям следует провести, в соответствующих случаях, обширные контроли методами «в потоке», «вне потока», «у потока», осуществить мониторинг процесса производства и оценить качество каждой серии готовой продукции. Следует собрать соответствующие данные о показателях качества исходных материалов или компонентов, промежуточных продуктов и конечных продуктов. Это должно включать верификацию показателей, параметров и конечных точек, а также оценку критических показателей качества и тенденций критических параметров процесса. Применение процессно-аналитической технологии (PAT) и многовариантного статистического контроля процесса (MSPC) можно рассматривать в качестве вспомогательных средств для непрерывного контроля процесса.

6.5.4 Достаточные знания и понимание процесса необходимы для осуществления непрерывного процесса верификации. Однако объем и степень непрерывной верификации процесса будут зависеть от ряда факторов, в том числе от:

- знаний об аналогичной продукции и (или) процессах до разработки и производства;
- уровня понимания процесса, полученного в результате исследований, разработки и производственного опыта в промышленном масштабе;
- сложности продукта и (или) процесса производства;

- уровня автоматизации процесса и используемых аналитических технологий.

6.5.5 Описание стратегии непрерывной верификации процесса должно включать в себя обсуждение целесообразности и осуществимости стратегии, включая параметры процесса и характеристики материалов, которые будут контролироваться, а также аналитических методов, которые будут использоваться. Заявитель должен определить стадию, на которой процесс считается взятым под контроль и на основании чего будет принято это решение.

6.5.6 В некоторых исключительных обстоятельствах и после консультации с регуляторными органами (например, срочная медицинская необходимость), может быть рассмотрен вариант одновременной валидации. В таком случае, должно быть представлено доказательства для демонстрации того, что:

- 1) исследования по оценке процесса являются репрезентативными промышленному процессу;
- 2) стратегия контроля будет точно показывать, что процесс выполняется надлежащим образом и активная фармацевтическая субстанция и промежуточные продукты соответствуют заранее определенным критериям.

6.5.7 В случае, если заявлено пространство проектных параметров, может быть необходимым включить в протокол сведения о том, каким образом будет управляться перемещение в пределах пространства проектных параметров после утверждения, для верификации того, что пространство проектных параметров остается валидированным при переходе в промышленный масштаб. Для получения более подробной информации следует обратиться к [2].

6.5.8 Информация о верификации процесса должна быть представлена в разделе 3.2.S.2.5 ОТД.

6.6 Непрерывная верификация процесса во время жизненного цикла продукта

После успешной валидации процесса для подачи документов в регуляторный орган производители должны контролировать качество продукции и выполнение процесса, чтобы гарантировать, что контроль осуществляется в отношении промышленной части жизненного цикла продукта. Эти мероприятия должны выполняться в соответствии с GMP, а также должны предоставлять доказательство непрерывной способности процесса и мер контроля произвести продукт необходимого качества в течение всего жизненного цикла продукта.

Могут иметь место случаи, когда не будет возможности представить полные данные валидации на момент подачи документов в регуляторный орган и процесс требует дальнейшей верификации. Примеры включают в себя пользующиеся большим спросом уникальные продукты, которые не требуют большого количества сырья для промышленного производства и продукты ускоренных программ для текущих медицинских потребностей. В этих случаях заявитель может отобрать для представления в регуляторный орган сведения о том, как данные, полученные в результате такой деятельности по верификации, будут использоваться для обеспечения заявленной стадии процесса. Это может быть осуществлено в форме протокола, который показывает, как знание о процессе, стратегия контроля и методы идентификации будут применяться для достижения качества продукта на протяжении всего его жизненного цикла. Такой протокол может содержать набор испытаний и критериев приемлемости, которые будут использоваться для демонстрации того, что процесс остается валидированным. В любом случае, ситуации и условия, которые должны содержаться в таком протоколе, следует четко описать и обосновать. Этот подход следует использовать, только если проведение общих валидационных исследований не представляется возможным, и поэтому может быть применим только в исключительных случаях. Принятие такого протокола не следует рассматривать в качестве предварительного утверждения деятельности по общей непрерывной верификации процесса, поскольку это осуществляется в рамках GMP.

7 Вопросы для рассмотрения при описании и верификации процесса

7.1 Начальный процесс

Валидация начального процесса обычно включает в себя оценку и верификацию того, что стадии культивирования клеток, от начала процесса производства (например, размораживание виалы рабочего банка клеток (WCB)) до последнего сбора выделенных клеток, полученных в пределах (или за пределами) уровня удвоения популяции клеток (PDL), определяются критериями окончания процесса, способными выполняться надлежащим образом.

С учетом сложных матриц в культуре клеток и стадий сбора, валидации могут, в частности, опираться на анализ активной фармацевтической и (или) промежуточных продуктов, полученных на более поздней стадии процесса.

7.1.1 Оценка начального процесса

Оценка процесса должна продемонстрировать, что стадии культивирования клеток от начала процесса производства (например, размораживание виалы рабочего банка клеток (WCB) до последнего сбора выделенных клеток, полученных в пределах (или за пределами) уровня удвоения популяции клеток (PDL), определяются критериями окончания процесса, способны в результате дальнейшей реализации процесса последовательно поставлять инокуляты, сбор (сборы) клеток и, в конечном итоге, активную

фармацевтическую субстанцию надлежащего качества. Некоторые аспекты должны быть рассмотрены при валидации культуры клеток. Уровень детализации должен подтверждать присвоение критичности параметрам процесса.

Эти мероприятия могут включать: оценку специфических характеристик клеток или показателей (например, морфологические характеристики, характеристики роста (уровень удвоения популяции), количество, жизнеспособность клеток, биохимические маркеры, иммунологические маркеры, образование целевого продукта, скорость потребления кислорода или глюкозы, скорость образования аммиака и молочной кислоты, параметры и условия осуществления процесса (например, время, температура, скорость перемешивания, рабочие объемы, питательные среды, индукция образования). Оценка любых критических условий для контроля выделения целевого продукта в промышленном биореакторе является критической.

Следует надлежащим образом определить условия для прекращения ферментации (цикла) клеточной культуры и инициировать сбор клеток. Необходимо определить и подтвердить критерии окончания этой стадии на основании соответствующей информации (например, выход, максимальное количество поколений или уровень удвоения популяции, постоянство роста клеток, жизнеспособность, продолжительность роста и микробная чистота и, в конечном счете, постоянство качества активной фармацевтической субстанции.

7.1.2 Верификация начального процесса

Деятельность по верификации процесса должна быть сосредоточена на подтверждение постоянства показателей выполнения процесса и показателей качества, когда условия выполнения и параметры процесса соответствуют нормальным заданным значениям. Эти исследования должны включать все стадии культивирования и охватывать весь последующий процесс, используя соответствующее количество последовательных серий продукции.

7.1.3 Общие вопросы, касающиеся оборудования одноразового использования

Когда в исследованиях используется одноразовое оборудование, следует рассмотреть вопрос о выщелачиваемых и экстрагируемых веществах. Следует представить информацию о природе и количестве потенциальных выщелачиваемых продуктов, и удалению таких примесей. Помимо данных, это обычно включает в себя оценку рисков. Данные не обязательно должны быть получены в условиях фактического процесса, например, могут быть приемлемыми данные поставщика или данные, полученные в соответствующих модельных условиях. В ходе процесса оценки приемлемы исследования малого масштаба для оценки профилей выщелачиваемых продуктов, удаления выщелачиваемых продуктов и влияния таких примесей на показатели культуры клеток. Для исследований по верификации необходимо использовать оборудование промышленного масштаба. При необходимости следует использовать различные серии одноразовых компонентов в производстве верификационных серий с целью оценки их влияния на качество продукта.

7.1.4 Общие вопросы, связанные с несколькими сборами клеток

Если собираются несколько сборов из одного цикла культивирования клеток, следует продемонстрировать, что увеличение возраста клеток во время выращивания культуры не влияет на качество и постоянство в пределах серии (т. е. полученных в течение от первоначального сбора к последнему сбору) и между сериями (т.е. полученных от различных ферментаций (циклов культивирования клеток). Такое доказательство может быть подтверждено соответствующим анализом показателей процесса (например, выход, титр) и показателями качества (например, пост-трансляционные модификации, белки клеток-хозяев (НСР), ДНК), которые должны продемонстрировать свое постоянство на протяжении всех этапов сбора клеток, в противном случае, должен быть предложен подход к управлению изменчивостью сборов клеток (например, подходящая стратегия объединения). Поскольку определенные анализы показателей качества (например, пост-трансляционных модификаций) могут быть затруднены с использованием необработанной матрицы, может возникнуть необходимость в частичной, малого масштаба, очистке одного сбора клеток на ранней, средней и поздней стадиях цикла культивирования клеток для того, чтобы оценить эффект старения клеточной популяции на целостность продукта и обеспечить научную основу для установления критериев окончания процесса.

Верификация постоянства между сериями на основе нескольких циклов ферментации (циклов культивирования клеток) может вызвать необходимость производства большого количества серий, охватывающих длительный период производства. В такой ситуации, заявитель может предложить протокол оценки постоянства серии через текущую верификацию процесса и ограничить количество применяемых серий.

7.2 Последующий процесс

Последующий процесс переработки начинается с первой стадии после окончательного сбора клеток и приводит к продукту необходимого качества. Он может включать стадии, необходимые для разрушения

клеток, концентрации промежуточных продуктов лекарственного средства и очистку от примесей, процедуры очистки, но также восстановление пространственной структуры белка или потенциальные модификации целевого белка. Наиболее часто применяются различные хроматографические и фильтрационные методы. В некоторых случаях включают конкретные стадии, направленные на модификацию промежуточного продукта (например, связывание с другими белками, углеводами или химическими веществами, например, пэгилирование).

7.2.1 Оценка последующего процесса

Необходимо тщательно оценить возможности предлагаемых процедур очистки для получения необходимого продукта, а также для удаления самого продукта и примесей, связанных с процессом, до приемлемого уровня (например, нежелательные варианты, белки клеток-хозяев (HCPs), нуклеиновые кислоты, компоненты сред, вирусы и реагенты, используемые в модификации белка). Это, как правило, включает в себя создание соответствующих аналитических методов выявления необходимого уровня обнаружения примесей и оценку их концентрирующей или удаляющей способности для каждой операции, с последующим определением соответствующих критериев приемлемости. Для некоторых связанных с процессом примесей (например, белок клеток-хозяев, ДНК, антибиотики) могут потребоваться масштабные эксперименты по определению удаляющей способности отдельных этапов очистки. Оценка стадий очистки, для которых заявляется высокое загрязнение примесями, осуществляемая с учетом наихудшего случая и (или) в нестандартных условиях (например, время проведения процесса, проблема пиков) может быть приведена в документе по оценке надежности процесса. Для некоторых компонентов (например, компонентов среды с низкой молекулярной массой), применим подход на основе оценки рисков, показывающий отсутствие угрозы безопасности из-за наличия иммуногенности или токсичности.

Следует провести оценку стадий, в которых требуется вирусная очистка, как описано в ТКП 515.

Необходимо соответствующим образом оценить условия процесса (например, удерживающую способность колонки, скорость потока, длину колонки, условия элюирования (промыывания) и (или) условия регенерации), а также показатели (индикаторы) его проведения (например, выход, хроматографические профили).

Колонки также должны быть оценены в течение всего срока их эксплуатации относительно их способности очистки (например, очистка, степень разделения пиков в разделении изоформ), вымывания лигандов (например, окрашиванием, средством к лиганду) и (или) хроматографического материала (например, смолы). Отсутствие конкретных исследований по элюированию может быть приемлемо для некоторых смол, но требует соответствующего обоснования. Учитывая количество циклов очистки, необходимых для этой оценки, являются приемлемыми исследования малого масштаба для оценки и установления максимального количества циклов во время рассмотрения заявки, при условии, что в промышленном масштабе осуществляется верификация на постоянной основе для подтверждения производительности и целостности колонки, в соответствии с протоколом, принятым на период регистрации.

7.2.2 Верификация последующего процесса

Мероприятия по верификации должны подтвердить надлежащую результативность всего последующего процесса (например, относительно чистоты и очистки от примесей, правильного восстановления пространственной структуры (рефолдинга) и формирования необходимых модификаций (белка) для постоянного получения промежуточных продуктов целевого качества в процессе производства и активной фармацевтической субстанции (например, соответствующей чистоты (профиля примесей) на данном этапе). Это должно подтверждаться результатами текущего контроля параметров и результатов процесса.

7.2.3 Переработка

Переработка, как определено в [3], может быть допустима в исключительных случаях. Необходимым условием для принятия этапа переработки является четкое определение основной причины. Для биологических продуктов такие ситуации обычно ограничиваются повторной фильтрацией, этапами повторной концентрации при технической неисправности оборудования или механических поломок хроматографической колонки. Эти стадии должны быть валидированы и соответствующим образом описаны в регистрационном досье. Такая документация должна включать описание условий, для которых может быть применена переработка, и демонстрацию того, что стадия переработки (переработок) не влияет на качество активной фармацевтической субстанции. Это доказательство может быть сделано в промышленном масштабе или на моделях соответствующего малого масштаба. В последнем случае, эти исследования малого масштаба могут сопровождаться протоколом верификации, применяемым в случае необходимости для переработки в большом масштабе.

7.2.4 Время удержания, хранение и транспортировка

Если промежуточные продукты подвергаются удержанию или хранению, необходимо соответствующим образом оценить влияние времени и условий удержания на качество продукции со структурной и микробиологической точки зрения. Оценку следует проводить в реальном времени, в реальных условиях исследования, как правило, на материалах промышленного масштаба. Однако для оценки стабильности структуры могут рассматриваться в качестве альтернативы исследования малого масштаба. Для обоснования заявленного максимального времени проведения, приемлемо выбрать исследования стабильности и установления показателей, например, биологической активности, агрегации и деградации белков, pH и бионагрузки.

Исследования, проведенные с использованием подхода наихудшего случая и (или) нестандартных условиях (например, более высокая температура, более длительное время), могут использоваться для дальнейшего подтверждения соответствия заявленных условий.

Заявителем должна быть обсуждена пригодность исследований для подтверждения совокупного времени удержания. Доказав, что промежуточный продукт является стабильным и подлежит анализу, поддающемуся интерпретации, самостоятельные исследования отдельных стадий, вероятно, будут достаточными и совокупные исследования не являются необходимыми.

Погрузка и транспортировка промежуточных продуктов и активной фармацевтической субстанции должны быть верифицированы в соответствии с ТКП 030. Такое исследование должно включать доказательство сохранения качества промежуточного продукта или активной фармацевтической субстанции при транспортировке в соответствии с определенными условиями. Краткое резюме исследования должно быть представлено в регистрационном досье.

7.3 Производство в других условиях

В течение жизненного цикла биотехнологических лекарственных средств может быть необходима регистрация дополнительных производственных участков для удовлетворения спроса на рынке. Процесс, созданный на новом участке, как правило, требует технических адаптаций уже утвержденного процесса (например, масштабирование, различные фильтры) в ходе размещения оборудования и оснащения дополнительного участка. Адаптированный процесс должен быть способен достичь сопоставимых результатов.

В дополнение к успешному подтверждению соответствия продуктов, произведенных на разных участках, необходимо показать, что процесс на новом участке достигает валидированного состояния, как дополнительно описано ниже. Следует обсудить пригодность предыдущих валидационных исследований. Если приемлемо, необходимо повторно продемонстрировать, что модели функционируют, как ожидалось. Обычно, нет необходимости производить переоценку всего процесса (например, уровня удвоения популяции клеток, очистки от примесей). Тем не менее, исследования верификации процесса должны быть частью регистрационного досье. В случае, если различия между участками небольшие, и можно показать, что предыдущие валидационные исследования приемлемы для нового участка, при текущей валидации можно уменьшить объем направляемых на регистрацию данных, подлежащих верификации. Аналогичные принципы применяются для новых производственных составов, используемых в тех же условиях.

Оптимизация производства с использованием новых процессов, например, добавление новых стадий очистки, замена одной стадии другой, например, эксклюзивной хроматографии ионообменной хроматографией, рассматривается в качестве альтернативного процесса и не допускается в рамках одной регистрации. Техническая адаптация процесса применительно к определенному участку как таковая допускается, если это должным образом обосновано заявителем и утверждено регуляторными органами. Если используются более одного производственного участка, необходимо обеспечить, чтобы процессы между участками оставались согласованными, например, чтобы избежать двух различных процессов, работающих параллельно. В случае, если есть сомнения в том, что изменения приводят к альтернативному процессу, рекомендуется обратиться за консультацией к компетентным органам.

Библиография

- [1] Государственная фармакопея Республики Беларусь, 2 издание, том 1
Общие методы контроля качества лекарственных средств. Молодечно, 2012
- [2] EMA/CHMP/ICH/425213/2011
Committee for Human Medicinal Products
(CHMP)
November 2012
(Комитет по лекарственным средствам для человека, ноябрь 2012)
- [3] EMA/CHMP/ICH/4106/00
Committee for Human Medicinal Products
(CHMP)
16 November 2000
(Комитет по лекарственным средствам для человека, 16 ноября 2000)
- ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities Step 5
(Руководство Q11 Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека по разработке и производству субстанций лекарственных препаратов (химические вещества и биотехнологические/биологические вещества. Этап 5)
Неофициальный перевод Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
ICH Q7A Good manufacturing practice for pharmaceutical ingredients Step 5
(ICH Q7A Надлежащая производственная практика для фармацевтических ингредиентов. Этап 5)
Неофициальный перевод Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)

Директор Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», д.м.н., профессор

Гапанович В.Н.

Научный руководитель работы, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной медицины и фармации Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.б.н.

Белявский К.М.