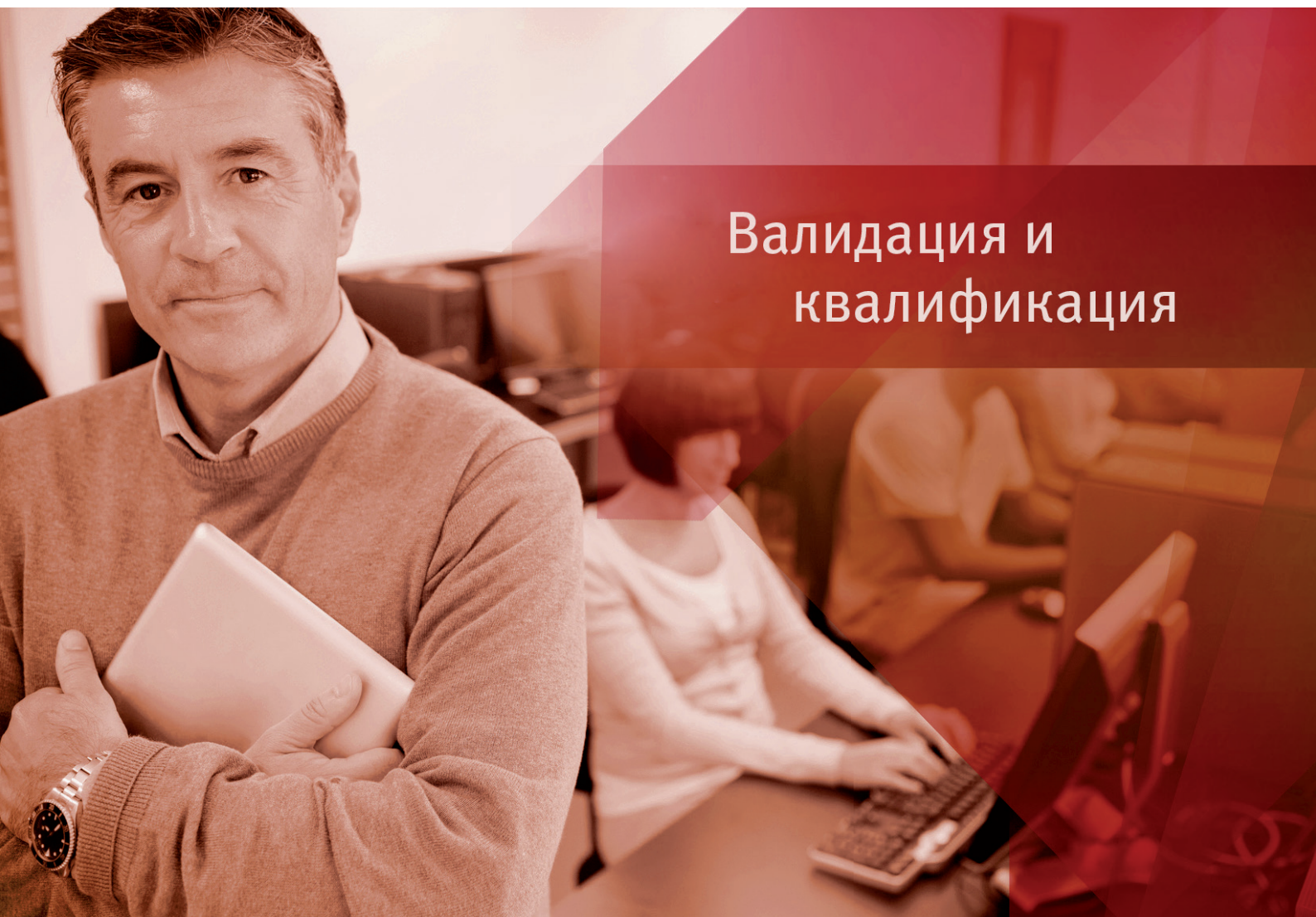


# Валидация и квалификация

в контролируемом окружении



Валидация и  
квалификация

# Содержание

	стр.
Введение	2
История	3
Надлежащая практика производства (GMP)	3
Публикации различных организаций по GMP	4
Валидация	5
Виды валидации	6
Квалификация	6
Валидация компьютеризированных систем	9
Прошедшая валидацию система	9
Тенденции	9
Заключение	9
Приложение	10

## Введение

Квалификация оборудования в фармацевтической промышленности является важным элементом обеспечения качества и требуется на законодательном уровне. Данная информационная статья дает обзорную информацию о том, как валидация и квалификация соотносятся с GMP<sup>1</sup>, и описывает общую процедуру квалификации с основными этапами: квалификацией проекта (DQ)<sup>2</sup>, установочной квалификацией (IQ)<sup>3</sup>, операционной квалификацией (OQ)<sup>4</sup> и квалификацией эксплуатационных характеристик (PQ)<sup>5</sup>. При этом в центре внимания находится квалификация устройства. Также кратко затрагивается валидация компьютеризированных систем. В первую очередь информационная статья предназначена для заинтересованных лиц, которые еще не сталкивались с этой темой. В первую очередь она предназначена для заинтересованных лиц, которые еще не сталкивались с этой темой.

<sup>1</sup> Good Manufacturing Practice, <sup>2</sup> Design Qualification, <sup>3</sup> Installation Qualification, <sup>4</sup> Operational Qualification, <sup>5</sup> Performance Qualification

## История

Чтобы гарантировать безопасность потребителей, лекарственные препараты на протяжении всего своего жизненного цикла подлежат строгому административному контролю. Чтобы выполнить административные предписания для последовательного производства продуктов неизменно высокого качества, уже в 1960-х годах в фармацевтической промышленности были введены системы контроля качества. Они известны как Надлежащие практики.

## Надлежащая практика производства (GMP)

Надлежащие практики воспроизводятся на каждом этапе жизненного цикла медикамента, начиная от его разработки, производства и заканчивая продажей.



Иллюстрация 1: жизненный цикл лекарственного препарата

Понятие Надлежащая практика производства (анг. Good Manufacturing Practice, GMP) было введено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). GMP признается по всему миру и представляет собой собрание правил и дополняющих текстов.

Первые правила GMP были опубликованы в 1968 году Всемирной организацией здравоохранения WHO.

На протяжении следующих лет вводились другие Надлежащие практики, например, такие как Надлежащая лабораторная практика или Надлежащая клиническая практика.

Хотя Надлежащая практика производства (GMP) первоначально была придумана для лекарственных препаратов, на сегодняшний день она применяется в пищевой и косметической промышленности.

## Публикации различных организаций по GMP

Отвечающие за допуск и контроль лекарственных препаратов учреждения FDA (США) и EMA (Европейский союз) на национальном уровне, а также PIC/S (Программа сотрудничества фармацевтических инспекций) и ICH (Международная конференция по гармонизации) на международном уровне опубликовали директивы GMP. PIC/S - это международная организация, которая занимается взаимным признанием административных инспекций.

ICH стремится к тому, чтобы создать для США, Японии и Европейского союза единые, взаимно признаваемые правила. Обзор интересных документов, связанных с Надлежащей практикой производства (GMP) и Надлежащей лабораторной практикой (GLP), можно найти в следующей таблице. Список не претендует на полноту данных.

Организация	Правила	Название	Содержание
EMA (Европейское агентство по лекарственным средствам)	GMP (Надлежащая практика производства)	Инструкция по Надлежащей практике производства, часть I и II	Требования GMP к лекарственным препаратам и активным веществам: прошедшие валидацию процессы, постоянные исследования стабильности, управление рисками
	Приложение 11	Компьютеризированные системы	
	Приложение 15	Квалификация и валидация	
	Приложение 20	Управление рисками в области качества	
ZLG (Центральный орган земель по охране здоровья в области медицинской продукции)	Памятка 07121105	Проверка квалификации и валидации в фармацевтическом производстве и контроль качества	Подробные объяснения с позиции инспектора
FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)	Документ 21 CFR, часть 210	CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS	Требования GMP к лекарственным препаратам и активным веществам
	Документ 21 CFR, часть 211	Guidance for Industry	Process Validation: General Principles and Practices Final Guidance for Industry and FDA Staff
WHO	WHO, Annex 2	Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles	Минимальные требования к GMP по всему миру
ICH	ICH, Q1A	Stability Testing of New Drug Substances and Products	Согласованные директивы для США, Японии и ЕС
	ICH, Q7A	Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients	
	ICH, Q8A	Pharmaceutical Development	
	ICH, Q9A	Quality Risk Management	
PIC/S	PI 006-3	RECOMMENDATIONS ON VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION	Guidance
	PS/INF 11/2015	GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEX 15	Идентично Приложению 15 европейской GMP

Американские правила cGMP (актуальная Надлежащая практика производства) зафиксированы в Своде федеральных ведомственных предписаний 21 CFR часть 210 (лекарственные препараты) и 21 CFR часть 211 (активные вещества) и, таким образом, являются обязательными для производителей и импортеров. Правила cGMP подлежат ежегодному пересмотру (актуальные). В Европе существует две инструкции EC-GMP. Часть I предназначена для производителей лекарственных препаратов, а часть II - для производителей активных веществ.

Европейская инструкция GMP, часть I, включает в себя 9 глав, в которых сформулированы основные требования по обеспечению качества к процессу разработки и производства, в отношении сотрудников, помещений и оборудования, а также к контролю качества. Еще одним существенным требованием обеих инструкций GMP является постоянное проведение исследований стабильности активного вещества и готового лекарственного препарата. Такие исследования стабильности могут проводиться в климатических камерах BINDER GmbH.

*«...Основными требованиями Надлежащей практики производства являются: (i) все производственные процессы четко определены, систематически проверяются с учетом имеющегося опыта и по достоверным сведениям подходят для того, чтобы стабильно производить лекарственные препараты необходимого уровня качества [...] (ii) валидация критических этапов производства и значительных изменений процесса».*

## Валидация

Валидация выступает в качестве метода обеспечения качества и является важным компонентом GMP. Европейское определение можно найти в инструкции EC-GMP:

«Подтверждение согласно принципам Надлежащей практики производства того, что методы, процессы, оборудование, материалы, производственные операции или системы действительно приводят к ожидаемым результатам (также см. Квалификацию)» Инструкции по Надлежащей практике производства, часть I

Управление FDA определяет валидацию следующим образом:

«Валидация - это документальное подтверждение того, что определенный процесс с высокой степенью надежности последовательно позволяет произвести продукт, который соответствует предварительно заданным спецификациям и качественным характеристикам».

Текущая позиция FDA требует от производителя глубокого понимания процессов: «Process validation: The collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products».

Валидация процесса: сбор и оценка данных, начиная с этапа проектирования и заканчивая этапом коммерческого производства, которые дают научное подтверждение того, что процесс подходит для последовательного производства качественных продуктов. Определения направлены на то, чтобы производитель в области фармацевтики обоснованно управлял всеми влияющими на качество процессами, знал связанные с ними риски и стремился поддержать это (прошедшее валидацию) состояние. Хотя валидация требуется согласно GMP, тем не менее детально не определено, как и что необходимо подвергать валидации.

Вспомогательную информацию по валидации дает Приложение 15: квалификация и валидация с основными пояснениями и определениями процесса и видов валидации. Также требуется оценка рисков, чтобы определить объем и глубину валидации. Более подробно об оценке рисков можно узнать в Приложении 20: Управление рисками в области качества, содержательно оно соответствует ICH Q9 Guideline Quality risk management.



Иллюстрация 2: обзор мероприятий по валидации

Из обзора мероприятий по валидации вытекает, что понятие валидации, с одной стороны, используется как общее понятие, а с другой стороны, оно описывает отдельные мероприятия по валидации, например, валидацию процесса или валидацию компьютерных систем. В отношении помещений, оборудования и персонала используется исключительно понятие квалификация. Хотя в EC-GMP нет единой стандартизации терминологии, но с течением времени определилось, что квалификация относится ко всем физическим объектам, а валидация к процедурам, методам и процессам. Процедура валидации и квалификации сопоставима.

Перед началом любого мероприятия по валидации необходимо составить Validation Master Plan (VMP, общий план валидации). Этот основной документ содержит данные о компании, описывает проект по валидации и назначает ответственных лиц. Кроме того, определяется политика валидации и общая процедура валидации. Чтобы надлежащим образом задокументировать все мероприятия по валидации согласно GMP, план Validation Master Plan включает в себя соответствующие протоколы и отчеты по валидации. Временная последовательность также представлена в плане валидации. Допускаются ссылки на уже имеющиеся документы и стандарты, а также на документацию GMP.

## Виды валидации

По возможности следует выполнять валидацию проспективно, то есть до начала собственно производства. Ретроспективная валидация относится к уже имеющимся установкам и процессам; здесь рассматриваются физические и аналитические характеристики процесса для уже произведенных партий товара. О сопроводительной валидации говорят, когда полная валидация завершается только с началом производства.

## Квалификация

Определение квалификации аналогично определению валидации:

*«Подтверждение того, что оборудование работает безукоризненно и действительно позволяет получить ожидаемые результаты. Понятие валидации иногда дополняется концепцией квалификации.»* Инструкции по Надлежащей практике производства, часть I

Или также:

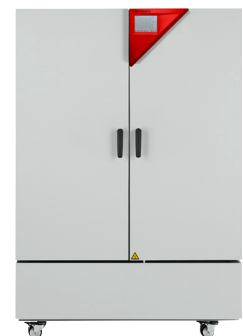
*«Мероприятия, с помощью которых можно подтвердить и задокументировать, что оборудование или вспомогательные системы установлены надлежащим образом, функционируют надлежащим образом и действительно позволяют получить ожидаемые результаты. Квалификация является частью валидации, но отдельные этапы квалификации сами по себе не являются валидацией процесса».* Инструкции по Надлежащей практике производства, часть I

Приложение 15 определяет, что должно проходить квалификацию и как соотносятся квалификация и валидация.

*«Используемая аппаратура, установки и оборудование должны пройти квалификацию и валидацию с помощью аналитических методов испытаний. Участвующие в валидации сотрудники должны пройти соответствующее обучение».* Приложение 15 к Инструкции ЕС по Надлежащей практике производства

### Квалификация - это процесс, который выполняется в четыре этапа:

- **Квалификация проекта (анг. Design Qualification, DQ)**  
Задокументированная проверка того, что предусмотренный для аппаратуры, установки и оборудования проект соответствует цели применения.
- **Установочная квалификация (анг. Installation Qualification, IQ)**  
Задокументированная проверка того, что аппаратура, установки и оборудование в том виде, в котором они были установлены или модифицированы, соответствуют одобренному проекту и рекомендациям производителя.
- **Операционная квалификация (анг. Operational Qualification, OQ)**  
Задокументированная проверка того, что аппаратура, установки и оборудование в том виде, в котором они были установлены или модифицированы, функционируют в предусмотренной сфере согласно ожиданиям.
- **Квалификация эксплуатационных характеристик (анг. Performance Qualification, PQ)**  
Задокументированная проверка того, что аппаратура, установки и оборудование в том виде, в котором они были соединены друг с другом, функционируют на основе одобренного процессуального метода и спецификации продукта эффективным и воспроизводимым образом.



Климатическая камера  
KBF 1020

Нижеприведенная схема наглядно представляет процесс квалификации и то, как отдельные элементы квалификации связаны друг с другом.

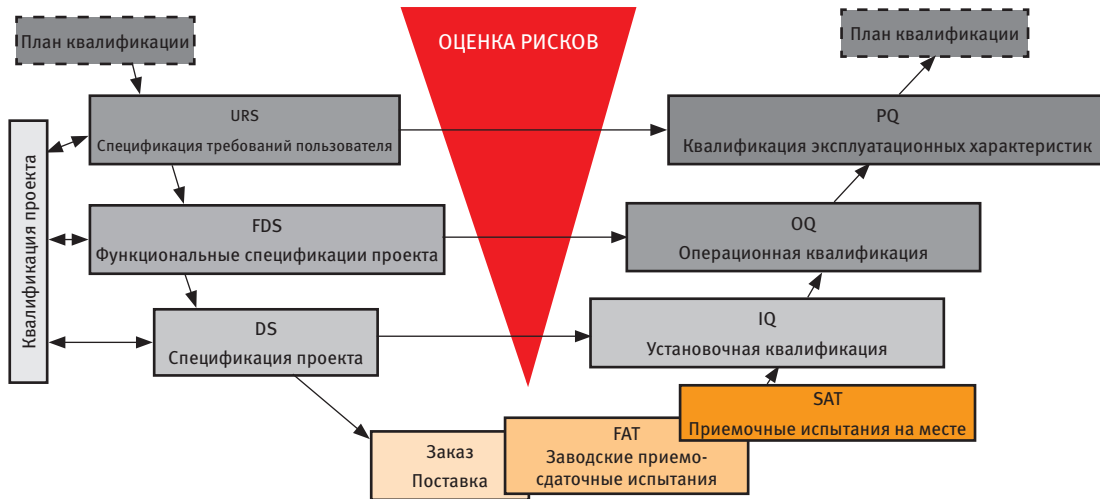
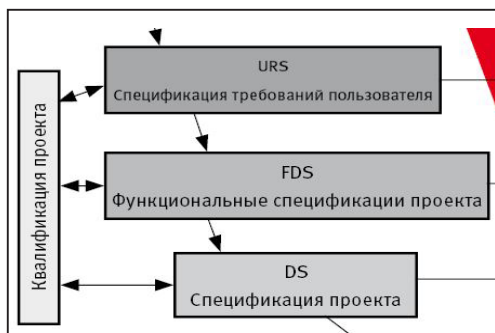


Иллюстрация 3: процесс квалификации

Все мероприятия по квалификации подчиняются плану квалификации. В отличие от плана валидации он подробно описывает проводящиеся мероприятия по квалификации. В нем определены ответственные лица, а также проводимые испытания, и наряду с оценкой рисков он включает в себя критерии приемлемости, то есть подлежащие верификации параметры, критичные для качества характеристики и производственные сценарии. Со стороны административных учреждений и в правилах GMP нет предписаний об объеме квалификации. Каждый этап квалификации перед его началом должен получить одобрение и завершиться обзором результатов квалификации в письменном виде в соответствующем отчете квалификации. Обычно план и отчет квалификации объединяются в одном документе.

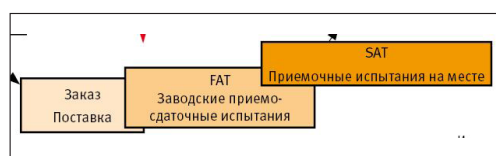
### Отдельные этапы квалификации

На этапе **Квалификации проекта (DQ)** составляется журнал со спецификациями и функциональными спецификациями. DQ формально состоит из трех частей: Спецификации требований пользователя (URS), Функциональной спецификации проекта (FDS) и Спецификации проекта (DS).



DQ подробно: URS или Спецификация требований пользователя описывает требования, которым должно соответствовать устройство или установка. Спецификация требований пользователя составляется заказчиком и также учитывает требования GMP. Спецификация требований пользователя (URS) является основой для Квалификации эксплуатационных характеристик. На следующем этапе на основе URS составляется Функциональная спецификация проекта (Functional Design Specification). Здесь определяются технические функции, с помощью которых могут быть выполнены требования пользователя. Они служат основой для подбора поставщиков. FDS верифицируется с помощью Операционной квалификации. На следующем этапе на основе Функциональной спецификации проекта составляется Спецификация проекта (Design Specification). Она содержит подробные сведения о приобретаемом устройстве или установке, включая все модификации, аксессуары и необходимую документацию. Подтверждение того, что Спецификация проекта выполнена, получается с помощью Установочной квалификации.

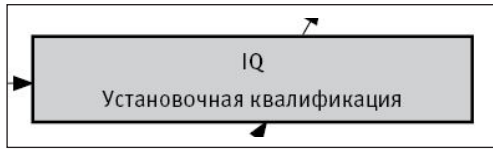
Для технически менее сложных устройств, например, инкубаторов или климатических камер для исследований стабильности, Спецификация проекта также может быть интегрирована в Функциональную спецификацию проекта. Квалификация проекта является самым важным элементом квалификации, так как в ее рамках наряду со спецификацией также составляются планы, протоколы и отчеты квалификации для IQ, OQ и PQ. Заказ установки или устройства завершает DQ.



**Заводские приемосдаточные испытания** проводятся производителем, и являются документальным подтверждением того, что устройство или установка было(а) произведено(а) и работает в рамках спецификации. После успешных FAT клиент принимает устройство или установку от

производителя и дает разрешение на поставку. После поставки клиентом, как правило, проводятся Приемочные испытания на месте (SAT), чтобы еще раз подтвердить, что устройство работает в соответствии со спецификацией. Проведение FAT и SAT, прежде всего, настоятельно рекомендуется для технически сложных установок. В отношении стандартного оборудования, например, климатической камеры или инкубатора, можно отказаться от FAT и объединить SAT с Установочной квалификацией.

**Установочная квалификация (IQ)** это документальное подтверждение того, что устройство или установка не имеет повреждений, комплектно(а) и поставлено(а) в соответствии с предварительно составленной документацией. После визуальной проверки устройство или установка устанавливается согласно указаниям производителя. Пользователь получает инструкции относительно эксплуатации. В рамках Установочной квалификации проводится калибровка и юстировка измерительных датчиков, если это уже не было выполнено во время Приемочных испытаний на месте.



Все проведенные мероприятия документируются в отчете, утверждение которого является условием последующей Операционной квалификации.

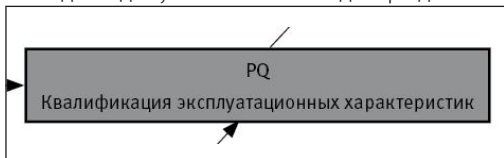


**Операционная квалификация (OQ)** обеспечивает документальное подтверждение того, что устройство или установка работает надлежащим образом в рамках спецификации. Например, для климатической камеры вводятся заданные значения для температуры и относительной влажности воздуха и документируются полученные фактические значения. Также можно проверить гомогенность температурного поля, срабатывание сигнала тревоги и время восстановления после открытия двери, если это было предварительно определено в плане квалификации. Как правило, эти проверки выполняются без загрузки.

На этом этапе квалификации должны быть в наличии Инструкции для стандартных рабочих процедур (SOP) для пользователя, планы техобслуживания и журналы регистрации. Также определяется через какие временные промежутки и при каких изменениях необходимо проводить повторную квалификацию установки.

Операционная квалификация завершена, когда отчет о квалификации утвержден ответственным лицом. Обычно Операционная квалификация проводится непосредственно после Установочной квалификации.

В качестве последнего мероприятия по квалификации проводится **Квалификация эксплуатационных характеристик (PQ)**. Она дает документальное подтверждение того, что устройство при загрузке в условиях эксплуатации воспроизводимым образом дает необходимые результаты. Особенно важным при проведении исследований стабильности является гомогенность температурного поля при различной загрузке. Так называемые «самые неблагоприятные условия» (Worst Case) могут быть частью Квалификации эксплуатационных характеристик в зависимости от оценки рисков. Эти отличающиеся от идеальных условий рабочие состояния могут показать, насколько может пострадать качество продукта.



В этом случае также требуется документация в письменном виде. Устройство или установка считается прошедшим(ей) квалификацию, когда заключительный отчет утвержден ответственным лицом.

В целом при квалификации следует руководствоваться принципом «Столько, сколько необходимо, но как можно меньше», чтобы действовать экономично и не занимать слишком много ресурсов. Чтобы сократить трудозатраты при составлении документации по квалификации, можно обратиться к уже имеющимся документам.

Как раз в отношении стандартных устройств, например, климатических камер, в собственную документацию предприятия может включаться стандартизованная документация по квалификации от производителя. BINDER GmbH предлагает для камер, которые используются в контролируемом окружении, документацию по квалификации для проведения IQ, OQ, PQ, которая адаптируется под требования клиента. Эта документация описывает процедуру, включает в себя контрольные списки и завершающие обзоры.

## Валидация компьютеризированных систем

В фармацевтической промышленности компьютеризированные системы стандартно используются для электронного сбора данных, измерений и управления. Приложение 11 Инструкции ЕС-GMP однозначно требует валидации программного обеспечения и квалификации IT-инфраструктуры, если обработка данных задействована на влияющих на качество этапах. В США это требование зафиксировано в Документе 21 CFR, часть 820. Дополнительно в части 11 регулируется использование электронных подписей. Аналогично Приложению 11 имеется вспомогательная информация от FDA для промышленности и сотрудников FDA, которая описывает применение. Например, климатические камеры BINDER GmbH, применяемые для исследований стабильности для обеспечения качества, привязаны к соответствующему программному обеспечению для сбора данных и управления камерой.

Валидация и квалификация процедуры, связанной с IT-системой, те же самые, как и при квалификации устройств или установок.

## Прошедшая валидацию система

Успешная квалификация, валидация компьютерных систем, валидация очистки и аналитические методы являются основой для валидации (всего) процесса производства, в котором задействована установка или устройство, в целом. Валидация - это не одноразовое действие: необходимо поддерживать то состояние, в котором была пройдена валидация.

## Тенденции

Новшеством в правилах GMP в Европе и США является требование вместо регулярной повторной валидации внедрять так называемый постоянный процесс верификации, чтобы последовательно поддерживать то состояние, в котором была пройдена валидация. Этот новый подход переносит внимание с наблюдения за жизненным циклом процесса производства на валидацию процесса, т.е. на комплексное наблюдение за всеми этапами, начиная с планирования и заканчивая выводом из эксплуатации.

Здесь прослеживается тенденция, говорящая о том, что административные учреждения меньше обращают внимание на простое применение формальных правил, но для них все важнее становится применение научных принципов. Для квалификации устройства это означает, что необходимо запланировано и обоснованно повторять оказывающие влияние на качество проверки для Квалификации эксплуатационных характеристик и Операционной квалификации, чтобы поддерживать то состояние устройства или установки, в котором оно/она прошло(а) квалификацию.

## Заключение

В контролируемом окружении пользователь не может обойтись без валидации критичных с точки зрения качества процессов. Чтобы выполнить требования валидации, в зависимости от технической сложности объекта, проходящего валидацию, необходимы определенные трудозатраты. Это ведет к расходам и занимает ресурсы предприятия. Условие необходимости документировать, оценивать и последовательно верифицировать процесс также дает определенные преимущества: точное планирование и оценка рисков помогут сэкономить расходы, так как можно будет избежать «сюрпризов» в последующей эксплуатации. Поддержание постоянного качества продукта позволяет предотвратить дорогостоящие отзывы продукции и повысить удовлетворенность клиентов.

## Приложение

### Указание источников:

WHO, Annex 2 WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles

Федеральное министерство здравоохранения: Инструкция по Надлежащей практике производства, часть I и II

Федеральное министерство здравоохранения: Приложение 11 к Инструкции ЕС по Надлежащей практике производства компьютеризированных систем

Федеральное министерство здравоохранения: Конечная версия Приложения 15 к Инструкции ЕС по Надлежащей практике производства: квалификация и валидация

Памятка 07121105: Проверка квалификации и валидации в фармацевтическом производстве и контроль качества

Центральный орган земель по охране здоровья в области медицинской продукции

ICH, Q1A, Stability Testing of New Drug Substances and Products

ICH, Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

ICH, Q8A Pharmaceutical Development

ICH, Q9A Quality Risk Management

ICH, Q10A Pharmaceutical Quality System

FDA, Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices

General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff

FDA, General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff

PIC/S: GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEX 15 \*

PIC/S, PI 006-3: RECOMMENDATIONS ON VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION

### Автор:

Патрик Катц, руководитель обучения BINDER GmbH

### Профиль компании:

О компании BINDER GmbH:

BINDER является крупнейшим в мире специализированным предприятием по выпуску камер для моделирования условий окружающей среды, предназначенных для научных и промышленных лабораторий. Своими техническими решениями предприятие вносит существенный вклад в последовательное улучшение охраны здоровья и повышение безопасности людей. Ассортимент продукции подходит как для повседневных процедур, так и для высокоспециализированных работ в сфере исследований и разработок, производства и контроля качества. С занятыми в настоящее время прилб. 400 сотрудников по всему миру и долей экспорта 80% компания BINDER получила в 2015 году оборот более 60 млн евро.

### Контакты:

BINDER GmbH

Im Mittleren Ösch 5

78532 Tuttlingen (г. Тутлинген, Германия)

Тел.: +49(0)74 62-20 05-0

info@binder-world.com

www.binder-world.com