

Валидация – что, где, когда?

А.Ю. Попов

Российский научно-исследовательский центр чрезвычайных ситуаций МИНЗДРАВА РФ

Введение

Валидация является одним из наиболее сложных разделов Правил GMP. Сложность заключается в многозначности этого понятия, а также в том, что оно является новым для российских специалистов. Действующие в нашей стране Правила GMP [1,2] содержат требования проводить валидацию в обязательном порядке, но указания относительно того, что, где и когда валидировать, носят либо слишком общий характер, либо совсем отсутствуют. Анализ имеющихся в отечественной периодической печати публикаций на эту тему показывает, что валидация является сложным, дорогостоящим и длительным процессом. Очевидно, что размер затрат времени и финансовых средств на валидацию должен быть оправданным и определяться объективными критериями. Фармацевтические предприятия, обязанные проводить валидацию, должны отчетливо представлять, **ЧТО** валидировать (какие процессы), **ГДЕ** валидировать (при производстве каких лекарственных препаратов), **КОГДА** валидировать (в каком случае проводить валидацию и когда начинать ее планирование). От ответов на эти вопросы будет зависеть стоимость и продолжительность валидационных работ на предприятии. Настоящая статья ставит своей целью познакомить читателей с зарубежными подходами к поиску ответов на эти вопросы.

Что такое валидация?

Начнем с определений валидации, которые мы можем найти в различных источниках:

1. OСТ 42-510-98 (Правила GMP РФ): Валидация – документированное подтверждение соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации [1].

2. Определение валидации, данное FDA США (US FDA, 1987): Валидация – получение документированного доказательства, дающего высокую степень уверенности в том, что процесс будет постоянно производить продукт, отвечающий предварительно установленным требованиям и показателям качества [3].

3. Правила GMP Великобритании (Orange Guide, 1983): Валидация – действие по доказательству того, что любой материал, процесс, процедура, деятельность, оборудование или механизм,

используемые для производства или контроля (лекарственных средств), могут, будут и позволяют достигать ожидаемого результата.

4. Правила GMP стран-членов ЕЭС (EC Guide, 2002): Валидация – действия, доказывающие в соответствии с принципами GMP, что любая процедура, процесс, оборудование, материал, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам (см. квалификация) [4]. Квалификация – действие по доказательству того, что любое оборудование работает надлежащим образом и его работа действительно приводит к ожидаемым результатам.

5. E. Fry, высокопоставленный чиновник FDA США: «Доказать, что процесс работает – вот, вкратце, что мы понимаем под словом валидировать» [5].

Итак, валидация – доказательство того, что что-то (процесс и т.д.) работает так, как должно работать. К оборудованию относится термин квалификация, который означает то же самое. Иными словами, и процесс и оборудование должны работать в соответствии со своим назначением. Для доказательства, что так оно и есть и служит система последовательно выполняемых проверок и испытаний, называемых квалификация и валидация.

Хотя слово «валидация» (validation) известно в английском языке несколько веков (первое упоминание в письменных источниках относят к 1648 г.), его использование в отношении фармацевтического производства является сравнительно новым.

В первых редакциях Правил GMP, опубликованных сначала в США (1963 г.), а затем в Великобритании (1971 г.), отсутствовало упоминание «валидации». Этот термин впервые появляется в американских Правилах cGMP (Current Good Manufacturing Practice) только в 1979 г. В этом документе термин «валидация» использовался применительно к результатам испытаний, выполненных поставщиком (например, сырья), процессам стерилизации, производственным процессам и к компьютерному программному обеспечению. Термин «валидация», с самого начала своего включения в Правила GMP, вызывал много вопросов, споров и дискуссий. Этот период продолжался до 1986 г., пока FDA США не опубликовало «Руководство по основным принципам валидации процессов» («Guideline on General Principles of Process Validation»). Позднее (в июне 1987 г.) появился

еще один документ FDA США «Руководство для стерильных лекарственных средств, производимых с помощью асептических процессов» («Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing»), который содержал рекомендации по валидации этих типов процессов. В 1989 г. были опубликованы Правила GMP стран – членов ЕЭС («Guide to Good Manufacturing Practice for Pharmaceuticals»). Они содержали четыре параграфа, касающиеся валидации, которые во многом были похожи на соответствующие разделы новой редакции Правил GMP Великобритании («Orange Guide»), изданной в 1983 г. Эти параграфы были следующими:

5.21 Валидационные исследования следует рассматривать как меры усиления GMP и проводить в соответствии с заранее определенными процедурами.

5.22 Всегда при внедрении нового лекарственного средства или нового технологического процесса, необходимо предпринять определенные действия, чтобы продемонстрировать его пригодность для серийного производства. При этом следует показать, что выбранный технологический процесс, используемые материалы и специфицированное (специально подобранное) оборудование способны обеспечить постоянное и последовательное производство продукции требуемого качества.

5.23 Следует валидировать значительные изменения, вносимые в производственный процесс, включая изменения в оборудовании, или используемых материалах, которые могут оказать влияние на качество продукции и/или на воспроизводимость процесса.

5.24 Следует периодически проводить критическую оценку (пересмотр) производственных процессов и процедур с тем, чтобы убедиться, что они по-прежнему продолжают обеспечивать достижение ожидаемых результатов [6].

Заметим, что, как видно из последнего цитируемого документа, валидацию следует проводить при внедрении нового препарата и технологического процесса, в случае любых изменений в процессах, материалах и оборудовании, способных повлиять на качество продукта. Периодически производственные процессы следует оценивать на предмет того, позволяют ли они по-прежнему производить продукцию заданного качества. Этот, сформировавшийся в 80-е годы подход к валидации продолжает действовать и в настоящее время.

Критические процессы и продукты

В последней редакции Правил GMP стран-членов ЕЭС прямо указывается на то, что предприятия-производители лекарственных средств должны сами определить, какую работу им необходимо провести, чтобы в каждом конкретном случае доказать с помощью валидации соответствие критических процессов (помещений, оборудования) заданным требованиям. Для определения области проведения и объема валидации рекомендуется использовать подход, основанный на анализе рисков [4].

В этом разделе Правил содержатся три очень важных положения:

1. *Предприятия сами определяют то, что им надо валидировать;*
2. *Валидировать рекомендуется, в первую очередь, критические процессы и связанные с ними помещения и оборудование;*
3. *Для определения того, какие процессы являются критическими, предлагается использовать подход, основанный на анализе рисков.*

Здесь имеется в виду применение системы ХАССП (от английской аббревиатуры НАССР – Hazard Analysis Critical Control Points). На русский язык она переводится как «Система анализа рисков в критических контрольных точках» [7]. Система ХАССП содержит в себе объективный метод, называемый «дерево решений», позволяющий точно определить те критические процессы, которые необходимо валидировать в первую очередь. По утверждению многих зарубежных экспертов, использование системы ХАССП всегда экономически выгодно, так как позволяет экономить время и деньги, расходуемые на валидацию. Более подробная информация о системе ХАССП приводится в статье автора, опубликованной в журнале «Чистые помещения и технологические среды» [8].

За рубежом сформировался интегральный подход к определению значимости валидации в зависимости от «критичности» лекарственного препарата. При этом «критичность» препарата рассматривается как интегральный показатель, зависящий от многих факторов, таких как потенциальная опасность для пациента, которую несет препарат при его использовании, опасность, связанная с возможной передозировкой препарата, сложность и надежность производственного технологического процесса и методов контроля качества готового продукта [9]. Цитировавшийся ранее эксперт мирового уровня, автор Британских Правил GMP («Orange Guide») англичанин Джон Шарп (John Sharp) является разработчиком рейтинга «критичности» лекарственных препаратов (Product Risk Factor Rating) [6]. Этот рейтинг разделяет все лекарственные средства на 25 классов. Каждому классу присваивается балл «критичности», определенный методом экспертных оценок по 10 бальной шкале. При этом балл 10 соответствует высочайшему уровню «критичности» препарата (препарат способен нанести смертельный ущерб пациенту при применении, процесс его производства исключительно сложен, требует высококвалифицированного персонала и тщательного управления, при контроле его качества имеется высокая вероятность пропустить брак), балл 5 оценивает препараты средней «критичности», а балл 1 соответствует абсолютно «некритичному» продукту. Рейтинг «критичности» лекарственных препаратов представлен в таблице 1.

В верхней части таблицы находятся наиболее «критичные» классы препаратов. Они характеризуются как высокой опасностью для пациентов, так и сложностью их производства и контроля

качества. В середине таблицы расположились классы препаратов средней «критичности». В нижней – наименее «критичные» препараты. Очевидно, что значимость валидации убывает сверху вниз. Автор рейтинга Джон Шарп прямо указывает на то, что валидацию, прежде всего, необходимо проводить при производстве препаратов, которые должны быть стерильными. Важно то, что валидированные технологические процессы дают уверенность в стерильности всей готовой продукции. Валидация, тем самым, сводит к минимуму зависимость безопасности пациента от процесса контроля качества лекарственного средства на конечной стадии производства.

Когда начинать валидацию?

Правила GMP содержат указания на то, что валидация должна быть своевременно спланирована, соответствующим образом организована и проведена, а также документирована. У производителей возникает очевидный практический вопрос: когда начинать планирование валидации?

Для ответа на этот вопрос опять следует обратиться к мировому опыту. Карл Брахт (Karl Bracht), один из ведущих специалистов всемирно известной фирмы «Сарториус» (ФРГ), считает, что планирование валидации необходимо начинать на самой ранней стадии, сразу же, как только принято решение о модернизации производства и замене технологического оборудования [10]. Специалисты по валидации должны привлекаться к работе на стадии подготовки контракта на модернизацию производства. Они должны принимать участие при выборе оборудования, определении предъявляемых к нему требований и при подготовке заявочной спецификации. Именно на этих этапах работы над контрактом определяются те количественные и качественные показатели, которые в последующем будут служить критериями приемлемости при квалификации и валидации. В процессе обсуждения условий контракта с поставщиком необходимо согласовать все детали будущей квалификации и валидации, такие как последовательность, сроки и стоимость работ, распределение ответственности, объем передаваемой валидационной документации и ее язык, аспекты, связанные с обучением и аттестацией производственного персонала заказчика. Все эти вопросы необходимо обсуждать с поставщиком до подписания контракта. Если предприятие не имеет специалистов необходимой квалификации, то ему следует привлекать опытных консультантов. После подписания контракта, его содержание, касающееся валидации, является основой для разработки плана валидационных работ, называемого валидационным мастер-планом (ВМП).

Таблица 1

1. Живые вакцины	8,8
2. Инактивированные вакцины (сухие формы)	8,6
3. Инактивированные вакцины (жидкие формы)	8,4
4. Инъекционные препараты	7,8
5. Офтальмологические препараты (жидкие формы)	7,6
6. Офтальмологические препараты (мази, кремы)	7,1
7. Растворы для промывания ран	6,8
8. Препараты для лечения заболеваний уха	6,7
9. Препараты модифицированного высвобождения (капсулы)	6,7
10. Препараты модифицированного высвобождения (таблетки)	6,1
11. Стерильные средства для наружного применения (кремы, мази)	6,0
12. Стерильные препараты для наружного применения (жидкие формы)	5,9
13. Таблетки (низкие дозы сильнодействующих веществ)	5,6
14. Капсулы (низкие дозы сильнодействующих веществ)	5,6
15. Препараты для перорального применения (суспензии, эмульсии)	5,0
16. Капсулы (другие)	4,9
17. Суппозитории	4,9
18. Таблетки (другие)	4,5
19. Нестерильные средства для наружного применения (кремы, мази)	4,4
20. Порошки для перорального применения	4,1
21. Нестерильные препараты для наружного применения (суспензии)	4,0
22. Растворы для перорального применения	3,7
23. Леденцы и таблетки	3,7
24. Нестерильные порошки и присыпки для наружного применения	3,5
25. Нестерильные растворы для наружного применения	3,2

Правила GMP стран-членов ЕЭС рекомендуют составлять ВМП в лаконичной и точной форме [4]. В него следует включать, по крайней мере, такие разделы, как:

- политика предприятия в отношении валидации;
- организационная схема проведения валидации;
- перечень всех помещений, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;
- формы валидационных документов (протоколов и отчетов);
- этапы и сроки выполнения работ;
- контроль изменений;
- ссылки на документы.

Джон Шарп всю деятельность, связанную с валидацией, разбивает на три основных этапа [6]. Первым этапом валидации он считает подготовительную работу, связанную с разработкой технического задания на проектирование, составлением спецификации на закупаемое оборудование, подготовкой контракта. Ко второму этапу он относит весь комплекс работ по квалификации оборудования, обращая особое внимание на квалификацию монтажа (Installation Qualification) и квалификацию функционирования (Operational Qualification) вновь закупаемого оборудования. Третьим этапом является собственно валидация технологического процесса.

Он считает, что в результате проведения всех трех этапов валидации важно показать, что:

- валидируемый процесс в целом хорошо понимается;
- оборудование правильно выбрано и спроектировано;
- оборудование надлежащим образом смонтировано, налажено и испытано, при этом показано, что оно функционирует в соответствии со своим назначением (как выбрано и спроектировано);
- процесс валидирован для доказательства того, что он обеспечивает достижение ожидаемого результата.

Карл Брайт выделяет пять этапов квалификации/валидации [10]. Они следующие:

1. Квалификация предпроектной проработки, общей концепции оборудования (Design Qualification). На этой стадии производится проверка соответствия предложенной концепции требованиям технического задания;

2. Квалификация рабочего проекта, детальной конструктивной схемы оборудования (Construction Qualification). На этой стадии производится проверка соответствия рабочего проекта результатам предпроектной проработки и общей концепции оборудования;

3. Квалификация монтажа (Installation Qualification). При этом проверяется соответствие изготовленного и смонти-

рованного оборудования содержанию рабочей документации. Рекомендуется, по возможности, проводить этот этап на предприятии – изготовителе оборудования, а не у заказчика. В этом случае экономятся время и деньги, если обнаруживаются несоответствия, требующие исправлений. Возможность испытания оборудования даже на модельных средах (например, воде) также снижает вероятность ошибок (несоответствий) на следующих этапах квалификации.

4. Квалификация функционирования (Operational Qualification). Она проводится после завершения монтажа и наладки оборудования у заказчика и представляет собой испытание работоспособности оборудования на модельных средах. Этому этапу соответствует начало обучения производственного персонала заказчика приемам работы на квалифицируемом оборудовании.

5. Квалификация эксплуатации/валидация процесса (Performance Qualification/Process Validation). На этом этапе производится испытание оборудования в условиях реального производства. Объем испытаний, как правило, позволяет провести валидацию процесса. Цель работы состоит в том, чтобы доказать, что реализованный на испытываемом оборудовании технологический процесс постоянно обеспечивает получение ожидаемого результата.

Давая эту схему квалификации/валидации, Карл Брайт подчеркивает, что на стадии планирования следует в обязательном порядке предусматривать необходимое ресурсное обеспечение выполнения всех вышеперечисленных этапов работ.

Выполнение работ по квалификации и валидации должно соответствующим образом документироваться. Документами в данном случае являются протоколы квалификации/валидации и отчеты по квалификации/валидации. Протоколы заполняются в процессе квалификации/валидации. Отчеты – по окончании работ. Форма документов произвольная. Протоколы содержат перечень и последовательность этапов работ, методы испытаний, критерии приемлемости. Отчеты включают в себя квалификационные и валидационные протоколы (в приложении), свидетельства о проверке и калибровке использованных в работе средств измерений, заключение о соответствии (несоответствии) квалифицируемого оборудования или валидируемого процесса заранее определенным критериям приемлемости и соответствующие рекомендации по дальнейшему ходу работ.

Заключение

Зарубежная практика выработала рациональный подход к проведению валидации. Его применение дает обоснованные ответы на вопросы что, где

и когда валидировать. Он базируется на следующих основных положениях:

1. Валидация является важным элементом GMP и, безусловно, полезным. Она дает документированное подтверждение того, что вновь установленное оборудование надлежащим образом смонтировано, налажено и испытано, а реализованный на нем технологический процесс позволяет постоянно достигать ожидаемых результатов.

2. Валидация является дорогостоящим и длительным, но необходимым элементом системы обеспечения качества фармацевтической продукции.

3. Валидацию следует в первую очередь проводить для критических технологических процессов и в производстве стерильных лекарственных препаратов. Любые значительные изменения в технологии применяемых материалах и оборудовании, способные оказать влияние на качество готовой продукции, должны сопровождаться валидацией.

4. Выполнение валидации и квалификации в определенной последовательности, в соответствии с планом, составленным на самой ранней стадии работ по модернизации производства, позволяет избежать ошибок и, следовательно, сэкономить время и деньги, расходуемые на их исправление.

5. Следует всегда помнить, что Правила GMP разработаны для обеспечения качества лекарственных препаратов, а значит – для здоровья, безопасности и хорошего самочувствия пациентов. Этому же служит и валидация.

Литература

1. ОСТ 42-510-98 Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP).
2. Санитарно-эпидемиологические правила СПЗ.3.2.1288-03 Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов.
3. «Guideline on general principles of process validation» US FDA, Rockville, MD, U.S.A., June, 1987.
4. EC guide to good manufacturing practice for medicinal products /comp. and ed. by Gert Auerhoff – 4 rev. ed – Aulendorf: ECV – Editio-Centor-Verl., 2002.
5. E.M.Fry «Validation – theory and concepts», Collected papers of PIC seminar on validation, Dublin, June 1982, EFTA Secretariat, Geneva.
6. J. Sharp «Validation-How Much Is Required?», PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, Vol.49, No. 3 / May – June/, 1995.
7. А.Ю. Попов, А.П. Мешковский, Система анализа риска (НАССР) как первый шаг в переходе к работе по правилам надлежащей производственной практики (GMP), Фарматека, № 4, 2002.
8. А.Ю. Попов «Повышение эффективности перехода российских предприятий к работе в соответствии с правилами GMP», «Чистые помещения и технологические среды», №1 (январь-март), 2003.
9. T. Witschi, «Validation from the inspector standpoint», Collected papers of PIC seminar on validation, Dublin, June 1982, EFTA Secretariat, Geneva.
10. K. Bracht «Validation and Qualification», June 2003, Presentation of Sartorius AG (Germany).

За дополнительной информацией обращаться к Попову Алексею Юрьевичу, тел/факс (095) 426-3127, e-mail: popovayu@mtu-net.ru