

ВАЛИДАЦИЯ И КВАЛИФИКАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

А.Ю. Попов, ООО «Эй Пи Интернэйшнл»

Валидация технологических процессов является одним из важнейших элементов системы обеспечения качества при производстве лекарственных средств (ЛС) и фармацевтически активных субстанций (ФАС). Руководства по GMP, действующие в России и за рубежом, требуют проводить валидацию производственных процессов [1-3]. Ее цель - получение документированных доказательств того, что производственный процесс позволяет стабильно получать продукцию заданного качества. Валидация процессов начинается с квалификации используемого оборудования [4, 5]. Оба процесса очень трудоемки, длительны и дороги. Настоящая статья рассматривает вопросы валидации и квалификации технологического оборудования на примере ферментеров фирмы Sartorius BBI Systems GmbH. В ней показаны состав и содержание квалификационных тестов, а также работ по валидации программного обеспечения. Приводится перечень оформляемой документации. Обсуждаются пути повышения эффективности работ по валидации и квалификации.

Валидация и квалификация оборудования на примере ферментеров

Ферментация является критическим процессом биофармацевтического производства, так как именно на этой стадии технологического процесса осуществляется биосинтез целевого продукта. На последующих этапах производится только переработка и очистка того, что получено в процессе ферментации. Как и другие критические процессы, ферментация подлежит первоочередной валидации. Валидация процесса начинается с квалификации технологического оборудования. Ферментеры являются важнейшим элементом аппаратно-технологической схемы производства, поскольку они определяют его продуктивность и основные качественные показатели готовой продукции. Опыт показывает, что чем более совершенное и более качественное оборудование, тем в большей степени оно соответствует требованиям GMP. На таком оборудовании проще обеспечить гарантированный выпуск качественных и безопасных лекарственных средств. Такое оборудование проще квалифицировать, а затем и валидировать выполняемый на нем технологический процесс.

По этой причине зарубежные биофармацевтические компании предпочитают не экономить на ферментерах, а покупают их у лучших производителей. При этом они стараются приобретать оборудование у тех фирм, которые в максимальной степени приспособивают его под нужды заказчика и предлагают наиболее полный пакет валидационных услуг.

Мировым лидером на рынке ферментационного оборудования является немецкая фирма «Sartorius BBI Systems GmbH» (SBBIS). Она известна очень

сильной инженеринговой службой, способной в кратчайшие сроки приспособить продукцию фирмы под конкретные условия заказчика. Поставляемые фирмой ферментеры не только отличаются высочайшим качеством, но и обеспечивают максимальный выход продукции при их эксплуатации. Фирма славится и широким спектром предоставляемых валидационных услуг, поэтому портфель ее заказов неизменно растет. Предлагаемые ею валидационные услуги полностью соответствуют требованиям cGMP США, GMP Европейского Сообщества и других стран, куда уже многие годы она с успехом поставляет свою продукцию. Эти услуги включают в себя квалификацию монтажа и операционную квалификацию ферментеров и фильтрационных установок (Installation qualification/Operational qualification – IQ/OQ), а также валидацию программного обеспечения. Валидационная поддержка немецкой фирмы является многоуровневой. Рассмотрим ее более подробно.

Уровень первый. Базовая документация по GMP

Согласно правилам GMP оборудование, используемое для производства лекарственных средств должно удовлетворять определенным требованиям. Соответствие этим требованиям в обязательном порядке подтверждается документально. Без наличия этой документации нельзя проводить дальнейшую квалификацию оборудования.

Требования к документации наиболее детально изложены в правилах cGMP, разработанных US FDA. Ими принято руководствоваться и в других странах. Они требуют наличия определенного перечня документов, подтверждающих фармацевтическое исполнение оборудования и позволяющих успешно

его эксплуатировать. Этот перечень включает в себя следующие документы:

- сертификаты (Форма 3.1 В) на все металлические детали ферментера, контактирующие с продуктом, свидетельствующие об их соответствии фармацевтическому исполнению (в частности, допускается только нержавеющая сталь AISI 316L);
- сертификаты на все резиновые и пластиковые детали, контактирующие с продуктом, свидетельствующие об их фармацевтическом исполнении (FDA conformity certificate);
- сертификаты на все сварные швы деталей оборудования, контактирующие с продуктом (Weld certificate);
- квалификационные сертификаты на всех сварщиков, проводивших сварку указанных деталей оборудования (Qualification certificate of the welders);
- стандартные операционные процедуры проведения сварочных работ (Welding SOPs);
- принципиальную схему ферментера с указанием трубопроводов, контрольно-измерительных приборов и запорно-регулирующей арматуры (P&I Diagram);
- чертежи культивационного сосуда (Vessel drawings);
- электрические схемы (Wiring drawings);
- схемы конфигурации системы управления ферментера (configuration listing of the control system);
- инструкцию по эксплуатации ферментера (Operator manual);
- декларацию о соответствии ферментера требованиям, действующим в Европейском Сообществе и инструкцию по его безопасной эксплуатации (CE conformity declaration and safety instructions);
- список запасных частей и расходных материалов (spare parts list);

- список запорно-регулирующей арматуры, комплектующих узлов и контрольно-измерительных приборов (bill of materials – Valves, Components, Instruments);
- документацию (инструкции, чертежи, сертификаты) на все покупные изделия, используемые в конструкции ферментера (documentation of integrated systems of sub suppliers).

На практике, вышеперечисленные документы составляют многие тома. Однако их наличие является обязательным, если ферментер используется в производстве ЛС или ФАС. Зачастую, инспекторы FDA или ЕС, проверяющие предприятие на соответствие требованиям GMP, начинают проверку квалификации оборудования с запроса этих документов. Если их нет, то квалификация оборудования и валидация процессов могут дальше не рассматриваться.

Первый уровень валидационной поддержки, оказываемой фирмой SBBIS своим заказчикам, как раз и состоит в предоставлении полного комплекта указанной выше документации.

Второй уровень валидационной поддержки представляет собой разработку документации, по которой проводятся квалификационные испытания поставляемого оборудования. Она включает в себя стандартные операционные процедуры (СОПы) на все тесты IQ/OQ и формы квалификационных протоколов и отчетов. СОПы содержат критерии приемлемости и последовательные шаги проведения тестов. Эта документация разрабатывается только при наличии базовой документации, соответствующей первому уровню. Рассмотрим ее более подробно.

Уровень второй. Документация для квалификации (IQ/OQ)

Квалификация ферментеров и фильтрционных установок фирмы SBBIS проводится по заранее разработанному плану. Этот план включает в себя работы, выполняемые по стандартным операционным процедурам (СОПам). Содержание плана определяется конкретным назначением ферментера и особенностями заказа. Документация всегда соответствует конкретному исполнению ферментера (состоянию «as built»). Она, как правило, включает в себя следующие СОПы:

- План и отчет проведения квалификации в рамках IQ/OQ (IQ/OQ Test Plan and Report)
- Проверка правильности сборки и соединений элементов ферментера (Piping and Instrumentation Check)
- Проверка культивационного сосуда ферментера (Vessel Check)
- Проверка системы перемешивания ферментера (Agitator Check)

- Тест на герметичность систем ферментера (Pressure Hold Test)
- Проверка входных и выходных цифровых сигналов системы управления ферментера (I/O Test)
- Калибровка измерительных приборов (Calibrations)
- Проверка обратных связей системы управления (Control Loop Test)
- Проверка последовательности включения элементов управления ферментера при выполнении его стерилизации в автоматическом и ручном режиме (Sequence Tests)
- Проверка систем звуковой сигнализации и автоматических блокировок (Alarm and Interlock Test)
- Проверка работы систем ферментера в аварийных ситуациях, например, при отключении электрической энергии (Exceptional Situations Test)
- Тест на стерильность (Sterility Test)
- Проверка комплектности документации (Documentation Check)
- Проверка паролей системы управления DCU-3 (Password System Check).

Этим списком не исчерпывается перечень документации для проведения квалификации IQ/OQ. Он может дополняться в зависимости от особенностей технического задания заказчика и всегда создается под конкретный заказ.

Уровень ретий. Квалификация оборудования. Тесты FAT

Третьим уровнем валидационной поддержки является проведение квалификации IQ/OQ. Квалификационные испытания ферментеров и установок микро и ультрафильтрации проводят опытные специалисты фирмы на испытательной площадке завода в Германии.

Они называются Заводскими Приемочными Испытаниями (Factory Acceptance Test) и выполняются по заранее разработанному плану (см. выше). Для тестирования и калибровки оборудования используются новейшие измерительные приборы лучших мировых производителей.

Для того чтобы читатель имел представление о содержании проводимых тестов, рассмотрим некоторые из них более подробно.

Испытания сосуда ферментера

Согласно СОПу испытания проводятся для полностью собранного культивационного сосуда ферментера. Проверяется точность его геометрических размеров, а также соответствие его сборки сборочным чертежам, прилагаемым к протоколу квалификации. Проводятся также измерения величины шероховатостей (Ra) полированных поверхностей внутри и снаружи сосуда, которые выполняются специальным прибором с документированием (распечаткой) результатов измерений. Распечатанные результаты прикладываются к квалификационному протоколу вместе с калибровочным сертификатом измерительного прибора. Согласно требованиям GMP шероховатость полированных поверхностей должна быть менее 0,8 мкм ($Ra < 0,8 \mu m$) внутри аппарата и менее 1,2 мкм ($Ra < 1,2 \mu m$) – на его наружной поверхности. Эти значения принимаются в качестве критериев приемлемости при квалификации сосуда ферментера.

Практика показывает, что сосуды ферментеров фирмы SBBIS обычно имеют величину шероховатостей внутренних поверхностей в пределах 0,16 – 0,30 мкм. Этот параметр обуславливает простоту и высокую эффективность их мойки.

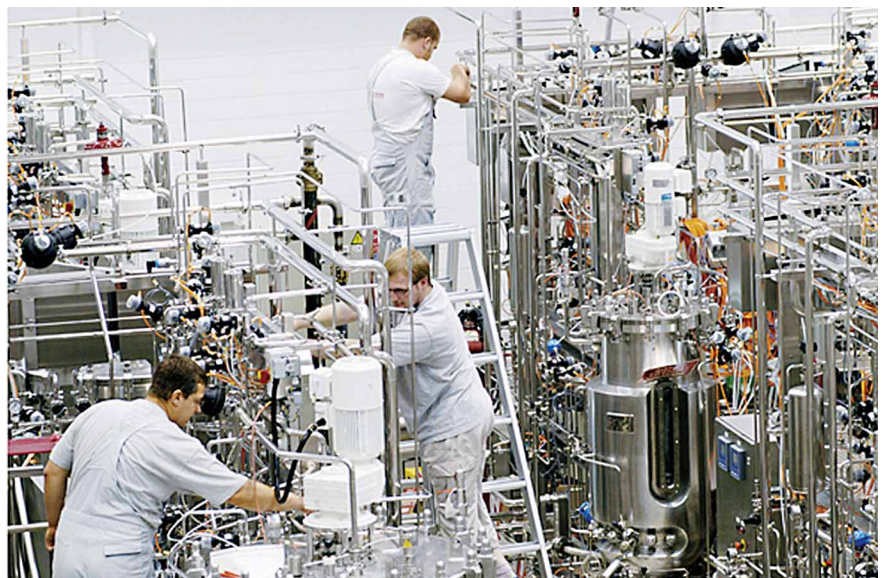


Рис. 1. Проведение тестов FAT на испытательной площадке фирмы Sartorius BBI Systems



Рис. 2. Измерение температуры стерилизации обвязки при квалификации (FAT) ферментера Biostat C

Калибровка измерительных приборов

Во время квалификации IQ/OQ в обязательном порядке проводится калибровка средств измерений, установленных на ферментере. Например, калибруются датчики температуры, давления, pH, растворенного кислорода, окислительно-восстановительного потенциала, приборы измерения расхода воздуха и газов, числа оборотов мешалки, уровня пены и жидкости в аппарате, а также систем объемного и весового дозирования технологических жидкостей. Калибровки проводятся с использованием современных высокоточных приборов. К протоколам калибровки обязательно прикладываются калибровочные сертификаты используемых средств измерений.

Проверка работы системы управления ферментера при выполнении его стерилизации в автоматическом и ручном режимах

Этот тест проводится с целью подтверждения того, что в процессе автоматической стерилизации все элементы автоматики работают нормально и в заданной последовательности. Во время теста производится запись значений температуры стерилизации во времени, которая документально подтверждает автоматическое достижение установленной температуры стерилизации и поддержание ее в течение заданного промежутка времени. Запись прикладывается к соответствующему протоколу квалификации.

При проведении стерилизации в ручном режиме снимается температурная карта элементов обвязки ферментера, стерилизуемых вручную при выполнении таких асептических операций, как посев, отбор проб, внесение технологических добавок, съем урожая культуры. С помощью высокоточных средств измерений подтверждается достижение заданной температуры стерилизации в элементах обвязки, гарантирующей их стерильность.

Проверка работы систем ферментера в аварийных ситуациях

Система управления ферментеров фирмы SBBIS оснащена аккумуляторными батареями, призванными обеспечить бесперебойную работу ферментера в аварийных ситуациях, например, при отключении электрического питания. При выполнении этого теста осуществляется проверка того, что в случае отключения электроэнергии все системы ферментера продолжают функционировать в нормальном режиме, сохраняются установленные значения параметров процесса ферментации, а также продолжают выполняться операции начатые до этого автоматических процессов, например, стерилизации.

Тест на стерильность

Этот тест проводится с целью подтверждения того, что все системы ферментера обеспечивают стерильность процесса ферментации. Ферментер для этого заполняется питательной средой, например, CASO и стерилизуется в автоматическом режиме. Затем он охлаждается до температуры 37°C и оставляется работать при этой температуре, включенной мешалке и подаче воздуха на аэрацию. Продолжительность теста составляет не менее 75 часов и согласовывается с заказчиком. Во время проведения теста непрерывно осуществляется запись температуры, pH, концентрации растворенного кислорода, расхода воздуха и числа оборотов мешалки. После окончания процесса культивирования производится отбор проб питательной среды на стерильность. Косвенным доказательством стерильности процесса служат записи pH и концентрации растворенного кислорода. К квалификационному протоколу прикладываются результаты микробиологических исследований, подтверждающие стерильность процесса ферментации, копия сертификата аккредитации микробиологической лаборатории, а также запись вышеперечисленных параметров процесса культивирования.

Валидация программного обеспечения

Если ферментеры приобретаются с программным обеспечением MFCS/win, то проводится его валидация. Обычно это программное обеспечение используется для дистанционного управления процессом культивирования с помощью персонального компьютера, находящегося за пределами ферментационного зала. Оно позволяет оператору не только дистанционно управлять ферментацией, но и осуществлять визуализацию процесса на экране монитора и документировать его в соответствии с требованиями GMP.

Валидация программного обеспечения проводится по специальной методике, изложенной в многостраничном документе, называемом Validation Work Book.

Объем валидационных исследований зависит от конкретного исполнения программного обеспечения в соответствии с требованиями заказчика. В частности, от числа одновременно управляемых ферментеров, которых может быть от 1 до 16, конфигурации программы, числа персональных компьютеров, используемых в сети, организационной иерархии пользователей и др.

При выполнении валидации программного обеспечения заполняются валидационные протоколы и оформляется отчет по валидации.

Уровень четвертый. Тесты SAT

Четвертым уровнем валидационной поддержки являются квалификационные испытания, выполняемые специалистами фирмы SBBIS на производственной площадке заказчика. Они называются On Site Acceptance Test (SAT) и проводятся после доставки оборудования заказчику, завершения его монтажа и подключения к технологическим средам.

Есть два варианта проведения тестов SAT. По первому варианту они проводятся без предварительного проведения тестов FAT. В этом случае квалификацию IQ/OQ проводит группа немецких специалистов, которая специально выезжает к заказчику для выполнения тестов SAT. План тестов SAT полностью повторяет тесты FAT, перечисленные выше.

По второму варианту, сначала проводятся тесты FAT на заводе фирмы в Германии. Затем оборудование упаковывается и транспортируется на предприятие заказчика. После проведения монтажных и пуско-наладочных работ проводятся тесты SAT. Они выполняются только по тем позициям, на которые могла оказать влияние частичная разборка и транспортировка оборудования. Обычно квалификация проводится по второму варианту. Первый вариант используется только при реализации очень крупных проектов, выполняемых немецкой фирмой под ключ.

Практика оптимизации затрат на валидацию

Валидация является сложным, длительным и дорогостоящим процессом. Это же относится и к квалификации технологического оборудования. Надлежащая организация проведения этих работ требует привлечения высококвалифицированных специалистов, а также дорогостоящего приборного и аппаратного оснащения. Разработка валидационной и квалификационной документации предполагает детальное знание процессов и используемого оборудования. Заполнение валидационных протоколов

требуется осуществлять в соответствии с международной практикой оформления валидационной документации. Вышеперечисленные обстоятельства могут поставить в тупик службы валидации фармацевтических предприятий. В этих условиях возникает задача поиска решения, которое позволило бы решить проблему валидации быстро и с наименьшими затратами.

Мировая практика выработала такое решение. Оно состоит в приобретении квалификационной документации и в оплате квалификационных тестов в объеме IQ/OQ при закупках фармацевтического оборудования. Для оптимизации затрат квалификацию оборудования следует проводить в форме тестов FAT. В этом случае заказчик получает не только полностью квалифицированное оборудование с полным пакетом документации, но и разнообразные ноу-хау, как в области валидации, так и ведения документации в соответствии с правилами GMP.

В частности, фирма SBBIS предоставляет перечисленный выше пакет документации, включая базовую документацию, СОПы квалификационных тестов, протоколы и отчеты по квалификации. Оформленные квалификационные протоколы в полной мере раскрывают международные правила оформления доку-

ментации по GMP. Однако этим не исчерпываются все получаемые преимущества. Немецкая фирма предлагает бесплатное двухнедельное обучение персонала заказчика проведению квалификационных испытаний. Обучение проводится на заводе в Германии во время выполнения тестов FAT. При этом специалисты фармацевтических предприятий обучаются тому, как проводятся испытания, с помощью каких приборов и оборудования, как и по каким правилам, оформляются квалификационные протоколы и отчеты. В последующем полученные знания используются при квалификационных испытаниях во время проведения ревалидации на предприятии заказчика.

Используя то обстоятельство, что немецкая фирма предоставляет свое оборудование ведущим биофармацевтическим компаниям мира, она организует для специалистов заказчика посещение этих производств. При этом имеется хорошая возможность на практике познакомиться с современным аппаратно-технологическим оформлением лучших зарубежных предприятий. По заявкам заказчиков организуются также стажировки специалистов на этих предприятиях.

Используя вышеперечисленные услуги, потребитель получает прекрасную возможность оптимизировать затраты

как времени, так и финансовых средств на решение задачи соответствия современным требованиям GMP.

За дополнительной информацией в компанию «Эй Пи Интернэйшл» – московский сервисный центр фирмы SBBIS тел. 434-7755, 426-3127, 774-9246; e-mail: alex.popov2004@mail.ru

Литература

1. OСТ 42-510-98 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP).
2. EC guide to good manufacturing practice for medicinal products /comp. and ed. By Gert a Autenhoff – 4 rev. ed. Aulendorf ECV – Editio-Centor-Verl., 2002.
3. Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice, US FDA, September 2004.
4. Попов А.Ю. Валидация – что, где, когда? «Чистые помещения и технологические среды», № 3, 2003, с.34-37.
5. Sharp J., Validation – How Much is Required? PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol.49, No. 3, /May-June/, 1995.
6. Motzkau P. and Okhio L. Validation. The importance of Vendor Validation Services: Experience and Economics. Bio-Process International, Vol.3, No. 9, 2005.



КОМПЛЕКСЫ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

Акционерными обществами «Миасский завод медицинского оборудования» и «Асептические медицинские системы» ЮНЦ РАМН с 1996 года проектируются и создаются комплексы чистых помещений для лечебных учреждений и фармацевтических производств в полной мере соответствующие требованиям СанПиН 2.1.3.1375-03 и OСТ 42-510-98 (GMP).



Выполняемые работы

Разработка концептуального проекта

Рабочее проектирование

Изготовление и комплектация оборудования

Монтаж и пуско-наладочные работы

Аттестация чистых помещений на стадиях DQ, IQ, OQ и инструментальная поддержка на стадии PQ

Состав комплексов чистых помещений

Ограждающие конструкции чистых помещений:

- герметичные стеновые ограждения из металлических глухих и остекленных панелей
- раздвижные или распашные двери
- герметичный потолок из металлических кассет и панелей со встроенным рассеянным освещением
- пол (антистатический линолеум или наливной)

Системы подготовки, очистки и распределения воздуха (центральные, зональные или автономные) обеспечивающие необходимые кратность воздухообмена, микробиологическую чистоту, температуру и влажность воздуха чистых помещений

Микропроцессорные системы автоматического управления инженерными системами комплекса чистых помещений

Инженерное и технологическое оборудование, встраиваемое в конструктив чистых помещений.

Соотношение стоимости и эффективности нашего оборудования делает его доступным!

Как нас найти: Россия, 456313, Челябинская область, г.Миасс, Севастопольская ул., 1а
Тел./факс: Миасс: 8 (3513) 242-546, 298-803, 295-512 Москва: (495) 676-9616
E-mail: laminar@laminar.ru; Web: www.laminar.ru

