

АТТЕСТАЦИЯ (КВАЛИФИКАЦИЯ) ПРОЕКТА ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Попов А.Ю., Литовченко В.Г., ЗАО «Партнер»

В начале текущего года на российском фармацевтическом рынке произошло знаменательное событие. Речь идет о вводе в эксплуатацию на ЗАО «Партнер» реконструированного производства субстанций пробиотиков. Значимость этого события состоит в том, что это практически первое в России производство субстанций, отвечающее требованиям GMP. Проектирование и строительство комплекса чистых помещений на этом производстве было осуществлено компанией «Блок Вест Холдинг». Важным элементом выполненных работ явилась аттестация чистых помещений, проведенная совместно специалистами обоих предприятий. Первым этапом в ряду этих работ была аттестация (квалификация) проекта (DQ). Для многих специалистов она является «белым пятном», поэтому авторы решили познакомить читателей с полученным практическим опытом в этом вопросе.

Что такое аттестация (квалификация) проекта (DQ)?

С аттестацией проекта, которую часто называют квалификацией, начинается серия валидационных работ. Под аттестацией (квалификацией) объекта подразумевается документированное подтверждение того, что рассматриваемый объект соответствует требованиям, которые к нему предъявляют. Тот же смысл имеет и термин валидация, который применяется для случаев проверки технологических процессов и методов, например, очистки и дезинфекции. Применительно к проекту используется термин аттестация или квалификация.

На первый взгляд она может показаться простой и формальной, но это ошибочное мнение, поскольку предстоит задача документировано подтвердить, что предложенный проект чистых помещений и оборудование соответствуют предназначенной цели. Аттестация проекта позволяет выявить и устранить ошибки на самой ранней стадии работы и, тем самым, предотвратить потери времени и денег в дальнейшем. Как и любая работа, аттестация проекта должна быть правильно организована и спланирована. И здесь возникает извечный вопрос: «С чего начать?».

Опыт показывает, что начинать надо с распределения обязанностей. Следует назначить лицо, ответственное за аттестацию проекта. Им, как правило, является специалист предприятия-заказчика, который будет курировать реализацию проекта, начиная с подготовки технического задания на проектирование и продолжая до момента сдачи объекта в эксплуатацию.

В чем же заключается аттестация проекта? Для ответа на этот вопрос

следует обратиться к руководствам по GMP и разобраться с соответствующими требованиями и определениями. В действующих правилах GMP (ОСТ 42-510-98) отсутствует упоминание квалификации проекта [1]. В Методических указаниях МУ 64-04-001-2002 «Производство лекарственных средств. Валидация» находим следующее определение: «Квалификация проектной документации (DQ) – оценка и документированное подтверждение проектной документации требованиям правил GMP» [2]. В Правилах GMP Европейского Сообщества в Приложении 15 «Квалификация и валидация» содержится следующее определение квалификации проекта (Design qualification – DQ):

«9. Первым этапом валидации новых помещений, систем или оборудования является квалификация проекта (DQ).

10. Следует продемонстрировать и документально подтвердить соответствие проекта требованиям GMP.» [3].

Итак, задачей аттестации (квалификации) проекта является документированное подтверждение его соответствия требованиям GMP. Какие же это требования? Их легко найти в российских правилах GMP [1,3]. Важнейшими из них являются те требования, которые направлены на обеспечение гарантированного качества и безопасности лекарственных средств. К ним относятся такие проектно-планировочные решения, которые, например, сводят к минимуму риск перепутывания сырья, полупродуктов и готовой продукции, загрязнения старших препаратов на разных стадиях их производства и многое другое.

Все без исключения руководства по GMP рекомендуют проводить анализ рисков для выявления критических про-

цессов [5, 6]. Именно критические процессы в последующем подлежат первоочередной валидации. Работу по их выявлению необходимо начинать уже на стадии подготовки технического задания на проектирование. Своевременное определение критических процессов и зон позволяет сосредоточить внимание проектировщиков на важнейших участках производства. Более того, анализ рисков позволяет обоснованно определять класс проектируемых чистых помещений. Этот фактор чрезвычайно важен, т. к. он непосредственно влияет на стоимость и эффективность будущих проектных решений. За рубежом анализу рисков при разработке задания на проектирование уделяется исключительно большое внимание. Причина кроется в том, что это позволяет значительно снизить стоимость строительства будущих чистых помещений и повысить их эффективность в процессе эксплуатации. В только что вышедшем из печати русском переводе сборника под редакцией В. Уайта «Проектирование чистых помещений» [7] вопрос экономии денежных средств при проектировании, строительстве и эксплуатации чистых помещений рассматривается в главе 7 «Концепции экономической эффективности и энергосбережения чистых помещений». Автор главы, один из ведущих мировых экспертов в области технологии чистых помещений швейцарец Г. Шихт (H.Schicht), приводит сравнительные данные по стоимости чистых помещений различных классов чистоты. В частности, он указывает, что: «Если взять за отправную точку комплекс чистых помещений класса 100 000, то стоимостная оценка сравнимых комплексов чистых помещений выглядит следующим образом:

- комплекс чистых помещений класса 1 000 (класс ИСО 6, зона В по GMP) будет стоить в 1,45 раз больше;
- комплекс чистых помещений класса 100 (класс ИСО 5, зона А по GMP) – уже в 1,6 раза больше.»

Еще более существенная разница в стоимости характерна для систем воздухоподготовки чистых помещений. Приводимые им данные о стоимости включают в себя устройство воздухоподготовки для наружного и рециркуляционного воздуха, вентиляторы, увлажнители, шумоглушители, воздуховоды, предварительную и финишную фильтрацию, полную систему охлаждения воды в системе кондиционирования, насосы и все трубопроводы, полную систему автоматизированного контроля и всю необходимую разводку электропитания. Автор отмечает следующее: «Для оценки относительной стоимости установки за исходную точку взято чистое помещение класса 10 000 (класс ИСО 7, зона С по GMP) с самой простой системой воздухоподготовки. В этом случае уровень затрат на 1 м² можно оценивать следующим образом:

- для чистого помещения класса 10 000 (класс ИСО 7, зона С по GMP) с усложненной системой воздухоподготовки стоимость может быть в 5 раз выше;
- для помещения класса чистоты 100 (класс ИСО 5, зона А по GMP), использующего систему с однонаправленным потоком воздуха, стоимость может быть в двадцать или тридцать раз выше.

Если сравнивать затраты на энергопотребление, то система чистых помещений класса 10 000 (класс ИСО 7, зона С по GMP) будет стоить в пять или десять раз дороже, чем обычная система кондиционирования воздуха в административном здании, а система чистых помещений класса 100 (класс ИСО 5, зона А по GMP) – в пятьдесят раз дороже.»

Приведенные им цифры показывают, насколько дорого может стоить необоснованное завышение класса чистоты строящихся помещений. С другой стороны, нередки случаи, когда в построенных чистых помещениях критические процессы и зоны размещаются в чистых помещениях заниженного класса, что часто является главной причиной брака, а рядом некритические процессы располагаются в помещениях явно завышенного класса чистоты. В результате огромные капитальные вложения и эксплуатационные затраты расходуются крайне неэффективно. Устранить этот недостаток позволяет своевременное использование анализа рисков. Более подробную информацию по этому вопросу заинтересованный читатель сможет найти в приведенных выше ссылках на

опубликованные в журнале «Чистые помещения и технологические среды» статьи [5, 6]. В ближайших номерах журнала будут опубликованы новые статьи по анализу рисков.

На этапе разработки задания на проектирование определяются также требования GMP, обязательные к включению в проект. Указанные требования являются, по сути, критериями приемлемости при будущей аттестации проекта.

Важным руководством для подготовки задания на проектирование чистых помещений является ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4 «Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию» [8]. Он содержит такие разделы, как «Требования к проектируемым чистым помещениям», которые должны согласовать заказчик и исполнитель проекта, «Планирование и проектирование», «Строительство и ввод в эксплуатацию», «Испытания и аттестация», «Документация». Очень полезными являются восемь справочных приложений к тексту стандарта. На стадии составления задания на проектирование наиболее важным из них является «Приложение Н. Дополнительные требования, которые должны быть согласованы заказчиком (пользователем) и исполнителем (проектировщиком)». Работа по составлению задания на проектирование обычно идет в тесном контакте со специалистами проектной организации-исполнителя проекта чистых помещений. После составления задания на проектирование начинается процесс его согласования и обсуждаются условия будущего контракта. Опыт показывает, что чем тщательнее будет проведена проработка задания на проектирование и его согласование с исполнителем работ, тем меньше вопросов будет возникать при разработке и реализации проекта. Аттестация (квалификация) проекта входит отдельным этапом в календарный план работ по контракту и показывает, что между заказчиком (пользователем) и исполнителем (проектировщиком) достигнуто соглашение по этому вопросу.

После заключения контракта начинается подготовка к аттестации проекта. Разрабатывается протокол аттестации, который включает в себя определенные ранее критерии приемлемости. Работы по аттестации (квалификации) проекта являются составной частью валидационного мастер-плана предприятия-заказчика.

Аттестацию проекта следует разбить на два этапа: аттестацию предпроектной проработки (концепции проекта) и аттестацию рабочего проекта. Очевидно, что объем и продолжительность работ по аттестации на втором этапе будет значительно больше, чем на первом. За рубежом принято до аттестации проекта проводить аттестацию (квалификацию)

спецификации, являющейся, по сути, квалификацией задания на проектирование [9]. На этом этапе производится проверка того, насколько полно в задании на проектирование отражены результаты анализа рисков, требования GMP, а также требования заказчика, вытекающие из решаемых данным проектом задач.

Аттестация (квалификация) проекта

В производстве субстанций пробиотиков на ЗАО «Партнер» критические процессы и зоны связаны, в первую очередь, с процессами, выполняемыми в асептических условиях. Например, к таким процессам относятся процессы глубокого культивирования бифидобактерий и их сублимационного высушивания. Для обеспечения гарантированного качества при осуществлении в первую очередь этих процессов и были запланированы работы по реконструкции участка производства субстанций пробиотиков. Требовалось обеспечить такие же производственные условия, соответствующие требованиям GMP, что и при производстве стерильных лекарственных средств. В производстве субстанций вообще и пробиотиков в частности такая задача в России была поставлена впервые. Для ее выполнения была привлечена компания «Блок Вест Холдинг». Несмотря на многие трудности технического и производственного характера, которые сопутствуют любому проекту, он был успешно реализован. Для критических процессов культивирования и сублимационного высушивания бифидобактерий были спроектированы, построены, аттестованы и введены в эксплуатацию чистые помещения, соответствующие зонам С и D по GMP.

При аттестации проекта было подтверждено полное его соответствие требованиям GMP. В качестве критериев приемлемости были выбраны, например, следующие требования GMP к проектно-планировочному решению:

- обеспечить поточность процесса с кратчайшими расстояниями между всеми технологически связанными помещениями;
- исключить пересечение технологических потоков и персонала;
- установить классы чистоты помещений в зависимости от требований технологических процессов;
- обеспечить размещение технологического оборудования в соответствии с технологическими циклами;
- обеспечить максимально возможную группировку помещений с одинаковой степенью чистоты;
- обеспечить вход персонала и передачу материалов в чистые помещения через воздушные шлюзы;
- обеспечить блокировку дверей в воздушных шлюзах, предотвращающую

открытие более чем одной двери; блокировка снабжена звуковой и визуальной сигнализацией;

- обеспечить соблюдение условий санитарно-гигиенического режима.

Аттестация проекта является составной частью «**валидационного мастер-плана**», который представляет собой программу проведения испытаний. В нем следует предусмотреть следующие разделы:

- 1. Название.** Оно должно совпадать с названием проекта. В этом разделе должна быть указана проектная организация и предприятие, выполняющее аттестацию проекта (например, предприятие-заказчик проекта или специализированная фирма, выполняющая валидационные испытания).
- 2. Объект валидации (аттестации).** Здесь указывается объект валидации в соответствии с его наименованием. В рассматриваемом случае – название проекта.
- 3. Цель валидации (аттестации).** В данном случае – документированное подтверждение того, что проект помещений, инженерных систем, оборудования и процессов выполнен в соответствии с требованиями правил GMP.
- 4. Термины, определения и сокращения.** В этом разделе приводится используемая терминология и сокращения.
- 5. Состав группы валидации (аттестации).** Здесь в табличной форме с указанием Ф.И.О. и занимаемой должности дается состав группы валидации, назначенной в соответствии с Приказом на проведение, в данном случае, аттестации проекта.
- 6. Распределение обязанностей.** В этом разделе также в табличной форме приводится распределение обязанностей и ответственности между членами группы валидации (аттестации). Здесь обязательно отражаются все этапы проведения аттестации проекта, ответственные исполнители по каждому этапу и их подписи.

7. Документация по проекту.

В разделе перечисляется вся документация, отражающая существование проекта: задание на проектирование, собственно проект, пояснительная записка к проекту, сертификаты на используемые материалы, элементы систем водоснабжения, отопления и канализации, технологическое оборудование, элементы системы кондиционирования воздуха и вентиляции, средства связи и сигнализацию, лабораторную мебель и др.

8. Соответствие проекта требованиям задания на проектирование и нормативной документации.

В этом разделе дается перечень всех включенных в проект объектов, список критериев приемлемости по каждому объекту, приводится информация о соответствии объектов требованиям задания на проектирование и нормативной документации. Правильность заполнения этого раздела должна быть подтверждена подписями исполнителей.

9. Отчет.

В нем отражаются все значимые результаты проведенной аттестации проекта. Отчет подписывается исполнителями работ и согласовывается руководителем проекта.

10. Заключение.

В этом разделе дается заключение о том, соответствует ли проект конкретным требованиям GMP (с указанием этих требований), а также о том, прошел ли он аттестацию, и можно ли преступать к следующему этапу – строительству чистых помещений.

Следует отметить, что в ЗАО «Партнер» аттестация проекта была проведена по намеченному плану с использованием всех вышеперечисленных положений.

Заключение

Комплекс чистых помещений в производстве субстанций пробиотиков на ЗАО «Партнер» сдан и успешно функционирует. Производственный персонал начинает привлекать к работе в соответствии с GMP. Гарантировать качество стало значительно проще, но и требования к персоналу резко воз-

росли. Начиная с процесса переоборудования в одежду для чистых помещений, все строго регламентировано и контролируется. При этом общее мнение персонала одно: работать в чистых помещениях намного легче и приятнее. Больше всего довольны и немного приятно удивлены микробиологи, в чью ответственность входит микробиологический мониторинг производственной среды чистых помещений. На вопрос: «Как чашки?» (понятный каждому микробиологу), следует один и тот же ответ: «Одни нули!» (т.е. стерильно). При этом их лица озаряет счастливая улыбка. Не это ли лучшее подтверждение высокого качества работы, выполненной специалистами ЗАО «Партнер» и компании «Блок-Вест Холдинг».

Литература

1. ОСТ 42-510-98 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP).
2. Методические указания МУ 64-04-001-2002 «Производство лекарственных средств. Валидация.»
3. EC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products /comp. and ed. by Gert Auerhoff – 4 rev. ed – Aulendorf. ECV – Editio-Centor-Verl, 2002.
4. ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
5. Попов А.Ю. Валидация – что, где, когда? «Чистые помещения и технологические среды», № 3 (июль-сентябрь), 2003, с.34-37.
6. Попов А.Ю. Система анализа рисков, Чистые помещения и технологические среды, № 1 (январь-март), 2004, с. 30-32.
7. Проектирование чистых помещений. Под ред. В.Уайта. Пер. с англ. – М.: изд. «Клинтрум», 2004.-360 стр. Табл.46. Ил.134.
8. ГОСТ Р ИСО 14644-4-2002. Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Проектирование, строительство и ввод в эксплуатацию.
9. J. Sharp «Validation – How Much Is Required?», PDA Journal of Pharmaceutical Science &Technology, Vol. 49, no. 3 /May-June/, 1995.

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

Информация для рекламодателей

Требования к макету рекламы

Формат страницы до обреза 215 x 300 мм
Формат страницы после обреза 210 x 290 мм

Программы

Photoshop (tif, разрешение 300 dpi, CMYK) слои не склеивать
Corel Draw10.0 (cdr, eps, CMYK, текст в кривых, число узлов не более 100)
Page Maker 6.5 – с приложением шрифтов и иллюстраций в форматах tif (CMYK)
Черный цвет шрифта – наложение (overprint)