

# ДЛЯ ЧЕГО НЕОБХОДИМА ОБЩАЯ СПЕЦИФИКАЦИЯ ТРЕБОВАНИЙ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ (OURS) ПРОИЗВОДСТВЕННОГО УЧАСТКА

**О.Р. Спицкий,**  
ведущий специалист  
отдела инжиниринга  
и проектирования  
ФБУ «ГИЛС и НП»  
**Е.Б. Цугкиева,**  
начальник отдела  
качества и валидации  
ООО «Биофармпроект»

Проектирование производства лекарственных средств требует знания и понимания свойств продуктов, технологических процессов, а также нормативных требований, предъявляемых к проектированию и производству этих продуктов. Кроме того, необходимо учитывать конкретные особенности каждого производственного участка и специальные требования заказчика.

Согласно действующим российским законодательным и нормативным документам [1; 2], требования к проекту должны быть изложены в задании на проектирование, которое содержит исходные данные, достаточные для разработки проектной документации объекта капитального строительства. Основные требования, которым должна отвечать проектная документация и которые следует учитывать при составлении задания на проектирование, – это требования технических регламентов, санитарно-эпидемиологические требования, требования в области охраны окружающей среды, требования государственной охраны объектов культурного наследия, требования к безопасному использованию атомной энергии, требования промышленной безопасности, требования к обеспечению надёжности и безопасности электроэнергетических систем и объектов электроэнергетики, требования антитеррористической защищённости объекта. Соблюдение этих обязательных требований проверяется при экспертизе проектной документации в соответствии с Положением [3].

Реестр нормативных документов, в которых изложены перечисленные выше требования, формируется в соответствии с постановлением Правительства РФ [4] и размещается на сайте Федерального центра нормирования, стандар-

тизации и технической оценки соответствия в строительстве (Реестр документов в области инженерных изысканий, проектирования, строительства и сноса). Он содержит довольно обширный перечень нормативных документов, в котором, однако, отсутствуют некоторые важные нормативы (например, Правила надлежащей производственной практики (GMP) [5], содержащие обязательные требования к производству лекарственных средств и направленные на обеспечение качества при производстве этих продуктов). В Правилах GMP содержатся в том числе и требования, которые должны быть учтены на этапе проектирования производственного участка, помещений и оборудования. Это означает, что они должны быть сформулированы и доведены до сведения проектировщика на этапе составления и выдачи задания на проектирование. Объем и состав этих требований будет зависеть от свойств и характеристик производимых продуктов (лекарственных средств) и применяемых технологических процессов. Например, наибольший объем таких требований, очевидно, будет предъявляться к производству стерильных лекарственных средств, а также к производству особых групп продуктов, например, обладающих высокой фармакологической активностью, токсическими, сенсibiliзирующими свойствами и т.д.

В утвержденной Минстроем России форме «Задания на проектирование» [7] предусмотрен лишь один специальный пункт «Прочие дополнительные требования и указания, конкретизирующие объем проектных работ» (п. 45), а также приложение «Иные документы и материалы, которые необходимо учесть в качестве исходных данных для проектирования (на усмотрение застройщика

(технического заказчика))» (п. 46.7). Это затрудняет адекватное описание и перечисление требований GMP в задании на проектирование. В то же время необходимость документально изложить эти требования прямо обозначена в текущих версиях Правил GMP (например, ЕС [6] или ЕАЭС [5]).

В частности, в Приложении 15 этих правил говорится: «Требования к оборудованию, помещениям, инженерным и другим системам следует определять в спецификации требований пользователя (URS) и (или) в функциональной спецификации. Элементы качества, имеющие существенное значение, необходимо закладывать на данной стадии, а любые риски для качества снижать до приемлемого уровня. Спецификацию требований пользователя следует рассматривать как референтную точку жизненного цикла валидации».

Наиболее полное определение содержания этого документа в отношении фармацевтических и биофармацевтических производственных систем содержится в стандарте ASTM E2500 [8]: «Действия по разработке спецификации ... должны принимать во внимание все применимые требования, включая стандарты по GxP, безопасности, здоровью персонала, охране окружающей среды, эргономике, эксплуатации, техническому обслуживанию и другие признанные промышленные стандарты, а также установленные законодательные требования. В спецификацию должны быть включены соответствующие положения, относящиеся к качеству». Таким образом, одно из важных отличий этого документа состоит в том, что в него включаются требования к обеспечению качества продукта, содержащиеся в Правилах GxP.

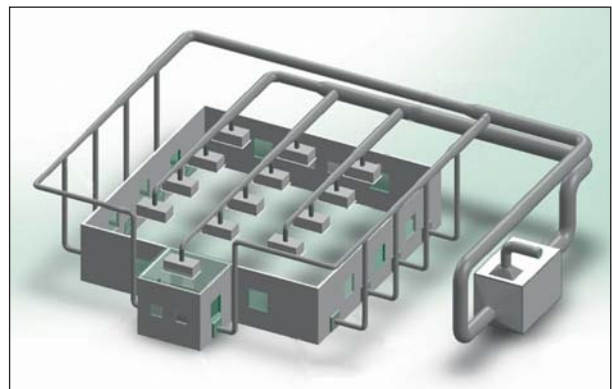
В распространенных за рубежом концепции и модели жизненного цикла производственных систем спецификация требований пользователя (*User Requirements Specification – URS*) играет важную роль. Для зарубежных компаний URS фактически является базовым документом, в котором собраны вместе все важные требования к проектируемому объекту – как инженерно-технические, так и нормативные. Его можно рассматривать как некое расширенное задание на проектирование. В российской практике ввиду обязательности составления задания на проектирование и невозможности полноценного включения в него требований GMP спецификация требований пользователя может рассматриваться и составляться как дополнительное приложение к заданию. Но в этом случае она будет содержать только те требования к проекту, которые не были включены в само задание на проектирование.

Спецификация требований пользователя может быть составлена на любой инженерный объект в составе фармацевтического производства. В стандарте ASTM E2500 [8] эти объекты обозначаются общим термином «производственные системы» и определяются как «элементы фармацевтических и биофармацевтических производственных мощностей, включающие производственные комплексы, инженерное и технологическое оборудование, системы снабжения, связанные с ними системы для мониторинга и управления, а также системы автоматизации, которые могут оказывать влияние на качество продукта и безопасность пациентов». Другими словами, под производственной системой можно понимать как отдельное оборудование, инженерную систему, помещения, так и целую производственную площадку, которая включает в себя оборудование и системы в качестве элементов.

Соответственно, спецификация требований пользователя может быть составлена как на отдельное оборудование, так и на производство в целом. Конечно, эти спецификации будут отличаться по объему и детальности рассмотрения. В спецификации на производственный участок следует описать требования, которые касаются соблюдения общих принципов функционирования производства и выполнения производственных операций. Для того чтобы отличить такую спецификацию от других URS, её часто обозначают как OURS (*Overall User Requirements Specification*), т.е. общая спецификация требований пользователя.

Чтобы охватить в спецификации все важные требования к производственному участку, следует обратиться к положениям стандартов. В стандарте ASTM E2500 [8] обозначены следующие группы исходных данных для составления спецификации:

- знания о продукте и процессе;
- регуляторные требования;
- корпоративные требования к качеству (специальные требования заказчика).



Базовая информация о продуктах и процессах их производства будет включать описание свойств продуктов и описание технологических процессов. Возможно представление процессов в виде блок-схемы. В отношении свойств продуктов следует акцентировать внимание на таких характеристиках, которые в значительной степени зависят от проведения технологических процессов и условий окружающей среды, а также могут представлять риск с точки зрения перекрестного загрязнения в производстве и воздействия на персонал производства.

Регуляторные требования, имеющие отношение к качеству продуктов и процессов, – это, в первую очередь, Правила GMP. Но, в зависимости от состава проектируемого объекта, в этот перечень могут быть включены и другие нормативные документы, например: надлежащая практика хранения материалов и продуктов для складских зон; другие нормы и стандарты, не охваченные заданием на проектирование.

Специальные требования заказчика могут опираться на внутренние стандарты предприятия, а также представлять собой какие-либо конкретные условия, которые должны быть выполнены в проекте, например: состав, расположение и классификация помещений; требования к исполнению оборудования и т.д.

Для определения рационального объема и содержания требований в OURS необходимо установить принципы, по которым следует выбирать требования, включаемые в спецификацию. В первую

очередь это требования к **критическим аспектам** производственных систем, которые определяются в стандарте ASTM [8] и Руководстве ISPE [9] как «функции, характеристики, возможности и производительность или характеристики, необходимые для технологического процесса и систем для обеспечения постоянного качества продукта и безопасности пациентов». Также в спецификацию OURS могут быть включены другие важные (с точки зрения пользователя) требования, не вошедшие в состав задания на проектирование. Эти критические аспекты производственной системы, которые должны быть включены в спецификацию, могут быть определены с помощью подхода управления рисками для качества, а именно при проведении анализа рисков в отношении производственного участка.

Как правило, в общую спецификацию требований к производственному участку следует включать те требования, которые затрагивают несколько областей или инженерных дисциплин в проекте или оказывают на них влияние. Сюда можно отнести, например, планировочные и технологические решения, требования к системам вентиляции и кондиционирования воздуха и другим инженерным объектам общего назначения. Следует также учесть тот факт, что общая спецификация требований пользователя дополняет задание на проектирование, поэтому эти документы должны быть согласованы и не могут содержать повторяющихся или противоречащих требований.



Все идентифицированные требования должны быть изложены в спецификации в систематизированном виде. Для этого должна быть предусмотрена определённая структура документа, позволяющая логично и последовательно изложить все необходимые требования к производственному участку. Исходя из опыта подготовки таких спецификаций для разных компаний при проектировании производств лекарственных средств, может быть предложен приведённый ниже состав разделов общей спецификации требований к производству.

### Общие аспекты объёмно-планировочных решений

В данном разделе излагаются требования, предъявляемые к планировке и расположению производственных зданий и сооружений, в том числе формулируются и документируются подробные требования:

- к конструкции и размерам производственных зданий и сооружений;
- к составу (количеству, расположению) и назначению проектируемых производственных участков;
- к организации производственных зон (включая вспомогательные и бытовые помещения);
- к обеспечению основных мер по предотвращению рисков перекрестного загрязнения

и перепутывания, устанавливаемых Правилами GMP, которые должны быть воплощены в дизайне проектируемого производства в части объёмно-планировочных решений.

### Концепция гигиенических зон

В этом разделе излагаются минимальные требования к выделению контролируемых и классифицируемых зон и классов чистоты в производственных помещениях, а задокументированные требования указанного раздела являются отправной точкой для разработки проектировщиком концепции гигиенических зон планируемого производства лекарственных препаратов и/или фармацевтических субстанций.

При этом, формулируя требования к концепции гигиенических зон, в совокупности следует учитывать как особенности свойств и характеристик продуктов, планируемых к производству, так и специфику технологических процессов производства этих продуктов. Главной целью при документировании требований раздела «Концепция гигиенических зон» является исключение/сокращение любых возможных загрязняющих факторов (как внешних, так и связанных с обрабатываемыми материалами и продуктами), негативно влияющих на качество продукции.



## Потоки материалов и персонала

В данном разделе определяются требования Правил GMP к организации потоков персонала и материалов, которые должны быть реализованы в дизайне проектируемого производства. За счёт этого на самых ранних этапах реализации проекта достигаются понимание и соглашение между проектировщиком и заказчиком относительно ожиданий от организации указанных потоков – она должна быть логичной, рациональной и контролируемой, поскольку потоки персонала и материалов являются возможными загрязняющими факторами и оказывают значительное влияние на качество планируемых к производству лекарственных средств.

## Исполнение, отделка и оснащение контролируемых и классифицируемых помещений и шлюзов

Требования этого раздела направлены на соответствие контролируемых и классифицируемых помещений Правилам GMP к исполнению, оснащению и отделке. Соответственно, раздел включает указания, направленные на исключение/сокращение любых возможных загрязняющих факторов, при проектировании:

- конструкции чистых помещений (включая стены, полы, потолки, двери, окна и т.д.);
- материалов внутренней отделки;
- оснащения чистых помещений (включая монтаж встроенных элементов и исполнение ввода трубопроводов, кабелей и т.д.);
- расположения раковин и сливов в чистых помещениях;

- оснащения шлюзов для персонала и материалов, позволяющего реализовать в последующем адекватные процедуры переодевания персонала и передачи материалов.

## Обращение с отходами

В данном разделе устанавливаются требования к разработке проектировщиком специальных мер по надлежащей организации обращения и удаления твердых отходов и стоков, образуемых при производстве лекарственных средств и/или фармацевтической субстанции и являющихся источником загрязнения продуктов.

## Общие требования к системам вентиляции и кондиционирования воздуха

В состав данного раздела входят требования, указывающие на минимальные условия обеспечения эффективной работы систем(ы) вентиляции и кондиционирования в контролируемых и классифицируемых помещениях, для создания в этих помещениях условий окружающей среды, которые необходимы в соответствии с проводимыми в них процессами и обращающимися материалами и продуктами.

Важным аспектом при определении требований указанного раздела является документирование на ранних этапах реализации проекта производства лекарственных средств, необходимости разработки URS на критические системы вентиляции и кондиционирования воздуха в контролируемых и классифицируемых помещениях.



## Мониторинг параметров окружающей среды в контролируемых и классифицируемых зонах

Данным разделом устанавливаются минимальные требования к обеспечению мониторинга параметров окружающей среды в контролируемых и классифицируемых помещениях в соответствии с требованиями Правил GMP. Требования раздела включают:

- спецификацию параметров окружающей среды, которые должны быть учтены при разработке проектных решений (включая уточнение режима мониторинга (автоматический или ручной) для каждого контролируемого параметра);
- указания на репрезентативность выбора помещений и точек мониторинга для расположения датчиков (пробоотборников) мониторинга параметров окружающей среды;
- документирование необходимости определения проектными решениями допустимых пределов для параметров мониторинга окружающей среды и планирования систем сигнализации или иных средств оповещения в случае выхода параметров мониторинга за установленные допустимые пределы.

## Основное технологическое оборудование и системы чистых сред

В состав данного раздела входят требования, содержащие общие (начальные) указания применительно к основному технологическому оборудованию и системам чистых сред, которые должны быть учтены при разработке проектных решений.

К таким требованиям относятся указания, направленные на обеспечение соответствия основного технологического оборудования и систем чистых сред требованиям Правил GMP и на исключение/сокращение любых возможных загрязнений, потенциально приносимых указанными производственными системами.

На ранних этапах реализации проекта для данного раздела важным аспектом является также документирование требований о необходимости разработки валидационного мастер-плана и URS на основное технологическое оборудование и системы чистых сред.

## Дополнительные требования

Дополнительно (в зависимости от объема проектирования) в состав OURS могут быть включены разделы, содержащие требования к планировочным решениям лабораторий контроля качества, складских зон и т.д. – в зависимости от состава проекта и назначения проектируемого объекта.

Также может быть предусмотрен раздел для изложения специальных требований заказчика, которые выходят за рамки стандартных нормативных требований, но важны для качества продуктов, достижения целей проекта или содержат какие-либо предпочтения заказчика.

При изложении требований в спецификации может быть предусмотрена одновременная оценка их критичности для качества, т.е. разделение критичных и некритичных аспектов. Часто для этой цели применяют оценку рисков, основанную на установлении показателей влияния этих требований на качество продукта, например, по рискам:

- негативного влияния на показатели качества продукта;
- негативного влияния на воспроизводимость процесса и стабильность продукта;
- негативного влияния на очистку или стерилизацию продукта или системы, находящейся в непосредственном контакте с продуктом;
- загрязняющего воздействия на продукт или АФС;
- необеспечения надлежащих записей по качеству и соблюдению GMP или наличия негативного влияния на достоверность и целостность этих записей.

Наличие какого-либо из перечисленных рисков в отношении оцениваемого требования говорит о его принадлежности к критичным аспектам и о необходимости проверки его соблюдения при квалификации (статус требования «Q»). При отсутствии перечисленных рисков (некритичные аспекты) достаточно проверки выполнения требования при приёмке (статус требования «C»).

Составленная таким образом спецификация требований облегчает последующую квалификацию проекта производства (*Design Qualification – DQ*). Согласно требованиям приложения 15 Правил GMP, «Следующим элементом квалификации оборудования, помещений, инженерных или других систем является квалификация проекта, где подтверждается и документально оформляется соответствие проекта (дизайна) требованиям настоящих Правил. В ходе квалификации проекта (DQ) следует также провести верификацию требований пользователя, изложенных в спецификации URS» [5].

Таким образом, на этой стадии квалификации следует проверить соответствие проекта требованиям GMP, а также требованиям, задокументированным в спецификации URS. Поскольку требования Правил GMP охватывают все лекарственные формы и типы лекарственных средств любых производств, то в объём проверок DQ должны быть включены только определённые требования Пра-

вил, применимые к конкретному производственному участку и производимым на нём продуктам.

В то же время требования в спецификации OURS формируются на основе положений Правил GMP применительно к конкретному проектируемому производственному участку, поэтому в случае составления такой спецификации (где уже учтены все необходимые требования GMP) нет нужды при квалификации проекта DQ рассматривать параллельно выполнение в проекте и требований GMP, и требований URS. Достаточно включить в объём проверок квалификации проекта производственного участка все те требования из OURS, которые относятся к критичным аспектам (Q).

Последующие стадии квалификации проводятся в отношении отдельных элементов производственного участка (помещения, оборудование, инженерные системы), на которые составляются отдельные детализированные URS. Поэтому на этих стадиях проверяются требования из данных спецификаций, имеющие отношение к соответствующим этапам жизненного цикла систем, но также в объём квалификации этих отдельных объектов могут быть включены требования OURS, относящиеся к этим объектам и стадиям квалификации.

Таким образом, составление общей спецификации требований пользователя (OURS) для производственного участка способствует решению нескольких задач:

- 1) дополнение задания на проектирование производственного участка специальными требованиями, не предусмотренными техническими регламентами и инженерными стандартами, но важными с точки зрения обеспечения качества лекарственных средств (Правил GMP);
- 2) изложение в одном документе общих требований к различным важным элементам сложной производственной системы, которой является производство лекарственных средств;
- 3) учёт всех требований GMP, относящихся к этапу проектирования производства лекарственных

ных средств (соответствие помещений и оборудования проводимым операциям; снижение риска загрязнения и перекрестного загрязнения; защита от проникновения насекомых и других животных, соответствие планировочных решений логической последовательности производственных операций; логичное размещение оборудования, и другие);

- 4) классификация критичных и некритичных аспектов производства с точки зрения их влияния на качество продукции;
- 5) создание основы для последующей квалификации проекта производства (DQ) в соответствии с Правилами GMP.

### Список литературных источников

1. Градостроительный кодекс Российской Федерации от 29.12.2004 № 190-ФЗ (ред. от 30.12.2020).
2. Положение «О составе разделов проектной документации и требованиях к их содержанию». Утв. постановлением Правительства РФ от 16.02.2008 г. № 87 (ред. от 31.12.2019).
3. Положение об организации и проведении государственной экспертизы проектной документации и результатов инженерных изысканий. Утв. постановлением Правительства РФ от 5 марта 2007 г. № 145 (ред. от 26.10.2020).
4. Правила формирования и ведения реестра документов, содержащих требования, подлежащие применению при проведении экспертизы проектной документации... Утв. постановлением Правительства РФ от 12.09.2020 г. № 1417.
5. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Утв. Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 77.
6. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. ([https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)).
7. Приказ Минстроя России от 01.03.2018 г. № 125/пр. Об утверждении типовой формы задания на проектирование объекта капитального строительства и требований к его подготовке.
8. ASTM E2500 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment. ASTM, 2007.
9. Commissioning and Qualification. Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Vol. 5, 2nd Edition.- 2019. ■

## Чистые Помещения и технологические среды

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Архив  
журнала  
2002-2020**  
Электронная версия

### Уважаемые читатели!

Работа с электронным архивом журнала позволит сократить время на поиск важной информации, подбор материалов единой тематики и подготовку аналитических обзоров

### Приобрести CD-диск

Вы можете через редакцию журнала и региональные подразделения Группы компаний ВИАЛЕК

