

Будущее валидации

Александр Белинский,
CQV Advisor PQE Group



Ситуация в мире резко изменилась, но, несмотря на это, можно с уверенностью полагать, что общую тенденцию на цифровизацию уже ничто не остановит. Однако цель данной статьи – не построение прогнозов, а рассмотрение объективного базиса, имеющегося в фармацевтической отрасли в настоящий момент.

Количество GxP-данных возрастает очень заметно. Например, при валидации процесса, независимо от того, выбираем мы концепцию QbD или не выбираем, обязательно должны определить CQAs (*Critical Quality Attributes* - критические показатели качества), CPPs (*Critical Process Parameters* - критические параметры процесса). И в любом случае мы обязаны обеспечить внятную стратегию контроля – иначе продолжающаяся верификация в ходе жизненного цикла превратится в «хождение по мукам». Токсикологическая оценка в случае валидации очистки – это тоже внушительный объем работы и анализ большого количества данных. Разумеется, вопрос управления этими данными прогнозируемо становится одним из самых актуальных.

У всех на слуху достаточно популярный

подход Pharma 4.0, основанный на Industry 4.0 [1]. Он понемногу перестает быть необычным, хотя на многих предприятиях все еще пугают (напрасно) цифровыми двойниками, блокчейном или промышленным интернетом вещей (IoT- Internet of Things). Вместе с тем системы класса ERP, WMS, EDMS, LIMS* уже стали повседневностью.

В то же время нас продолжают окружать некоторые артефакты прошлого. Мы вручную заполняем протоколы производства (часто с ошибками и постфактум), протоколы испытаний в лаборатории (тоже не безошибочно и часто не с первого раза). Это все насмешка над принципами целостности данных. Ни для кого не секрет, что в той же лаборатории (если в ней не внедрены системы LIMS) мы уже давно используем сервисы «под столом» – как минимум электронные таблицы MS Excel, потому что расчет однородности массы таблеток или однородности массы капсул (не говоря уже о подсчете площадей хроматографических пиков или оптической плотности) по факту никто не выполняет на калькуляторе, даже если это декларируется инспектору/аудитору.

Что заставляет зачастую держать эти сервисы «под столом»? Это бремя

* ERP – *Enterprise Resource Planning* (планирование ресурсов предприятия); WMS – *Warehouse Management System* (система управления складом); EDMS – *Electronic Document Management System* (система электронного документооборота и управления записями); LIMS – *Laboratory Information Management System* (система управления лабораторными потоками работ и документов)

необходимости их валидировать. Хотя те же электронные таблицы MS Excel относительно просто легитимировать через валидацию. Существуют достаточно хорошие лаконичные методические указания, объясняющие как это сделать без превышения рабочей нагрузки (*overfunctioning*), без избыточных шагов и перегруженности документами [2][3][4][5]. FDA развивает подход

Не дерзко ли? На этот счет можно привести прямую цитату Боба МакДауэлла (Bob McDowall), британского эксперта, члена редколлегии ISPE GAMP, специалиста предметной области с более чем 35-летним стажем в сфере валидации компьютеризированных систем, преимущественно в лабораторно-аналитическом сегменте:

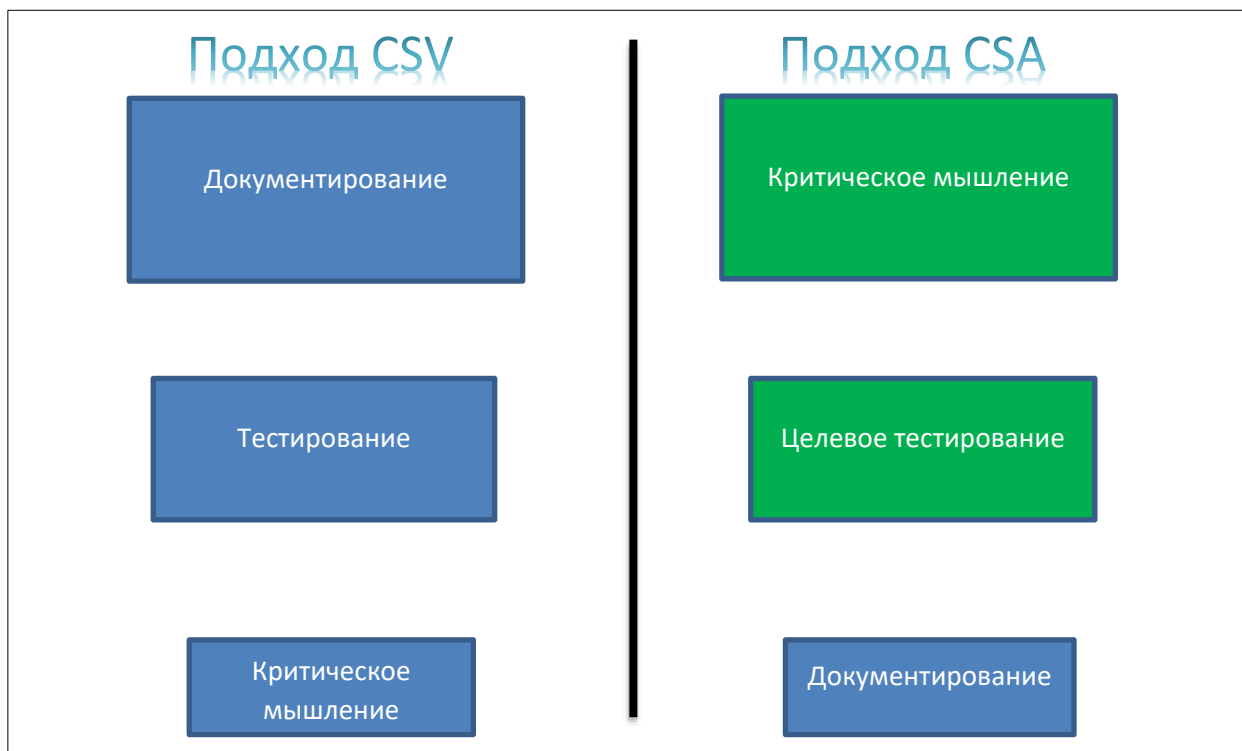


Рис. 1. Сравнение подходов CSV и CSA

CSV (*Computerised System Validation*) в т.н. CSA (*Computers System Assurance*). На рис. 1 показаны основные отличия CSA от CSV: если подход CSV сфокусирован на усложненном документировании, то подход CSA – на областях, действительно влияющих на безопасность пациентов и качество лекарственных средств.

Во всем мире остро ощущается отторжение валидации из-за избыточных шагов при ее выполнении и необходимости вести множество документов. [3] Достаточно давно занимаясь валидацией, могу сформулировать два крамольных тезиса:

1. валидация не формирует добавочную ценность сама по себе (в отрыве от комплекса бизнес-процессов современного фармацевтического производства в целом);
2. не нужно подвергаться профессиональной деформации и стремиться отвалидировать все возможное.

Computerized system validation (CSV) has an uninspiring reputation for being a slow, no-value-added activity that only wastes time and delays the implementation of new software. Is that an accurate portrayal? As somebody who has been involved with CSV for over 35 years, I would say it depends. Here are two CSV examples, one in which using CSV is sublime and another in which using CSV is ridiculous. [5]

Валидация компьютеризированных систем (CSV) получила репутацию занудной, медленной, не формирующей добавочной ценности деятельности, которая только тратит впустую время и приводит к задержке внедрения новых программных продуктов.

Так ли это? Как человек, занимающийся CSV свыше 35 лет, я отвечаю, что это зависит от ситуации. Есть два примера CSV, один из которых можно назвать сублимированным (т.е. не имеющим ничего лишнего -- прим. перев.), а второй – несуразным (когда усилия несоизмерны цели – прим. перев.).

Пример сублимированного подхода (*sublime example*) [5]: картирование и улучшение процесса, для которого написаны требования в отношении целевого использования. После этого следует провести эффективное управление рисками, в ходе которого важно дать научное обоснование, логическое объяснение: почему мы тестируем одни функции и не тестируем другие. Грубо говоря, это сравнение на весах стоимости соответствия и стоимости несоответствия.

Пример несуразного подхода (*ridiculous example*) [5]: компания имеет ко всему единый подход (*one-size-fits-all*) в рамках CSV.

Теряются время и ресурсы, если корпоративная стандартная операционная процедура (СОП) обязывает написать непременно три спецификации (требования пользователя, функциональная и проектная), но целевое предназначение УФ-спектрофотометра – это измерение абсорбции образцов на одной или двух длинах волн. Детальная оценка рисков усугубляет проблему деятельности без добавочной ценности, что дополняется требованием наличия детальных инструкций тестирования, выполнение которых должно подтверждаться множеством скриншотов, отражающих каждый шаг.

<логотип>И		<Наименование системы>И		Стр. 16 из 33И
		Бланк валидацииИ		CSVP-xxxxИ Редакция-0.1И
9.7 → Проверка средств управленияИ				
Т-7-CSVP-xxxxИ				Место для ввода текстаИ
Порядок выполненияИ	Осуществляют проверку средств управления, а также соблюдение применимых параметров целостности данных ALCOA+И			
Критерии приемлемостиИ	Средства управления должны обеспечивать реализацию применимых параметров целостности данныхИ			
Результаты				
Выполняемый шаг проверкиИ	ОписаниеИ	Соответствие критериям приемлемостиИ	ПримечанияИ	
Средства управления доступомИ				
Доступ только доверенных лицИ	Доступ к системе ограничен только для доверенных лиц, которые имеют достаточные полномочия для выполнения своих должностных обязанностейИ	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> НетИ <input type="checkbox"/> Не применимоИ	Место для ввода текстаИ	
Доступ только по учетным записямИ	Контроль доступа к системе осуществляется посредством учетных записей пользователей, которые требуют ввода логина и пароляИ	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> НетИ <input type="checkbox"/> Не применимоИ	Место для ввода текстаИ	
Автоматический выход при бездействииИ	Должен быть реализован автоматический выход из учетной записи пользователя после определенного периода бездействияИ	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> НетИ <input type="checkbox"/> Не применимоИ	Место для ввода текстаИ	
КомментарийИ				

А)

Заключение	
<input checked="" type="checkbox"/> Соответствует <input type="checkbox"/> Не соответствует	Выполнил (Ф.И.О.) <u>Белинский А.Г.</u>
Дата: <input type="text" value="Место для ввода даты"/>	Подпись: <input type="text"/>
Дата печати: 19.03.2022	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ца 15 из 41 Сегодня Специальные возможности: проверьте рекомендации Параметры отоб </div>	

Б)

Рис. 2. Авторский пример шаблона бланка, заполняемого с использованием функционала меню «Разработчик» MS Word с выборочной защитой ячеек паролем: А) заполнение бланка; Б) заключение по тесту

Список литературных источников

- [1] <https://www.sap.com/cis/insights/what-is-industry-4-0.html>.
- [2] PA/PH/OMCL (08) 87 R6 ALIDATION OF COMPUTERISED SYSTEMS ANNEX 1 – VALIDATION OF EXCEL SPREADSHEETS.
- [3] <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/march-april-2021/history-future-validation>.
- [4] <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/transitioning-csv-csa-factors-life-science-organizations-need-consider>.
- [5] <https://www.spectroscopyonline.com/view/does-csa-mean-complete-stupidity-assured->.
- [6] <https://kneat.com/>.