



## КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ. ЧТО ЖДАТЬ ОТ НОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ GMP?

Материал подготовлен редакцией журнала

Валидация занимает достойное место в требованиях GMP. Сегодня без валидации невозможно подтвердить качество лекарственных препаратов, невозможно признать результаты разработки препаратов и обосновать планы выборочного контроля. Необходимость проведения квалификации и валидации заявлена в требованиях GMP с 1987 года. За два с лишним десятка лет хоть и не произошло кардинальных изменений в нормативных подходах, однако в отрасли был накоплен большой опыт, появились новые знания, и пришло осознание того, что для принятия любых решений, связанных с валидационными работами, необходимо применять методологию оценки рисков. В США новые принципы и нормативные подходы к валидации были озвучены еще в 2008 году и позже, в 2011 году одобрены FDA в виде руководящих указаний для отрасли. Теперь наступила очередь Европы. В начале текущего года Европейская комиссия опубликовала проект изменений к Приложению 15 европейских правил GMP [1]. Проект новой версии Приложения размещен на официальном сайте Комиссии для проведения публичных консультаций. Обсуждение документа продлится до сентября текущего года и, соответственно, его утверждение ожидается уже к концу этого года.

В последний раз Приложение 15 пересматривалось в 2001 году [2]. С тех пор изменились подходы, введены в действие новые версии базовых разделов GMP, включая пересмотр Разделов 1, 4 и 7 Части 1 GMP, Приложение 1 «Производство стерильных препаратов» (2008), Приложение 11 «Валидация компьютеризированных систем» (2011), введена новая Часть 3 GMP (2011) и др. Неудивительно, что новая версия содержит ряд интересных изменений. Объем новой версии Приложения теперь насчитывает 17 страниц, тогда как оригинальная версия – 11 страниц. Ниже приведены комментарии к наиболее значимым изменениям и непосредственно текст проекта Приложения 15 европейских правил GMP. Начнем с терминологии.

### Терминология

Вопреки ожиданиям, в новом проекте Приложения 15 остались термины «квалификация» и «валидация». Некоторые эксперты предполагали замену этих терминов на единый термин «верификация». Это связано с тем, что использование двух терминов усложняет восприятие концепции и назначение валидации среди специалистов, особенно напрямую не связанных с обеспечением качества лекарственных средств. Часто термины «валидация» и «квалификация» считают синонимами, иногда (при переводах) заменяют их на какой-то единый термин, например, «аттестация» – как это было в ГОСТ Р 52249. Отсутствие четкости в разграничении этих терминов вообще характерно для многих европейских документов.

И все же между ними есть отличия. Валидация проводится для сбора доказательной базы, чтобы обеспечить высокую степень уверенности в том, что конкретная система, объект или процесс, функционирующие в заданных параметрах, могут последовательно производить продукт надлежащего качества при заданных рабочих параметрах. Квалификация – это процесс сбора подтверждений того, что

конкретная система, помещение или оборудование соответствует заданным критериям приемки, пригодна для эксплуатации и может обеспечить достижение заданных параметров качества производимого с ее/его помощью продукта. Другими словами, оборудование, системы и другие инженерные объекты подлежат квалификации, а процессы и процедуры – валидации. Например, квалификация проводится для систем вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC), систем подготовки воды фармацевтического качества, линий сжатого воздуха и технологического оборудования. Калибровка – это часть квалификации. Квалификация будет применяться и в отношении лаборанта или химика при обучении его технике проведения анализа. Валидация проводится для технологического процесса, процессов очистки и процедур (аналитического, микробиологического) контроля.

### Изменения известных принципов

Основной акцент Приложения 15 направлен на инфраструктуру фармацевтического производства с учетом требований к оборудованию, инженерным системам и процессам. Сохранены подходы к тому, что производитель должен самостоятельно выбирать объекты, подлежащие квалификации и валидации, самостоятельно определять объем необходимых испытаний. Главная задача производителя – доказать, что он держит под контролем все критические аспекты своей работы. Соответственно, принятые на предприятии подходы и ключевые элементы квалификации/валидации должны быть документально оформлены. Важным элементом валидации считается Валидационный мастер-план (ВМП). Это всеобъемлющий документ, который устанавливает требования к организации и проведению валидационных работ на предприятии. В проекте Приложения 15 представлены полезные указания по составлению и поддержанию ВМП, которые ранее в нем отсутствовали:

- Политика валидации на предприятии.
- Организационная структура валидационных работ.
- Общая информация по инженерным объектам, системам, оборудованию и процессам, используемым на производственной площадке, их текущий валидационный статус.
- Формат шаблонов, которые будут использоваться для оформления протоколов и отчетов.
- Планирование, графики.
- Управление отклонениями и изменениями в ходе валидации.
- Выбор критериев приемлемости.
- Ссылки на имеющиеся документы.
- Оценка необходимых ресурсов.
- Стратегия поддержания валидного статуса, включая повторную валидацию/квалификацию, там, где это применимо.
- Соответствие используемых сырья и материалов, включая данные по квалификации поставщиков.

Другие аспекты валидационной документации остаются неизменными, включая подходы к этапам квалификации IQ, OQ и PQ. Приложение в очередной раз подчеркивает необходимость четкого распределения ответственности, необхо-

димось составления валидационных протоколов на достаточном для корректного исполнения уровне детализации, на необходимости оформлять отчеты со всеми результатами проведенных валидационных работ. И, соответственно, то, что результаты валидации должны использоваться при регламентации действий персонала (при написании регламентов работ, СОП, инструкций).

Квалификация больше не считается серией полезных упражнений после монтажа оборудования. Проект Приложения исповедует новое «нормативное мышление», по сути новую философию. Теперь квалификация должна рассматриваться как часть жизненного цикла единицы оборудования или системы. Для этого необходимо обеспечить поддержание надежной стратегии контроля не только технического состояния объекта, но и показателей качества продукта, переменность которых зависит от работы оборудования. Это позволит сохранить уверенность в пригодности оборудования и возможности его использования для изготовления лекарственных средств на протяжении всего жизненного цикла. Для достижения этой цели следует наладить систему статистического управления процессами (SPC – Statistical Process Control), оценивать накапливаемые данные в Обзорах качества и ежегодно, на основании этого, делать заключение о пригодности (валидности) используемых систем и оборудования. В дополнение к этому, новый текст приложения предлагает детально оценивать влияние любых коррекций или изменений, которые неизбежны при эксплуатации оборудования или системы. Если коррекция рабочих режимов (диапазона рабочих параметров) оборудования выходит за

пределы диапазона, оцененного в ходе первичной квалификации, для подтверждения валидного статуса оборудования потребуется оценка рисков.

В действующей версии Приложения 15 есть требование включать в объем валидации процесса подтверждение пригодности используемого оборудования или системы на трех сериях препарата (или путем выполнения трех последовательных циклов). Однако в проекте эта норма заменена требованием: «Число серий и количество отбираемых образцов необходимо определять исходя из принципов управления рисками для качества...». А это означает, что при подготовке валидационных протоколов обязательно нужно проводить оценку рисков.

Проект Приложения снова не решает проблемы выбора периодичности проведения повторной квалификации. В течение многих лет среди специалистов можно слышать разные мнения, которые часто перерастают в серьезные споры. Кто-то считает, что повторная квалификация не нужна, кто-то говорит о сокращенном объеме, а кто-то и совсем настаивает на периодичности не реже одного раза в год. В этом вопросе Приложение, по видимому, однозначно: «инженерные объекты, системы, оборудование подлежат оценке с той периодичностью, которая достаточна для подтверждения того, что они остаются в контролируемом состоянии». Но и при такой формулировке некая доля неопределенности в умах все же сохраняется.

Еще одним важным изменением в Приложении можно считать исключение возможности проведения ретроспективной валидации. Эта временная норма была включена

Фильтровентиляционный модуль  
ФВМ-1206-ЕСА-В00

Самый тихий - 36 дБ\*

Самый экономичный - 60 Вт\*

**ФИЛЬТР**  
закрытое акционерное общество

[www.ftov.ru](http://www.ftov.ru)

Тел./факс: (48434) 4-10-10, 4-10-00  
e-mail: [filtr@ftov.ru](mailto:filtr@ftov.ru)

249855, Калужская обл., Дзержинский район, п. Товарково, Промышленный мкр., д. 1

\*при скорости потока воздуха в сечении фильтра 0,33 м/с (750 м3/час), измерения шума производились в 1 м от поверхности фильтра

в версию 2001 года для того, чтобы дать возможность производителям лекарственных препаратов оценить приемлемость уже установленных процессов и оборудования. Можно предположить, что теперь, при первичной валидации, на уже действующих производствах необходимо либо подтвердить пригодность оборудования путем набора необходимых испытаний, либо заменить такое оборудование/систему на новое. Проведение ретроспективной валидации теперь не может считаться приемлемой практикой.

Не менее значимым можно считать усиление требований к управлению изменениями. И хотя на первый взгляд новых требований в отношении управления изменениями нет, стоит отметить четкую связь Приложения с триадой документов ICH Q8, Q9 и Q10. Два последних документа уже включены в структуру Части 3 GMP.

Заключительная часть Приложения содержит пересмотренный и расширенный глоссарий.

### Новые дополнения

Приложение дополнено новыми положениями, связанными с улучшенным подходом к фармацевтической разработке (Quality by Design). Заявлена возможность выбора подхода к валидации процесса исходя из принятого подхода к фармацевтической разработке (современный (улучшенный) подход или традиционный подход). Технологическое пространство (Design Space), описанное в ICH Q8, теперь рассматривается в части, посвященной валидации процесса. Заявлена возможность использования сокращения объема валидационных серий (на основе метода группирования, описанного в ICH Q1D) при валидации препарата в нескольких дозировках и/или нескольких вариантах первичной упаковки.

В Приложении появились новые принципы, относящиеся к верификации процесса транспортировки лекарственных средств, валидации процессов упаковки, валидации инженерных систем и валидации аналитических методик. Транспортировка относится к дистрибуции лекарственных средств. Требования к верификации условий транспортирования<sup>1</sup> были включены в текст Приложения из-за вариативности условий окружающей среды и высокой вероятности нарушения заявленных условий хранения лекарственных средств на этапах логистической цепи, например, при перевозке морским транспортом, при задержках в аэропортах и т.п. Верификация должна подтвердить способность перевозчика контролировать все критические условия и ситуации.

Следующие дополнения будут особенно интересны читателям нашего журнала. Теперь качество пара, воды, воздуха, инертных газов, используемых хладагентов и др. технологических сред должно подтверждаться после монтажа соответствующих систем. Заявлено, что объем и продолжительность валидации инженерных систем должны отражать влияние любых сезонных колебаний и целевое использование системы. Опять же упоминается оценка риска. Проект рекомендует проводить официальную оценку риска для любой системы, которая может иметь прямой контакт с продуктом, например, система HVAC, изоляторы, RABS или чистые помещения.

Проект приложения дополнен аспектами, которые приводят текст Приложения к концепции надлежащей инженерной практики (GEP). Для этого в раздел Приложения, посвящен-

ный квалификации оборудования, включена норма о необходимости подготовки Спецификации требований заказчика (URS – User Requirement Specification), проведения приемочных испытаний на месте изготовления объекта (системы, оборудования), так называемые FAT (Factory Acceptance Testing), а также испытания на месте установки объекта – SAT (Site Acceptance Testing).

При этом привлечение третьей стороны для оказания каких-либо услуг (в том числе аутсорсинговых, что кстати широко распространено именно в аспекте валидационных работ), разрешается только при наличии подтверждения у поставщика таких услуг надлежащей квалификации.

Еще одной областью интереса в Приложении стала валидации очистки. В последнее время инспектора регуляторных органов тщательно оценивают все аспекты очистки, особенно оборудования/систем многоцелевого назначения. Эффективность очистки должна гарантировать удаление остатков продукта или других загрязнений до некоего приемлемого уровня. Внимание должно уделяться каждому типу загрязнений – перекрестное загрязнение, микробиологическое загрязнение и загрязнение частицами, волокнами и т.п. При этом производитель обязан составить письменные процедуры (СОП, инструкции) по валидации процессов очистки. Важно, чтобы эти процедуры четко описывали распределение ответственности персонала за разработку сценария валидации, проведение валидационных испытаний, выбор метода отбора проб, аналитических методов, параметров и критериев приемлемости, ситуации, требующие повторной валидации.

### Основные выводы

Несомненно, что вносимые изменения сближают текст Приложения 15 GMP с опытом, знаниями и передовыми отраслевыми практиками. Новый текст Приложения намного понятнее (для интерпретации), чем текст текущей версии. В целом заметно влияние руководящих указаний ICH Q8, Q9, Q10 и Q11, особенно в глоссарии. Многие положения, связанные с управлением рисками для качества (ICH Q9), теперь являются обязательными. Теперь Приложение поддерживает концепцию управления объектами оценки (системы, оборудование, процессы) на протяжении их жизненного цикла и с учетом накопленных знаний (ICH Q10).

Пожалуй, основные нарекания вызывают продолжающуюся неопределенность в вопросах непрерывной верификации и традиционного подхода к валидации, в выборе периодичности повторной квалификации/валидации, а также отсутствие четких критериев оценки квалификации поставщиков аутсорсинговых услуг и другие спорные вопросы.

### Ссылки

1. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15: Qualification and Validation. See: [http://ec.europa.eu/health/files/gmp/2014-02\\_pc\\_draft\\_gmp\\_annex.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/gmp/2014-02_pc_draft_gmp_annex.pdf).
2. Eudralex The Rules Governing Medicinal Products in the European Community (Directive 2003/94/EC), Volume 4, Annex 15, published by the European Commission, Brussels, Belgium, 2001. ■

<sup>1</sup> Требования к квалификации транспортных средств, условий загрузки термоконтейнеров и верификации условий транспортирования еще в марте 2013 года были включены в пересмотренную версию Надлежащей практики дистрибуции лекарственных средств в ЕС – прим. редакции.