

Развитие требований к техническим средствам в производстве лекарств

*Береговых В.В., ПМГМУ им.И.М.Сеченова,
Спицкий О.Р., ООО «Биофармпроект»*

Требования Правил надлежащей практики производства лекарственных средств (GMP) можно условно разделить на две группы, обозначив их как «материально-технические» и «организационные». Первые из них относятся к материалам, продуктам и техническим средствам, используемым для производства лекарств. Обычно под техническими средствами понимают здания и помещения, оборудование и приборы, инженерные системы и объекты инфраструктуры предприятия. Очень часто требования к техническим средствам рассматривают как одну из важных составляющих GMP, основываясь на вполне понятном постулате, что хорошее качество лекарств может быть достигнуто только при наличии надлежащего оборудования, помещений, инженерных систем и других соответствующих технических и инженерных средств. И хотя без сомнения, все требования одинаково важны и должны выполняться для обеспечения надлежащего уровня качества лекарств, однако акцент на требованиях к техническим средствам не случаен, по следующим причинам:

- их выполнение требует, как правило, наибольших инвестиционных затрат;
- ошибки в отношении соблюдения или выполнения этих требований очень сложно (иногда невозможно) поддаются последующему исправлению;
- правильная интерпретация и воплощение требований к техническим средствам определяет проведение других мероприятий, таких как квалификация и валидация, эксплуатация и техническое обслуживание;
- многие характеристики технических средств являются критическими с точки зрения влияния на качество лекарственных средств;
- соблюдение требований GMP к техническим средствам тщательно проверяется при инспектировании на соответствие GMP.

Базовые регуляторные требования по обеспечению качества

Происхождение и содержание требований к техническим средствам, установленных в Правилах GMP, связано с накопленным опытом по факторам и ошибкам в производстве лекарств, которые могут приводить к ухудшению их качества. Практически во всех требованиях можно проследить, например, предотвращение таких наиболее распространенных негативных воздействий и ошибок, как загрязнение (из окружающей среды и перекрестное), смешивание и перепутывание.

В качестве примеров можно привести такие требования, как необходимость отдельного помещения для взвешивания; использование надлежащих материалов для частей оборудования, контактирующих с продуктом; отсутствие в чистых помещениях открытых стоков и желобов и другие. Важность и обоснованность этих требований для качества лекарств очевидна и не требует специальных пояснений.

Но также очевидно, что ни в каком, даже самом подробном руководстве или стандарте невозможно перечислить все необходимые требования ко всем возможным видам оборудования и другим техническим средствам. Перечень и объем этих требований может различаться в зависимости от видов и лекарственных форм производимых препаратов, а также многих других факторов. Например, требование обеспечения стерильных условий в зоне дозирования будет очевидно необходимым для асептически приготовленных инъекционных лекарственных препаратов, но совершенно ненужным для нестерильных препаратов. Кроме того, постоянный технический прогресс приводит к появлению все более новых устройств и опций для технологического и инженерного оборудования и систем, которые выходят за рамки уже установленных требований и предлагают новые возможности для улучшения производства и качества лекарств. Неудивительно поэтому, что многие требования к техническим средствам сформулированы в Правилах GMP таким образом, что устанавливаются только общие или минимальные условия и границы для параметров и характеристик, которые должны

уточняться в процессе конкретного применения. Например, здесь можно привести общее требование о логичном расположении помещений производства в соответствии с технологическим процессом, или требование о выделении производственных участков для определенных видов продуктов.

Кроме того, всегда следует учитывать соблюдение общих принципов, которые изложены в Правилах GMP как в целом для обеспечения качества, так и для отдельных областей в начале каждого раздела в подразделе «Принцип». Например, для технических средств один из таких принципов сформулирован в виде требования об их проектировании, конструировании, расположении и эксплуатации таким образом, чтобы избежать перекрестного загрязнения и любых неблагоприятных воздействий на качество продукции.

С одной стороны, такой подход позволяет применять эти требования для различных технических средств, независимо от их особенностей, но с другой стороны, создает трудности для адекватной интерпретации и установления необходимости применения того или иного требования GMP к конкретному техническому средству в конкретном случае.

Таким образом, перечисленные в Правилах GMP требования к техническим средствам являются **базовой концепцией** обеспечения качества лекарств, содержащей обязательные минимальные требования. Это делает Правила GMP более универсальными и всеохватывающими, но одновременно требует дополнительных методов и инструментов, при помощи которых можно было бы оценить степень критичности каждого из требований и способ их реализации на практике. В качестве примера можно привести уже упомянутую зону фасовки стерильных препаратов, требование к обеспечению надлежащих условий в которой может быть реализовано на практике различными способами, например, такими как:

- открытая ламинарная зона класса А в помещении класса чистоты В;
- система барьеров с ограничением доступа (RABS);
- полная изоляция зоны от окружающего пространства.

Степень сложности и стоимость этих решений значительно различаются, но выбор наиболее оптимального должен определяться в первую очередь назначением лекарства и требованиями к уровню его качества. То есть требуется механизм, который свяжет технические требования с целями качества продукции. В качестве такого инструмента для определения критичности того или иного требования принят подход на основе анализа и оценки рисков для качества, который был обозначен в GMP уже много лет назад, и более подробно изложен в документе ICH Q9 «Управление рисками для качества» [1] в 2009 году. В настоящее время этот документ включен в состав Части 3 европейских правил GMP.

Другим серьезным пробелом базовой концепции является отсутствие связи между требованиями GMP и инженерно-техническими требованиями, которые существуют для любого технического средства по определению. Эти требования относятся к проектированию, конструктивному исполнению, безопасной и эффективной эксплуатации, техническому обслуживанию и др. Хотя рассмотрение инженерных требований выходит за рамки Правил GMP, их установление, сочетание с требованиями GMP и выполнение может быть не менее важным для обеспечения качества лекарств, а также необходимо с точки зрения промышленной безопасности, соблюдения требований по охране труда и окружающей среды.

Эти два аспекта показывают необходимость расширения и развития базовой концепции для ее практического применения.

Расширенная концепция приемки и квалификации

Значительный вклад в развитие требований к техническим средствам был сделан фармацевтическими производителями и ассоциациями. В первую очередь можно назвать Международное общество фармацевтического инжиниринга (ISPE), которое еще в 2001 году выпустило Базовое Руководство по приемке и квалификации. Это руководство

предлагает инструменты и методы, позволяющие классифицировать все технические средства в зависимости от их воздействия на качество продукции, и на этой основе устанавливать для них определенные требования и выполнять необходимые мероприятия по приемке и/или квалификации для оценки соответствия инженерным и регуляторным (GMP) требованиям. Подходы и методы, изложенные в Руководстве ISPE, формируют **расширенную концепцию** требований к техническим средствам, которая охватывает все технические средства, используемые в производстве лекарств и поэтому с момента опубликования и до настоящего времени она широко применяется в фармацевтическом производстве.

Главными составляющими этой концепции являются подход к установлению критичности для всех технических средств, основанный на оценке их воздействия на качество (Impact Assessment) лекарственных средств, и применение принципов надлежащей инженерной практики (GEP) и/или надлежащей производственной практики (GMP) в зависимости от результатов оценки воздействия. В руководстве ISPE [2] описаны и другие важные инструменты инженерного менеджмента, которые поддерживают надлежащее выполнение инженерных и регуляторных требований. К ним, в частности, относятся:

- разработка спецификаций требований пользователя (URS) к техническим средствам;
- проведение инженерных и расширенных экспертиз проекта технических средств;
- планирование, выполнение и документирование мероприятий по приемке оборудования, включая испытания на заводе-изготовителе (FAT) и на месте эксплуатации (SAT);
- описание проведения стадий квалификации (IQ/OQ/PQ) критических технических средств, оказывающих прямое воздействие на качество.

Первым этапом процесса оценки воздействия является идентификация инженерных систем (технических средств) и определение границ между ними. Это необходимо в связи с тем, что в данном подходе рассматриваются все инженерные системы предприятия, которые зачастую очень тесно связаны друг с другом. После этого проводится проверка критериев воздействия для каждой системы, определение критичности и документирование обоснования (см. рис.1).

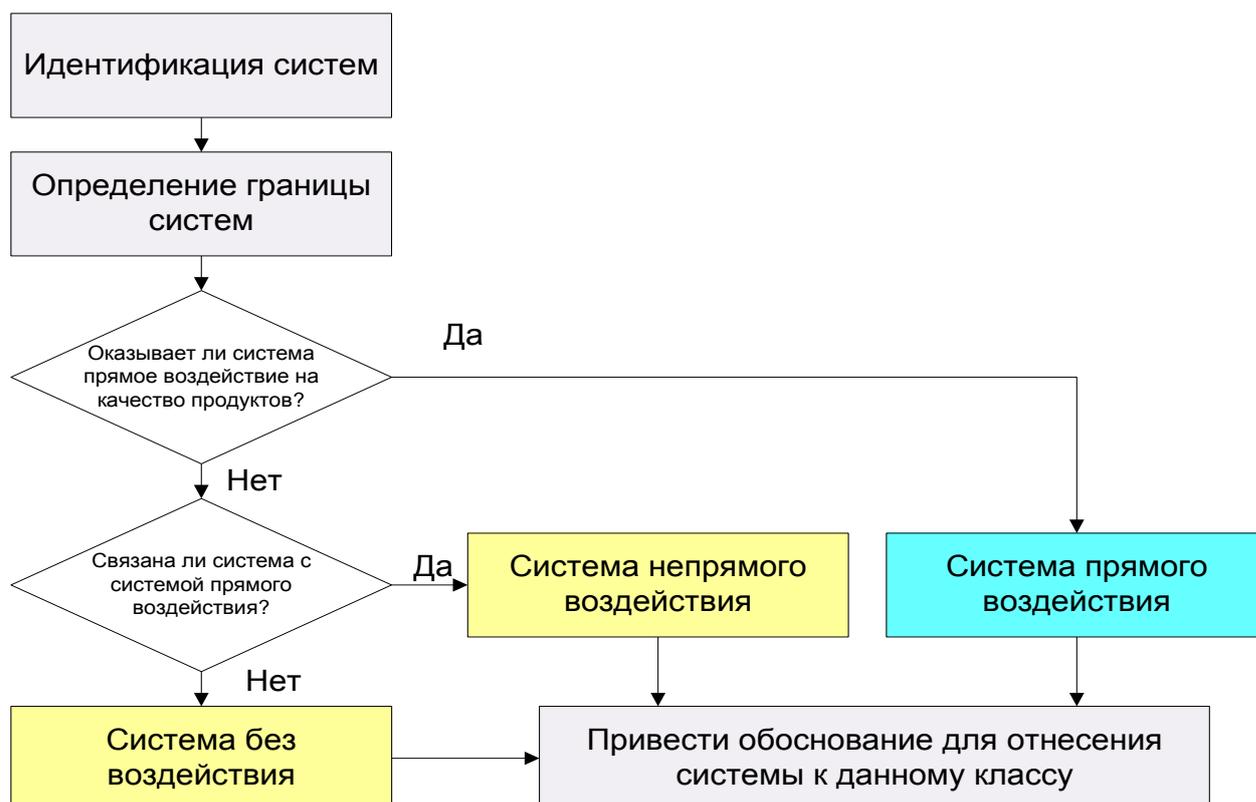


Рис. 1. Схема оценки воздействия инженерных систем на качество

В руководстве ISPE перечислены следующие критерии для установления прямого воздействия на качество:

- Система имеет непосредственный контакт с продуктом;
- Система поставляет вспомогательное вещество или производит компонент или растворитель (например, ВДИ) для производства продукта;
- Система используется для очистки или стерилизации (например, чистый пар);
- Система поддерживает заданное состояние продукта (например, азот);
- Система предоставляет данные, которые используются для выпуска или отбраковки продукта (например, система электронного досье на серию, или регистратор критических параметров);
- Система контролирует процесс (например, программируемый контроллер), который может повлиять на качество продукта, при отсутствии системы независимой верификации функционирования этой контролирующей системы.

Для сложных систем прямого воздействия далее может проводиться оценка критичности их компонентов, т.к. на основе этой оценки они включаются в объем последующей квалификации системы. На основании проведенной оценки системы и компоненты разделяются на группы. В зависимости от классификации к системам разных групп применяются методы надлежащей инженерной практики (GEP) и/или надлежащей производственной практики (GMP), что можно отобразить в виде схемы, представленной на рис. 2.

Таким образом, в расширенной концепции требования устанавливаются ко всем инженерным системам на предприятии на основе инструментов и методов надлежащей инженерной практики (GEP), а также для некоторых систем включают специальные требования из регуляторной области (GMP), основываясь на оценке степени их воздействия на качество продукции. Эти требования должны быть изложены в спецификации требований пользователя (URS), а их выполнение проверяется при помощи расширенной экспертизы проекта, и затем в процессе приемки и квалификации системы.

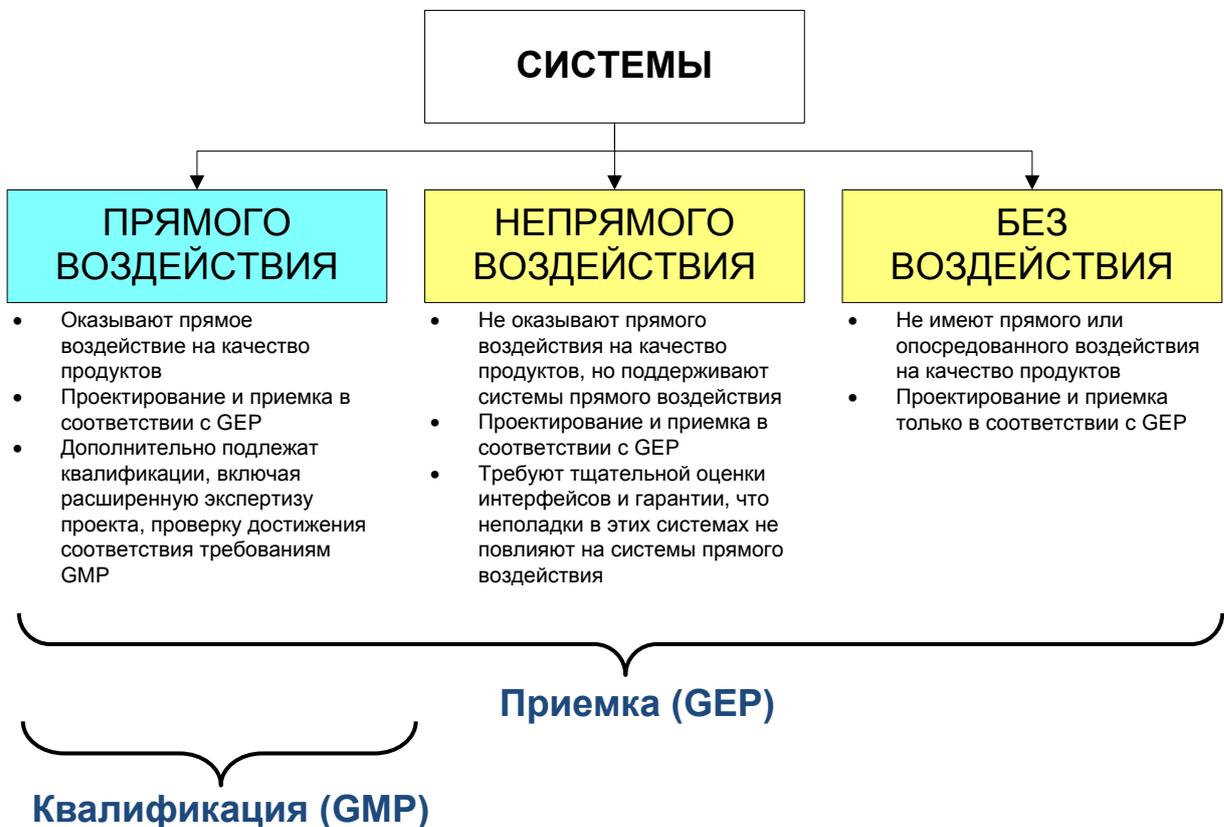


Рис. 2. Соотношение между системами в классификации воздействия на качество

Все же, несмотря на значительный прогресс в развитии требований, расширенная концепция не смогла избавиться от недостатков, которые усложняют и затрудняют ее применение на практике. Самым главным недостатком в этой концепции можно считать сложность и неопределенность, возникающую при классификации систем. Причиной является тот факт, что как и в базовой концепции, критерии оценки воздействия основываются на общепринятом опыте, поэтому являются субъективными и ограниченными, а связь между ними и качеством продуктов большей частью опосредованная. На практике это приводит к смещению акцента в сторону регуляторных требований, завышению требований, объема мероприятий и документации по квалификации, усложнению планирования и выполнения инженерных методов и процедур и их взаимосвязи с регуляторными мероприятиями. В этой концепции также не учитывается в необходимой степени опыт и уровень компетентности поставщиков, которые могут быть использованы более эффективно.

Комплексная концепция жизненного цикла

Дальнейшее развитие требований к техническим средствам привело к разработке новых, современных концепций, в основе которых лежит:

- рассмотрение требований и мероприятий в рамках жизненного цикла технических средств;
- установление их непосредственной связи с качеством продукции и целью использования на основе научного знания и понимания продукта и процесса;
- учет факторов и рисков, влияющих на качество.

В первую очередь к ним относится стандарт ASTM E2500, где для технических средств использован термин «производственные системы». В этом стандарте регуляторные требования, устанавливаемые для производственных систем, также рассматриваются как часть общих требований. Основу же для установления как инженерных, так и регуляторных требований к производственным системам образуют знания о продукте и процессе, для которых они предназначены (см. рис.3). Такой подход создает принципиальное отличие новой концепции от предыдущих, рассмотренных выше, т.к. позволяет установить непосредственную связь между параметрами качества продукта и требованиями к производственной системе, используемой для его получения.

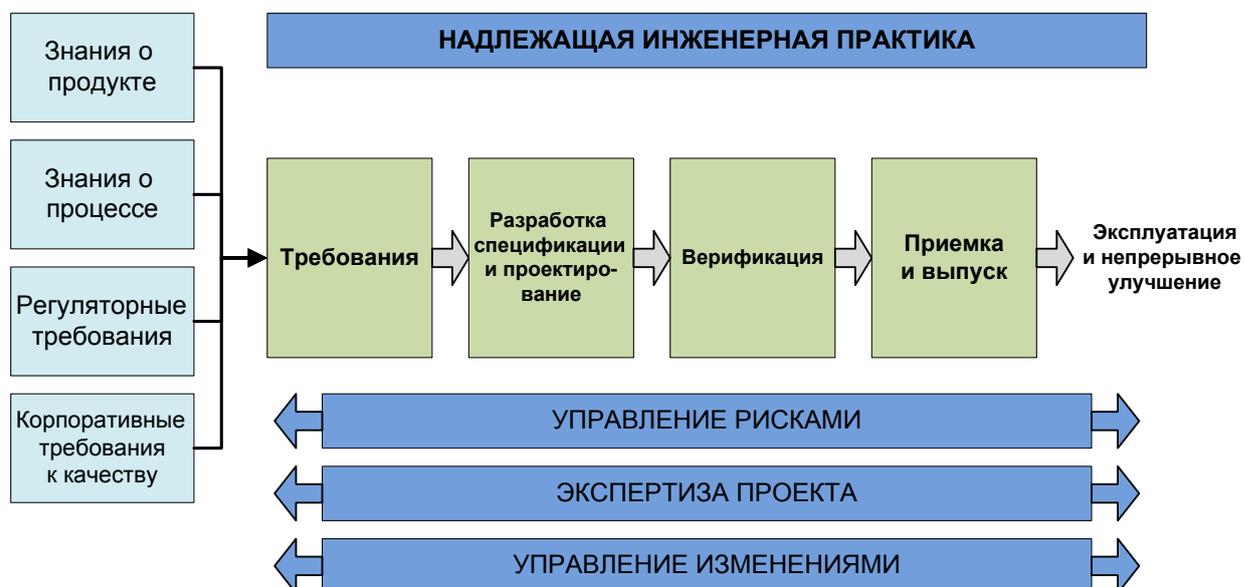


Рис.3: Процесс разработки спецификации, проектирования и верификации [3]

Кроме того, эта концепция совпадает с современным подходом, который состоит в том, чтобы заложить надлежащее качество продукта еще на начальной стадии жизненного цикла лекарства – исследований и разработки - на основе знаний о продукте и процессе, путем определения критических показателей качества (CQA), критических параметров процесса (CPP) и установления на их основе стратегии контроля при производстве

(качество за счет разработки – QbD). Подход QbD изложен в документе ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [4] и направлен на воплощение в производстве оптимального и управляемого процесса для получения продукта заданного качества. Аналогично, подход в стандарте ASTM E2500 направлен на проектирование и создание производственной системы, которая позволит управлять процессом и получать продукт надлежащего качества. Очевидно, что эти задачи взаимосвязаны, и их различие состоит только в форме воплощения результата: материальная в случае производственной системы и нематериальная – для технологического процесса (рис.4). В этом случае можно говорить об адекватности производственной системы и процесса, для которого она используется, а также требований, устанавливаемых для процесса и для системы. Например, требование контроля и регулирования процесса в определенной точке реализуется путем формулирования и реализации соответствующих требований к технологическому оборудованию, таких как датчики в линии и/или системы управления параметрами работы оборудования, которые позволяют управлять процессом.

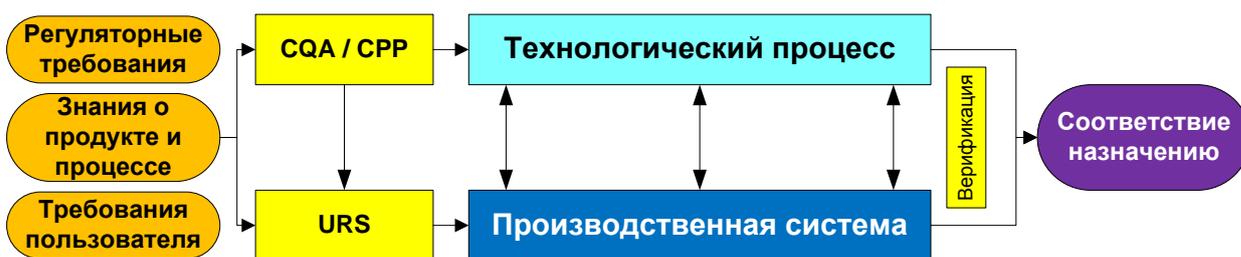


Рис.4: Взаимосвязь требований к производственной системе и технологическому процессу

Таким образом, **комплексная концепция**, изложенная в стандарте ASTM E2500, включает в себя положения из базовой и расширенной концепции, такие как учет регуляторных требований, оценка рисков для качества, использование надлежащей инженерной практики как основы для всех производственных систем, система контроля изменений, экспертиза проекта. Но в то же время она представляет собой качественно новый уровень по следующим причинам:

- рассмотрение производственной системы на протяжении ее жизненного цикла;
- формулирование требований к производственным системам на основе знаний о продукте и процессе, с учетом регуляторных требований и требований заказчика (пользователя);
- подход к рассмотрению производственных систем, аналогичный современному подходу QbD к разработке продуктов и технологических процессов;
- перенос центра тяжести с проверки выполнения требований (приемка и квалификация) на начальную стадию обоснования и формулирования требований к производственной системе;

Кроме того, в эту концепцию включены новые принципы, развивающие и дополняющие предыдущие:

- руководство и участие во всех критических мероприятиях на разных стадиях жизненного цикла производственных систем технических экспертов в соответствующих областях;
- применение верификации установленных требований для подтверждения соответствия производственной системы своему назначению, без проведения специальных испытаний, моделирующих ее использование;
- использование документации поставщиков при верификации;
- непрерывное улучшение производственных систем.

Эти подходы позволяют гарантировать заданную эффективность, надежность и предсказуемость работы производственных систем и, соответственно, обеспечить надежность и управляемость проводимых с их помощью процессов. В результате достигается более стабильное функционирование систем и воспроизводимое качество продукции. Кроме всего прочего, комплексная концепция предполагает перераспределение затрат и ресурсов за счет сосредоточения их на наиболее

критических производственных системах, а также дает возможность использования уже имеющейся у поставщиков информации о системах для верификации требований. Это позволяет сэкономить затраты в рамках жизненного цикла систем.

Сравнительный анализ концепций

Особенности и различия рассмотренных концепций сведены в таблице:

Концепция	Базовая	Расширенная	Комплексная
Документ	Правила GMP	Руководство ISPE [2]	Стандарт ASTM E2500 [3]
Объем требований	Регуляторные (GMP)	Инженерные и регуляторные	Критические для качества продукта и безопасности потребителя
Рассматриваемые системы	Критические для качества продукта	Все инженерные системы в производстве	Фармацевтические и биофармацевтические производственные системы, оказывающие влияние на качество продуктов и безопасность пациентов
Источник требований	Накопленный опыт в производстве	Инженерный опыт	Знания о продукте и процессе Регуляторные требования Требования заказчика
Методы оценки требований	Анализ рисков для качества	Оценка воздействия на качество продукции; Анализ рисков проекта	Управление рисками для качества; QbD; GEP; SME (Subject Matter Experts)
Изложение требований	Не описано	Спецификации требований Заказчика (URS)	Спецификации производственных систем (URS)
Проверка соответствия проекта	Квалификация проекта (DQ)	Расширенная экспертиза проекта (EDR)	Экспертизы спецификаций и проекта; Квалификация поставщиков
Проверка соответствия систем назначению	Квалификация (IQ/OQ/PQ)	Приемка (FAT/SAT) и квалификация (IQ/OQ)	Верификация
Организация выполнения	Не описано	Техническая служба; служба качества; проектный подход	Проектный подход; Участие технических экспертов

Как видно из таблицы, различия описанных концепций касаются не только установления требований, но и всех других мероприятий, проводимых в отношении производственных систем. Кроме того, переход к рассмотрению производственных систем в течение жизненного цикла приводит к сближению и объединению различных требований и методов. Так, например, в базовой концепции требования сформулированы только для критических технических средств, влияющих на качество. В расширенной концепции, охватывающей все инженерные системы, используется разделение терминов, мероприятий, документов, испытаний для инженерных и регуляторных подходов, т.е. «приемка» и «квалификация»; планы, протоколы и отчеты для приемки и для квалификации; план приемки и валидационный план; управление инженерными изменениями и изменениями, касающимися качества продукции и др. В комплексной концепции применяется одинаковый подход для любых производственных систем, вот только объем и содержание мероприятий будет зависеть от назначения и степени критичности системы.

Рассмотрение требований в развитии от базовой концепции к комплексной позволяет систематизировать подходы к техническим средствам в производстве лекарств и

использовать результаты этого анализа для нахождения оптимального подхода в зависимости от целей организации.

Сравнение различных концепций требований к техническим средствам также позволяет лучше понять мероприятия, выполняемые в отношении производственных систем на протяжении их жизненного цикла. Например, различие между испытаниями и проверками технических средств и поддерживаемых ими процессов в базовой концепции, обозначаемыми как «квалификация» и «валидация», и «верификацией» требований в комплексной концепции, описанной в стандарте ASTM E2500 [3] и руководящих указаниях FDA по валидации процессов [5]. Иногда полагают, что это равнозначные синонимы, которые можно произвольно использовать как варианты обозначения одних и тех же действий, или вообще заменить их единым термином, например, «аттестация», «испытания» и т.д. Однако различие терминов «валидация» и «верификация» носит принципиальный характер, в основе которого лежит разный уровень знания и понимания производственных систем.

В стандарте ISO 9001 [7] имеется указание о валидации процессов, согласно которому валидация должна проводиться только в отношении определенных процессов, которые не могут быть верифицированы. Сравнение определений терминов «валидация» и «верификация», приведенных в стандарте ISO 9000 [6], не дает ясного понимания, так как разница между ними заключается в нескольких словах:

«3.8.4 верификация (verification): Подтверждение посредством представления объективных свидетельств (3.8.1) того, что *установленные требования* (3.1.2) были выполнены».

«3.8.5 валидация (validation): Подтверждение посредством представления объективных свидетельств (3.8.1) того, что *требования* (3.1.2), *предназначенные для конкретного использования или применения*, выполнены».

Сравнение «базовой» и «комплексной» концепции помогает понять, почему в первом случае требуется валидация процессов и технических средств (определяемая как квалификация), а в другом случае она может быть заменена верификацией, а также различие между этими терминами.

Как уже говорилось, в базовой концепции требования к техническим средствам установлены «директивно» на основе предыдущего опыта и сформулированы только в общем виде или в качестве ограничений. Для конкретного технического средства они определяют весьма ограниченный набор необходимых параметров и характеристик, которые задают только рамки его применения. Этот набор требований не дает возможности гарантировать соответствие технического средства своему назначению, т.е. стабильное получение качественной продукции. В данном случае техническое средство и процесс выступают как некий «черный ящик», результаты функционирования которого невозможно гарантировать только на основании установленных требований. Это означает, что простая проверка выполнения установленных требований к техническому средству (верификация) для подтверждения его применения по назначению недостаточна, и необходимо проведение валидации процесса, включающей моделирование испытаний при конкретном использовании технического средства (см. рис.5). Это знакомое всем проведение процесса с использованием оборудования, при котором проводятся испытания входных и выходных показателей и параметров, относящихся к сырью, продуктам и процессу, включая испытания для «наихудшего случая».



Рис. 5. Схема валидации производственной системы для подтверждения соответствия назначению.

В отличие от базовой, использование комплексной концепции предполагает установление еще до начала проектирования необходимого полноценного набора требований к производственной системе, которые определяются на основании показателей качества продукции, параметров процесса, а также включают существующие регуляторные требования и индивидуальные требования заказчика. Этот набор требований должен быть достаточным для определения конкретного использования производственной системы и ее «поведения» в процессе. В этом случае возрастает степень «прозрачности» функционирования производственной системы и предсказуемости результатов ее работы (она уже не является «черным ящиком»), когда можно утверждать, что соблюдение установленных требований уже гарантирует ее соответствие своему назначению и на выходе будет получена продукция заданного качества. Поэтому для подтверждения соответствия производственной системы можно не проводить ее испытания с моделированием процесса (т.е. валидацию), а ограничиться проверкой выполнения установленных требований для системы, т.е. верификацией (см. рис.6).



Рис. 6. Схема верификации производственной системы для подтверждения соответствия установленным требованиям.

Таким образом, переход от валидации к верификации в данном случае обосновывается повышением управляемости системы и процесса, которое базируется на лучшем знании и понимании продукта и процесса, воплощенном в требованиях к производственной системе и соответствующему технологическому процессу. Такой подход дает большую надежность и воспроизводимость функционирования оборудования и выполнения процесса и позволяет гарантировать заданное качество получаемой продукции. Поддерживающим верификацию методом является сбор и обработка статистики для оценки тенденций в течение жизненного цикла производственной системы и процесса.

Знание и понимание различных уровней требований к техническим средствам, их происхождение и развитие дает возможность обоснованно подойти к выполнению задач и мероприятий в отношении технических средств в системе обеспечения качества. При этом следует понимать, что только требования базовой концепции, включенные в GMP, являются обязательными, и их соблюдение должно прослеживаться для всех критических

технических средств. Но для оптимальной внутренней организации управления техническими средствами, используемыми на предприятии, могут использоваться различные подходы и методы из описанных выше концепций, в частности, для организации и выполнения таких задач, как:

- оценка и классификация технических средств с точки зрения влияния на качество продукции;
- разработка мер по снижению рисков для качества до приемлемого уровня за счет технических средств;
- определение и планирование необходимых мероприятий и оценка затрат в рамках жизненного цикла производственных систем.

Использование этих подходов позволит лучше понимать назначение технических средств, необходимые требования для них, установить взаимосвязь между инженерными мероприятиями и действиями по обеспечению качества, определить необходимую степень внимания к различным техническим средствам в зависимости от их роли в инфраструктуре предприятия и влияния на достижение надлежащего качества продукции.

Литература

1. ICH Tripartite Guideline Q9. Quality Risk Management. ICH, 2005.
2. ISPE Engineering Baseline Guide, Volume 5: Commissioning and Qualification. ISPE, 2001.
3. ASTM E2500 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment. ASTM, 2007.
4. Pharmaceutical Development, Q8(R2), ICH Harmonised Tripartite Guideline. ICH, 2005/2009.
5. Process Validation: General Principles and Practices. Guidance for Industry. US FDA (CDER, CBER, CVM). January 2011.
6. ГОСТ Р ИСО 9000-2008 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.
7. ГОСТ Р ИСО 9001-2008 Системы менеджмента качества. Требования.