

# Современные требования GMP, предъявляемые к квалификации и валидации: новые вызовы и как на них отвечать

**Ю.В. Подпружников**, д-р фарм. наук, профессор, сертифицированный экспертами ЕС специалист, аудитор, преподаватель в сфере GMP / GDP

## Введение

Регуляторные требования в сфере промышленного производства постоянно повышаются. Это касается в первую очередь вопросов организации и проведения работ по квалификации и валидации, а также поддержание данной системы в постоянно функционирующем состоянии.

Очевидно, что квалификация и валидация – это фундамент надлежащего фармацевтического производства, поскольку они дают доказательства воспроизводимости процессов и процедур, а также соответствия их своему предназначению. Кроме того, валидация подтверждает нахождение технологических и иных показателей в предварительно установленных пределах, что в результате обеспечивает качество выпускаемых лекарственных средств (ЛС) и их соответствие регистрационному досье, а, следовательно, и своему предназначению.

В данной статье дана характеристика и проведен анализ изменений в правилах GMP, касающихся новой редакции Приложения 15 GMP по квалификации и валидации. Поскольку в публикации не только рассмотрены новые требования, но также проанализированы сопутствующие информационные источники, она будет полезной как представителям предприятий-производите-

лей, так и сотрудникам регуляторных органов.

## Приложение 15. Квалификация и валидация в новой редакции

Новая редакция Приложения 15 GMP EC «Qualification and Validation» вступила в действие 1 октября 2015 г. [i]. Одновременно с этим была изменена редакция Приложения 15 GMP PIC/S [ii], что свидетельствует об одновременном распространении новых требований на территориях, которые значительно шире, чем Европейский Союз, поскольку в PIC/S с 01.01.2018 г. входит 53 регуляторных органа из стран, находящихся на пяти континентах Земли.

## Основные причины разработки и внедрения новой редакции Приложения 15:

- Предыдущая версия была принята в 2001 г. и с тех пор произошли значительные изменения в сфере производства и в регуляторной среде;
- Необходимо было учесть изменения в других частях и главах GMP; в Приложении 11 «Компьютеризированные системы», а также содержание документов ICH Q8, Q9, Q10 и Q11.

Принципиальным изменением в регуляторных требованиях, предъявляемых к квалификации и валидации, является то, что они должны охватывать все стадии

«жизненного цикла» продукта и процесса, а объем и масштаб работ необходимо определять, исходя из принципов управления рисками в отношении качества.

Такая деятельность должна проводиться от начальной разработки, через стадию трансфера технологий, переходя к промышленному производству (или эксплуатации, если речь идет о технических средствах), вплоть до завершения выпуска такого ЛС на предприятии. Этот принцип применим к помещениям, оборудованию, инженерным системам обеспечения и технологическим процессам. В общих требованиях к организации и проведению работ по квалификации и валидации отмечено, что необходимо применять подход, основанный на управлении рисками для качества. В целях определения области проведения и объема работ должна быть выполнена оценка рисков в отношении объектов квалификации или валидации.

Объем, приоритетность и глубина проведения квалификационных работ, естественно, будут зависеть от степени потенциального влияния данного оборудования или системы на качество выпускаемой продукции. Исходя из разделения технологического оборудования и инженерных систем обеспечения производства на несколько групп, предложенного ISPE [iii], приоритетными для

проведения квалификационных работ являются системы прямого воздействия.

**При этом выделяют следующие основные группы:**

- Системы / оборудование прямого воздействия, которые являются наиболее критичными (то есть те, которые непосредственно контактируют с продуктом и влияют на его качество);
- Системы непрямого воздействия на продукт (считают, что выходы из этих систем могут служить входами критических систем прямого воздействия);
- Вспомогательные системы (например, системы общего отопления, водоснабжения, канализации и пр.).

В качестве возможных этапов квалификации технических средств рассматривают не только классические «4Q», то есть DQ, IQ, OQ, PQ, но и более современные подходы к организации и проведению работ по квалификации, основанные на следующем. В документах Международного общества фармацевтического инжиниринга (ISPE) [iv] приведена так называемая V-образная (от латинской буквы «V», которую напоминает вид схемы) схема проведения работ по квалификации.

В рамках выполнения таких работ возникают новые этапы, такие как спецификация требований пользователя (User requirements specification – URS), а также приемочные испытания у производителя и / или получателя оборудования: так называемые Factory acceptance testing (FAT) и Site acceptance testing (SAT) соответственно.

При определении основных характеристик технических средств на этапе URS закладываются основные элементы качества, а риски GMP сводятся до приемлемого уровня. Спецификация требований пользователя является ориентиром при прове-

дении всех работ по квалификации и валидации.

Приведенный набор этапов квалификации не является фиксированным и обязательным для всех случаев, он может быть изменен в зависимости от объекта квалификации. Допускается также совмещение различных этапов квалификации (например, IQ и OQ) в одну стадию. В новой редакции Приложения отмечено, что работы по квалификации и валидации должны сопровождать все этапы «жизненного цикла» объектов, а объем и масштаб работ следует определять исходя из принципов управления рисками в отношении качества.

В новой редакции Приложения 15 также освещены вопросы проведения повторной квалификации (реквалификации) технических средств, оборудования и систем обеспечения. Периодичность проведения реквалификации должна быть обоснована.

Наиболее существенные изменения нормативных требований произошли в части организации и проведения работ по валидации технологических процессов. Эти изменения отражают достижения научно-технического прогресса и инновационную модель развития фармацевтической промышленности. Характеризуя виды проведения валидации, отмечено, что приемлемой является перспективная валидация. Проводить работы в виде сопутствующей валидации (**ретроспективную валидацию вообще считают неприемлемой в рамках новой редакции Приложения 15 GMP**) разрешается в исключительных случаях при наличии однозначного преимущества пользы по сравнению с риском для пациента. Решение производителя о проведении сопутствующей валидации должно быть обоснованным, задокументированным и утвержденным уполномоченным на это персоналом.

**Для организации и проведения валидации процессов следует**

**использовать один из трех подходов:**

**1. Традиционный подход** (основание количества серий, когда количество образцов и серий определяют с использованием управления рисками, но при этом производят как минимум три последовательные валидационные серии).

**2. Постоянная верификация процесса** – альтернатива традиционному подходу (для продукции, разработанной по принципу «Качество путем разработки» – QbD).

**3. Комбинированный (гибридный) подход** – сочетание 1 и 2. Его можно также использовать при изменениях продолжающейся верификации процесса.

Кроме того, согласно последним требованиям производитель ЛС должен обеспечить продолжающуюся верификацию процесса в течение всего «жизненного цикла» этого процесса. Данное требование реализуется посредством мониторинга качества продукции, оценки отсутствия негативных тенденций (трендов) технического процесса для поддержания контролируемого состояния в течение всех этапов «жизненного цикла» ЛС. Производитель должен осуществлять такой мониторинг независимо от того, какой из подходов к валидации (то есть указанный выше № 1, 2 или 3) использован для оценки воспроизводимости и пригодности процесса, чтобы убедиться в поддержании контролируемого состояния. При этом целесообразно применять соответствующие статистические методы. Валидационный статус процесса (то есть то, что процесс валидирован либо находится на определенной стадии валидации) отражается в обзоре качества продукции.

Кроме вышеизложенного, в новой редакции Приложения «Квалификация и валидация» уделено внимание верификации транспортировки ЛС. В частности отмечено, что следует проводить

мониторинг и фиксировать условия транспортировки ЛС в отношении параметров, являющихся критическими для качества.

Впервые в нормативной практике в сфере GMP уделено также внимание валидации операции упаковки исходя из того, что параметры работы оборудования могут оказывать существенное влияние на сохранность ЛС. Особенно это важно в отношении первичной упаковки. Отмечено, что оборудование для упаковки готовых ЛС и нерасфасованной продукции в первичную и вторичную упаковку должно пройти квалификацию, при этом последняя должна охватывать максимальный диапазон рабочих параметров.

Впервые в нормативной практике в рамках GMP определена также валидация микробиологических методик (ранее условия проведения этих испытаний содержались исключительно в Фармакопеех).

В свете последних изменений в требованиях GMP по предупреждению перекрестной контаминации особое значение приобретает валидация процесса очистки.

Следует отметить, что в новой редакции Приложения 15 «Квалификация и валидация» GMP ЕС в разделе «Валидация очистки» однозначно предписывается производителю использовать критерий, основанный на результатах токсикологической оценки. Аналогичные изменения в Приложении 15, которые вступили в действие одновременно с европейскими, были введены в GMP PIC/S [2]. В указанных изменениях предполагается использовать критерий, заключающийся в оценке допустимого (то есть безопасного для организма) ежедневного воздействия ЛС на пациента, которое может осуществляться в течение всей его жизни. Чтобы подробно разъяснить применение данного критерия и изложить методологию расчета предела допустимо-

го воздействия (Permitted Daily Exposure – PDE), EMA было разработано и введено в действие новое «Руководство по установлению пределов воздействия на здоровье для их использования в идентификации рисков при совмещенном производстве», которое вошло в часть III GMP ЕС [v] и вступило в действие с 1 июня 2015 г.

Мы осуществили теоретическое сопоставление и провели практическую апробацию строгости двух ранее применявшихся (основанных на 0,1 % дозы и 10 ppm) и нового критерия (PDE) и пришли к выводу, что в подавляющем большинстве случаев новый критерий, основанный на результатах токсикологической оценки, является менее строгим, чем существовавшие ранее [vi]. Указанный критерий рекомендовано использовать для нормирования пределов переноса лишь при производстве высокотоксичных ЛС по совмещенной схеме. При этом следует также провести расчет с использованием традиционно применяемых критериев и выбрать наиболее строгий из полученных пределов. Отметим, что указанное выше сопоставление было опубликовано в статье в № 3 журнала «Ремедиум» за 2016 г. А в декабре того же года на сайте Еврокомиссии появился документ EMA, в котором были

даны разъяснения новых регуляторных требований в отношении валидации очистки и применения критерия на основе PDE [vii]. В этом документе говорится о том, что если производитель при использовании имеющихся критериев получает более низкие допустимые пределы остаточных количеств препаратов, то ему при валидации очистки и проведении последующего мониторинга не следует переходить на новый критерий, основанный на результатах токсикологической оценки. Таким образом, регуляторы пришли, хотя и позже, но к тем же выводам, что и мы, в отношении целесообразности применения нового критерия.

### Выводы

В данной статье дана характеристика и проведен краткий анализ изменений в требованиях GMP в отношении квалификации и валидации, которые были введены в действие в 2015 г. Для содействия интерпретации и внедрению этих новаций как в практику предприятий-производителей, так и в работу регуляторных органов были также проанализированы смежные информационные источники. В статье приведен ряд рекомендаций в отношении приоритетов и мероприятий по внедрению рассмотренных изменений. ■

### Автор



#### Ю.В. Подпружников

Д-р фарм. наук, профессор, сертифицированный экспертами ЕС специалист, аудитор, преподаватель в сфере GMP / GDP. Имеет более 100 опубликованных научных работ, 6 патентов, 3 монографии, 1 учебник. Являлся научным руководителем 5 кандидатских диссертаций, более 20 магистерских работ в сфере управления качеством лекарственных средств. Член редколлегий трех научных журналов, рецензент «Журнала фармацевтического и биомедицинского анализа» (JPBA).

ВХОД

РЕГИСТРАЦИЯ

КАТАЛОГ

- Производство АФИ
- Подготовка сырья и материалов
- Твердые ЛФ
- Жидкие ЛФ
- Мягкие ЛФ
- Газообразные ЛФ
- Вторичная и транспортная упаковка
- Очистка помещений и оборудования
- Чистые помещения и технологические среды
- Аналитический контроль
- Услуги

ПРОИЗВОДИТЕЛИ

- Bohle
- Bosch Packaging Technology
- Charles Ischi AG
- Dividella
- ECI Packaging Limited
- Glatt
- groninger
- Hosokawa
- IMA
- Marchesini Group
- Mediseal
- OMAG S.r.l.
- Pall
- rommelag ag
- Sartorius
- SCHOTT
- TRUKING TECHNOLOGY
- Бютлер энд Партнер, ООО
- Михаил Курако



ПОПУЛЯРНЫЕ МОДЕЛИ

по производителю [по назначению](#)

Для промышленного производства | Для пилотного производства | Для лабораторий



## ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ОБОРУДОВАНИЯ

[www.cphem.com](http://www.cphem.com)  
[www.pharmaequipmentcatalogue.com](http://www.pharmaequipmentcatalogue.com)

- Основные модели оборудования для всех технологических стадий производства твердых, жидких, мягких и газообразных лекарственных форм.
- Максимальное удобство поиска: к разработке рубрикатора каталога привлекались технические специалисты ведущих фармпредприятий.
- Инструмент для технического директора, главного технолога, менеджера отдела закупок для подбора на русском языке информации об оборудовании, максимально соответствующем требованиям реализуемого проекта.
- Вся необходимая для выбора информация: основные технические характеристики и краткое описание модели, фото, сайт и контакты производителя / регионального дистрибьютора.

**Приглашаем к сотрудничеству!**



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

www.promoboz.com

ПОДПИСКА - 2018

Объективный информационный канал для профессионалов отрасли

Ведущее международное издание о/для фармацевтической промышленности. В нем представлена информация об исследованиях и разработках, оборудовании, технологиях, упаковке, новых препаратах, бизнес-решениях для предприятий фармацевтической промышленности, законодательных актах в области фармацевтики, новости отрасли, интервью, обзоры рынков, исторические данные, практические кейсы и многое другое.

#### Тираж:

6000 экземпляров

#### Журнал в электронной версии

[www.promoboz.com](http://www.promoboz.com)

[www.promoboz.moscow](http://www.promoboz.moscow)

#### Периодичность:

1 раз в 2 месяца (6 номеров в год)

#### Объем издания:

100+ полноцветных страниц формата А4

#### Целевая аудитория:

руководители и технические специалисты компаний, лабораторий и регуляторных органов, занимающихся производством лекарств

#### География присутствия:

Украина, Россия и другие страны СНГ

#### Распространение:

подписка, адресная рассылка, профильные мероприятия – выставки, конференции, семинары, симпозиумы

Журнал является партнером/участником ведущих профильных мировых выставок – АСНEMA, CPhI, Interpack, P-MEC, Powtech, Pharmintech, «Аналитика Экспо», «Фармтех», фармацевтических мероприятий Института Адама Смита



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ  
Pharmaceutical Industry Review

ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ОБОРУДОВАНИЯ  
[www.cphem.com](http://www.cphem.com)

Редакционная подписка по Украине

+380 (44) 390-32-80

+380 (93) 426-15-89

[office@promoboz.com](mailto:office@promoboz.com)

Skype: promoboz.office

<http://www.linkedin.com/company/>

pharmaceutical-industry-review-magazine



Офис в РФ (г. Москва)

РФ, 107392, г. Москва,  
ул. Хромова, д. 36, стр. 3

+7 (968) 890-56-36

[www.promoboz.moscow](http://www.promoboz.moscow)

[office@promoboz.moscow](mailto:office@promoboz.moscow)



### Уникальный сборник о фармацевтическом качестве

вым изданием и может служить не только учебным пособием, но и примером специализированной литературы либо исчерпывающего справочника для профессионалов фармацевтической сферы.

В книге в достаточно лаконичной и методически продуманной форме охарактеризованы правила надлежащей практики фармацевтической разработки, доклинического и клинического исследования, фармаконадзора, государственной регистрации, производства, хранения, дистрибьюции и розничной реализации лекарственных средств. Главы, в которых рассмотрены вопросы фармацевтической разработки и государственной регистрации, написала доктор фармацевтических наук, старший научный сотрудник Л.Н. Андриюкова, главу «Надлежащая клиническая практика» – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Н.И. Гуменюк, главы, посвященные Надлежащей дистрибьюторской, аптечной практике и Надлежащей практике хранения, – доктор фармацевтических наук, кандидат экономических наук, профессор А.С. Немченко, введение и остальные главы – доктор фармацевтических наук, профессор Ю.В. Подпруджников.

Монография будет полезна специалистам, которые занимаются разработкой лекарственных средств, их доклиническими и клиническими исследованиями. Это уникальное пособие для производителей готовых лекарственных препаратов и субстанций, для сотрудников регуляторных органов и контрольных лабораторий, а также для дистрибьюторов, представителей аптечных учреждений и субъектов хозяйствования, которые осуществляют посреднические функции в сфере обращения фармацевтической продукции. ■

Данная статья является фрагментом монографии «Система качества и надлежащие практики в фармации», которая была издана в сентябре 2017 г. Это уникальный сборник, в котором в достаточно сжатом и методически продуманном виде охарактеризованы все основные «надлежащие практики», составляющие в совокупности глобальную систему фармацевтического качества. При описании каждой из надлежащих практик не только рассмотрена, проанализирована и обсуждена ее суть исходя из содержания соответствующего первоисточника (то есть оригинального руководства), но и дана характеристика имплементации некоторых руководств серии «GXP» в Украине и ряде стран СНГ, а также в ЕС.

Выпущенная монография является вторым изданием учебника «Надлежащие практики в фармации», который вышел в 2006 г. и вызвал большой интерес у профессионалов. Данная монография была значительно дополнена и расширена по сравнению с пер-

### Список литературы:

- [i] *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.* URL: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)
- [ii] *Guide to good manufacturing practice for medicinal products. PIC/S GMP Guide. PE009-13.* URL: <http://www.picscheme.org/publication.php>
- [iii] *Baseline Guide Volume 5: Commissioning and Qualification.* URL: <http://www.ispe.org>
- [iv] *Baseline Guide Volume 5: Commissioning and Qualification.* URL: <http://www.ispe.org>
- [v] *Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA / CHMP / CVMP / SWP / 169430 / 2012.* European Medicines Agency.
- [vi] Подпруджников Ю.В. Сравнительный анализ критериев очистки в производстве лекарственных средств // Ремедиум. – 2016. – № 3. – С. 46 – 51.
- [vii] EMA / CHMP / CVMP / SWP / 463311 / 2016. *Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (EMA / CHMP / CVMP / SWP / 169430 / 2012).* URL: <http://www.ema.europa.eu/ema>