

Основные аспекты экспертизы и квалификации проектов производственных участков фармацевтических компаний

Часть 3. Понятие квалификации проекта и риск-ориентированный подход к его экспертной оценке

Окончание, начало в № 1 (48), 2015, стр. 70 – 79, № 2 (49), 2015, стр. 94 – 104



Никитюк В. Г., к.ф.н., Ph.D.,
Шакина Т. Н., к.ф.н., Ph.D.,
сертифицированные инспектора /
преподаватели / эксперты GMP\GDP
(nvalery@ukr.net)

В предыдущих частях публикации («Фармацевтическая отрасль» № 1 (48), 2015, стр. 70 – 79, № 2 (49), 2015, стр. 94 – 104) авторы рассмотрели возможные надлежащие подходы к проектированию производственных участков (зон, технических систем) и к содержанию (основным разделам) документированных проектных решений, чтобы продемонстрировать выполнение одного из принципов GMP, который заключается в том, что производственные участки (помещения и оборудование) должны быть спроектированы надлежащим образом, а их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и появления факторов, которые могут негативно повлиять на качество производимой продукции. В окончании данной статьи авторы постараются осветить некоторые ключевые вопросы экспертной оценки (квалификации) проектных решений, о которых шла речь в предыдущих частях публикации, в том числе с применением риск-ориентированного подхода

Понятие квалификации. Основные задачи квалификации на этапе проектирования

Квалификация – это документальное подтверждение (доказательства) в соответствии с принципами GMP (GxP) того, что функционирующие производственные участки (включая отдельные зоны и технические системы) действительно отвечают своему предназначению и потенциально способны обеспечить ожидаемый результат. Положительные результаты квалификации являются обоснованием возможности гарантировать качество лекарственных средств при постоянном рутинном производстве коммерческих серий продукции благодаря четкому функционированию производственных участков в целом и правильной работе технических систем, отдельных зон, помещений, оборудования и оснащения в частности. Перечень групп основных объектов квалификации схематически представлен на рис. 4.

Первоначальные квалификационные испытания проводятся на первых двух этапах жизненного цикла объекта – на этапе проектирования и на этапе введения производственных участков (отдельных зон, помещений, инженерных систем и оборудования) в эксплуатацию. На этапе проектирования могут проводиться два вида квалификации – квалификация спецификации (*Specification Qualification – SQ*) и квалификация проекта (*Design Qualification – DQ*). Несмотря на то, что SQ не является обязательной, авторы настоятельно рекомендуют не пренебрегать этим видом оценки.

Основные задачи **SQ** – оценка технического задания на проектирование новых или реконструкцию существующих производственных участков, отдельных зон, технических систем, на техническое переоснащение и анализ концепции будущего проекта в рамках технического задания; **определение полноты и достаточности информации для возможности последующего правильного и полного проектирования**; оценка готовности обеспечить соблюдение требований GMP при последующем проектировании, монтаже и эксплуатации объекта проектирования.

Испытания DQ, как правило, не являются предметом GMP-инспекции. Однако, учитывая обязательность такой квалификации, отчет о DQ проекта должен быть предъявлен по требованию инспектора. Основные задачи **DQ**: анализ проекта и его концепции; выявление недостатков, неточностей, несоответствий проекта и оценка их влияния на соответствие требованиям GMP (GxP); **оценка возможности соблюдения требований GMP (GxP) после реализации проекта и введения объекта в эксплуатацию.**

Проектная документация и результаты ее экспертной оценки / квалификации (независимо от стадии проекта)¹ должны продемонстрировать как минимум следующее:

¹ Основные стадии проекта (этапа проектирования) были охарактеризованы в предыдущих публикациях.

- участок (его зоны, помещения, технические системы, оснащение, оборудование) предназначен для выполнения тех задач и в тех условиях, для которых он предусмотрен и которые определены в техническом задании;
- исключены или, по крайней мере, сведены к минимуму риски и возможные ошибки, которые могут привести к неправильной эксплуатации и неправильному функционированию участка в целом, отдельных зон, помещений, инженерных (технических) систем и оборудования;
- может быть обеспечена возможность надлежащего обслуживания участка (отдельных зон, помещений, технических систем, оснащения и оборудования), в том числе достаточность места и свободный доступ к узлам, которые подлежат периодическому обслуживанию;
- возможна надлежащая и легко выполняемая очистка (легкий и полный доступ к узлам, подлежащим регулярным очисткам, простота разборки), которая способна предупредить накопление пыли и любых иных загрязнений и исключить риск контаминации продукции (как химической, так и физической и биологической);
- эксплуатация и обслуживание участка (его отдельных зон, помещений, технических систем, оснащения и оборудования) являются безопасными для обслуживающего персонала, а выполнение персоналом своих функций в условиях проектируемого участка способно, в свою очередь, обеспечить безопасность для продукции (то есть сам персонал и его действия потенциально не подвергают риску качество и безопасность продукта во время его производства, хранения или иного обращения с ним);
- аналогично – в отношении безопасности для окружающей среды самого производства, отходов проектируемого производства и выбросов (стоки и выбросы в атмосферу) с учетом постоянно уже существующих во всем мире нормативов экологической безопасности;
- отдельные зоны и помещения, технические системы, оснащение и оборудование могут быть установлены и эксплуатироваться в тех условиях, в которых их использование планируется, и для тех целей, для которых они предназначены;
- известны, приемлемы и применимы все ограничения использования (эксплуатации) участка в целом и отдельных его зон, помещений, технических систем, оснащения и единиц оборудования;
- известны, понятны и приемлемы аспекты обеспечения работы участка в целом, а также его зон, помещений, технических систем, основного оборудования энергетикой и технологическими средами;
- определены, понятны и приемлемы аспекты, условия и способы управления помещениями, техническими системами, оборудованием участка и его отдельных зон, а также способы регулирования параметров их работы и возможность полноценного мониторинга этих параметров в необходимых и установленных пределах;
- выявлены и учтены все потенциальные риски, связанные с реализацией проекта, определены



Рис. 4. Схема с перечнем групп основных объектов квалификационных испытаний

способы управления рисками, позволяющие исключить или минимизировать все факторы возможного негативного влияния на качество и безопасность продукции после реализации проекта в соответствии с системой / процессом управления рисками (QRM);

- учтены, известны и приемлемы все аспекты, которые являются критически важными для соблюдения требований GMP, эксплуатации и обслуживания в условиях проектируемого производства для обеспечения качества и безопасности продукции, для обработки которой в ходе технологического процесса будет использован участок и его отдельные зоны, помещения, технические системы, оснащение и оборудование;
- в проектной документации содержится достаточно информации, которая необходима в качестве основы для последующей полноценной реализации концепции PQS (основы для систем / процессов управления знаниями, управления изменениями, контроля отклонениями, мониторингов, обзоров и др.);
- другие критически важные аспекты.

Что оценивать при проведении квалификации

Качество и полнота экспертной оценки / квалификации всегда зависят от комплектности и наполненности проектной документации. Среди наиболее значимых документов и аспектов, подлежащих оценке, авторы считают необходимым выделить следующие:

- пояснительная записка (ПЗ) с кратким письменным описанием и обоснованием всех ключевых составляющих проектных решений – один из основных объектов, от полноты и корректности которого зачастую зависят правильное понимание и адекватность экспертной оценки / квалификации;
- схема расположения производственного участка по отношению к окружающим сооружениям и объектам (как на территории самого предприятия, так и в отношении других объектов, которые окружают проектируемое фармацевтическое предприятие) с обозначением розы ветров и указанием всех объектов;
- поэтажная схема расположения помещений производственного участка с экспликацией всех помещений (включая зоны производства, хранения, контроля качества, технические зоны, вспомогательные зоны, офисные зоны, лаборатории R & D и пр.);
- комплект схем помещений производственного участка (включая все зоны) с определением всех основных потоков (например, сырья, материалов, персонала, процессов, отходов и т. д.);
- комплект схем помещений производственного участка (включая все зоны) с определением мест размещения оборудования, приборов, оснащения + экспликация с ключевыми характеристиками основного оборудования (характеристиками, которые необходимы и достаточны для оценки на этапе проектирования);
- комплект схем помещений производственного участка (включая все зоны) с определением клас-

сов чистоты (в т. ч. классификация, которую предприятие устанавливает самостоятельно, используя более широкий спектр, чем предусмотрено правилами GMP), а также проектируемые нормы избыточного давления, направленности потоков воздуха, перепады давления или «перетоки» воздуха с допустимыми отклонениями;

- комплект схем систем HVAC в привязке к помещениям производственного участка (включая все зоны) с определением основных элементов системы кондиционирования и очистки воздуха (для всех типов установок кондиционирования в соответствии с разделом в ПЗ), характеристиками устанавливаемых в кондиционерах фильтров, возможности регулирования относительной влажности воздуха (увлажнение и осушение), схемы с разводкой воздуховодов (приточных и вытяжных), а также системами местной приточной вентиляции (например, LAF) и вытяжной вентиляции (если таковые применимы и используются);
- решения по управлению и регулированию систем HVAC, использованию средств измерительной техники (СИТ) и / или соответствующих сенсоров (датчиков), концепция мониторингов;
- комплект схем помещений производственного участка (включая все зоны) с определением точек ввода и отвода приточной и вытяжной вентиляции (в т. ч. местной вентиляции в привязке к зонам, процессам и оборудованию), места и характеристики размещения конечных фильтров на системе приточной вентиляции и первичных фильтров на системе вытяжной вентиляции (где это необходимо и обосновано);
- расчеты и обоснования решений относительно систем подготовки воздуха для обеспечения и поддержания необходимых классов чистоты, таблицы с характеристиками воздуха для каждого помещения (в т. ч. с допустимыми отклонениями / границами основных параметров), расчетные показатели воздухообмена и допуски по отклонениям, направленности потоков воздуха, обоснование возможности применения или исключения рециркуляции, подходы к определению системы мониторинга за всеми необходимыми характеристиками воздуха и воздушных потоков, за функционированием самой системы HVAC, за целостностью фильтров (где это необходимо) и т. д.;
- решения по очистке «выбрасываемого» «отработанного» воздуха (в т. ч. с учетом исключения рисков для окружающей среды, специфики продукции, взрыво- и пожароопасных характеристик взвесей и др.), конструкции для деструктурирования небезопасных веществ (где это необходимо);
- комплект схем систем воды технической (например, SW), воды питьевого качества и воды фармацевтического качества (PW, HPW, WFI). Для последних – с определением всех основных узлов систем подготовки и получения, со схемой танка для хранения, а также схемами разводки трубопроводов (в т. ч. изометрические схемы);
- расчеты, обоснования, детальная характеристика (включая информацию и обоснование мате-

Основной целью нашей компании является по-настоящему комплексное удовлетворение требований Заказчиков. «Под ключ» – в полном смысле фразы «под ключ»: начиная с анализа замыслов заказчика, заканчивая вводом готового объекта в эксплуатацию с разработкой всех пакетов сопроводительной документации. Один исполнитель на всех этапах – один ответственный за достижение намеченного результата



ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ УСЛУГИ:

- Анализ планов заказчика
- Инжиниринг
- Проектные работы
- Согласование и сопровождение проектов
- Поставки оборудования и материалов
- Производство конструкций и элементов
- Монтажные работы
- Пуско-наладочные работы
- Промышленное программирование
- Квалификация и валидация
- Обучение персонала
- Сервис



ООО «УНИТЕХНОЛОГИИ ЮЕЙ»
03142, Киев, Украина
пр. Палладина, 22 офис 207
тел./факс +38 044 393 21 00
e-mail: office@unitechnology-ua.com
<http://uni-technology.org/>

- риалов) в отношении основных узлов и комплектующих систем подготовки, получения, хранения и распределения воды фармацевтического качества. Информация о способах и общей методологии безопасной санитизации систем хранения и распределения воды фармацевтического качества;
- информация о системе мониторингов как таковой и о показателях мониторингов функционирования системы воды (в том числе показателей качества воды on line);
 - комплект схем помещений производственного участка (включая все зоны) с определением точек ввода и отвода воды фармацевтического качества (в том числе в привязке к процессам и оборудованию, теплообменникам и т. п.);
 - комплекты схем технических (инженерных) систем, схемы трубопроводов (в том числе изометрические, если они необходимы) в привязке к схемам помещений (участка и всех зон), расчеты с пояснениями и обоснованием в отношении систем чистого пара, сжатого воздуха, воды водопроводной (горячей и холодной), сливов и канализации, технологических газов, вакуума – так же, как для систем HVAC и систем воды фармацевтического качества, включая схемы трубопроводов для дистрибуции технологических сред;
 - комплекты схем с «наложениями» разводок всех коммуникаций, трубопроводов и т. п. *Основное предназначение таких схем – продемонстрировать возможность беспрепятственного выполнения монтажных работ и обосновать последовательность или возможность одновременного проведения таких работ с разными инженерными системами и коммуникациями. Отсутствие «наложений» схем дистрибуции всех инженерных систем и коммуникаций – наиболее распространенная ошибка, которая вызывает множество излишних, а порой и трудноразрешимых проблем на этапе монтажа (когда, например, уже смонтированные воздуховоды мешают или вообще не дают возможности проводить монтаж трубопроводов воды либо сжатого воздуха) и является одной из причин удорожания проекта на этапе проведения монтажных работ;*
 - пояснения и обоснования решений в отношении персонала (прежде всего в соответствующих разделах ПЗ) – количество, сменность, предварительные требования к уровню квалификации, процедуры подготовки персонала перед началом и по окончании работы, комплектность одежды (для каждого из классов чистоты, включая вспомогательные классы), пояснения стыкуемости помещений для персонала (гардеробные, санпропускники, «обдувочные» шлюзы) и их оснащения с процедурами подготовки персонала и его количеством. Пояснения и схемы потоков движения персонала по зонам и помещениям (включая непостоянно работающий в соответствующих зонах персонал), обоснование отсутствия или наличия отдельных санпропускников для входа и для выхода персонала и т. д.
- Информация и обоснования в отношении обеспеченности сануздами и душевыми (включая концепцию использования душевых), их размещение, а также информация и пояснения в отношении иных бытовых помещений;
- описание, схематизация (например, унификация с помощью блок-схем), обоснование возможности реализации относительно технологических процессов производства всей предполагаемой номенклатуры лекарственных средств (с учетом специфики продукции и производственных участков, с учетом совместимости продукции и пр.), расчеты производственных мощностей, «стыковка» производственных мощностей и единиц емкостного и производственного оборудования, косвенное обоснование выбранного режима работы персонала (например, смены и привязка их к технологическому процессу), обоснование подходов по обеспечению безопасности продукции путем исключения рисков перекрестной и иной контаминации и другие аспекты, которые необходимо учитывать, исходя из специфики номенклатуры продукции;
 - информация о материалах конструкций производственного участка (включая все зоны) – материалы, из которых они изготовлены, и их характеристики, включая устойчивость к воздействию агрессивных сред (дезинфектанты, детергенты), устойчивость к коррозии, исключение абсорбции и адсорбции и т. д.;
 - система энергообеспечения помещений участка (включая все зоны), оборудования и оснащения, размещение подводов электроэнергии, пути прокладки кабелей и проводов через панели, минимизация кабелей и проводки в помещениях, размещение выключателей, аварийные системы и пр.;
 - описание и характеристики системы освещения, описание способов обслуживания осветительных приборов в помещениях, схемы размещения осветительных приборов (в том числе в «наложениях» на другие технические системы и проводки) и мест размещения выключателей, информация о зонах, в которых требуется отсутствие естественного освещения (и соответствующие решения), информация об освещенности зон, в которых осуществляется визуальный контроль, подходы к освещению зон, в которых предполагается работа со светочувствительной продукцией, и др.;
 - описание системы обеспечения безопасности производства и всех процессов для окружающей среды путем предотвращения вредных выбросов в атмосферу (вредные вещества, газы, пыль), сливов в канализацию (в том числе остатков жидких продуктов, растворов после очистки оборудования, растворов дезинфектантов и пр.), в отношении твердых отходов, включая соответствующие расчеты и обоснования процедур по охране окружающей среды;
 - описание системы охраны труда и техники безопасности;
 - описание системы пожарной безопасности;

- описание системы санитарной и эпидемиологической безопасности;
- архитектурные решения;
- другие аспекты.

С учетом современных требований к фармацевтической разработке, условиям наработки опытных образцов исследуемых лекарственных средств в рамках выполнения требований PQS, основных нормативов ICH к первому этапу жизненного цикла лекарственного средства, положений annex 15 GMP EU проектные решения должны содержать детали в отношении лабораторий и «пилотных» участков подразделения R & D, в том числе участков наработки образцов для клинических испытаний (с учетом всех аспектов, приведенных выше). Не следует забывать, что современная система регулирования фармацевтической сферы предусматривает обязательное инспектирование лабораторий и подразделений фармацевтической наработки исследуемых лекарственных средств (равно как и подразделений, ответственных за регистрацию и фармаконадзор), поэтому **проекты лабораторий и подразделений R & D подлежат обязательной квалификации / экспертной оценке** (равно как проекты производственных участков, фармацевтических складов и лабораторий контроля качества).

Приведенный выше перечень не является исчерпывающим и зависит от специфики каждого отдельного участка или его части, которые проектируют или реконструируют, от специфики продукции и т. д.

Результаты оценки всех перечисленных выше аспектов подлежат обязательному документированию в виде отчета (по квалификации / по экспертной оценке проекта). При этом важно указать как позитивные результаты, так и замечания. Часть вопросов, которые могут быть выявлены во время квалификации (экспертной оценки), необходимо сформулировать как дискуссионные, а затем обсудить с широким кругом специалистов. Например, возможно вынесение определенных вопросов на комиссию по качеству, либо обсуждение результатов или отдельных вопросов в формате «специалисты и ответственный персонал заказчика + проектанты + независимые внешние эксперты». Как известно, в споре рождается истина, поэтому достаточно широкая дискуссия позволит не только принять наиболее правильные и обоснованные решения (в соответствии с требованиями GMP / GxP и PQS, других нормативов, принятых на уровне директивных документов EC, руководств и рекомендаций PIC / S, WHO, ICH, US FDA, а также некоторых применимых в фармацевтическом секторе стандартов серии ISO), но и найти наиболее оптимальные и оправданные решения в отношении затрат на дальнейшие этапы строительства и монтажа (оптимальные финансовые и экономические аспекты, которые всегда первостепенны для инвесторов и вкладчиков и которые необходимо учитывать). Следует отметить, что грамотные эксперты всегда постараются сбалансированно оценить соотношение затрат и требуемый уровень обеспечения качества.

Риск-ориентированный подход при проведении оценки (квалификации) проектов

Учитывая последние актуализации требований GMP и ряда нормативных документов в отношении производства лекарственных средств (в частности, обновления правил, принятых US FDA, обновляемые рекомендации WHO, нормативы ICH, разъяснения и интерпретации для инспекторов PIC / S, введение понятия системы PQS) [16], современные проектные решения должны также содержать **анализ рисков (Risk Assessment)** в рамках системы управления рисками (**QRM – Quality Risk Management**), который должен учитывать подходы и соответствующие системы (и процедуры) как Проектанта, так и Заказчика.

В качестве основного инструмента анализа рисков в отношении проектов производственных участков (отдельных зон, технических систем, аппаратных схем, основного оборудования) среди тех методов, которые рекомендованы ICH для фармацевтической сферы [18], наиболее рациональным представляется применение предварительного анализа опасности / анализа эксплуатационной безопасности (*Preliminary Hazard Analysis – PHA*). Это индуктивный метод анализа, задачей которого является идентификация опасностей, опасных ситуаций и событий, которые потенциально могут причинить вред объекту или системе (в рассматриваемом нами случае – производственный участок или его отдельные зоны и производимая на этом участке продукция) [19].

В соответствии с требованиями международного стандарта по управлению надежностью (IEC 60300) [19] методология PHA, применяемая для анализа рисков объектов, находящихся на этапе проектирования:

- должна быть основана на использовании уже имеющегося опыта и знаний потенциально возможных опасностей или отказов в отношении объекта анализа (в рассматриваемом нами случае объектом анализа могут служить как отдельные проектные решения, так и проект в целом);
- может быть использована для нескольких групп объектов:
 - определение опасности при анализе существующих систем, процессов, продуктов,
 - оценка видов опасности при планировании продукции, процесса, технических средств (подходит для оценки рисков при проектировании производственных участков, а также отдельных зон или технических систем);
- применима как предварительный инструмент:
 - чаще всего – на стадии разработки проекта, когда недостаточно информации о деталях конструкции (процесса, продукта, системы) и рабочих процедурах (приемлемо для любых этапов проектирования);
 - может быть предшественником последующих исследований (риски, идентифицированные при PHA, в дальнейшем оценивают с использованием других инструментов, например, при необходимости проведения количественной оценки, при более глубоком определении причинно-следственных связей);

Таблица 5.1. Пример формы рабочего листа РНА-анализа (подходы стандарта IEC-60300)

№	Объект	Потенциальные опасности (риски)	Причины (события), вызывающие риск (опасность риска)
1	Продукты		
1.n			
2	Процессы технологические		
2.n			
3	Процессы контроля качества		
3.n			
4	Производственная среда		
4.n			
5	Оборудование		
5.n			
6	Технические системы		
6.n			
7	Процессы (процедуры) системы качества		
7.n			
8	Персонал		
8.n			
9	Применение готовых продуктов		
9.n			

- может оказаться полезной для анализа существующих систем или установления приоритетов опасностей, когда обстоятельства препятствуют использованию более обширной совокупности технических приемов.

При проведении РНА-анализа следует определить перечень опасностей и опасных ситуаций общего характера посредством рассмотрения характеристик для следующих объектов:

- используемые или производимые материалы (продукты) либо планируемые к использованию или к производству;

- применяемые или предполагаемые / проектируемые оборудование, оснащение, технические системы;
- условия окружающей среды (требуемые и проектируемые);
- схемы расположения объектов;
- области контакта и взаимодействия между компонентами системы и др.

При этом анализ может быть проведен как в отношении всех перечисленных объектов, так и выборочно (в зависимости от специфики проекта, целей экспертной оценки и задач анализа рисков в отношении проектных решений).

Процедура РНА-анализа достаточно проста и, при классическом применении, предусматривает следующие стандартные шаги, которые соответствуют основным этапам общей методологии управления рисками:

- идентификация возможности риска;
- качественная оценка масштаба возможного вреда и его вероятных последствий (например, для объекта, для продукта, для потребителя);
- относительное ранжирование опасности (тяжесть последствий / вероятность риска);
- определение возможных предупреждающих и корректирующих действий (САРА).

Количественную оценку при РНА-анализе обычно не применяют. Однако может быть проведен более углубленный анализ причин, потенциально способных повлиять на возникновение несоответствий или отклонений, и оценка возможности их исключения, а также может быть проведена оценка контролепригодности.

Полученные результаты могут быть представлены различными способами: например, в виде таблиц и / или с использованием схем, матриц, «деревьев», а также с применением количественной оценки (при необходимости) в комбинации с другими инструментами риск-менеджмента. Но следует оговориться, что применение количественной оценки рисков при проведении анализа рисков на этапе проектирования объектов не целесообразно, так как информации и знаний на этом этапе, как правило, еще недостаточно.

Методология РНА-анализа позволяет вносить необходимые коррективы на каждом этапе проектирования (равно как и на последующих стадиях жизненного цикла объекта) для обнаружения новых рисков, внесения изменений и демонстрации системы совершенствований (*Continual Improvement System*). При этом закрытие протокола РНА-анализа может быть

Таблица 5.2. Пример формы рабочего листа РНА-анализа (интерпретация авторами подходов стандарта IEC-60300)

Риск / Опасность	Влияние (эффект)	Причина (вероятная причина события)	Вероятность (возможная вероятность события / вероятность риска)	Критичность / Значимость	Рекомендации (рекомендуемые предупреждающие действия)

Таблица 5.3. Пример формы рабочего листа PHA-анализа (разработка авторов с учетом концепции Preliminary Hazard Analysis)

Риск	Причина	Влияние						Вероятность	Критичность	Рекомендации
		для продукта (и для конечного потребителя)	соответствие нормативам	для предприятия	для персонала (безопасность)	для процессов	для надлежащего функционирования технических систем (инженерных) систем			

Таблица 5.4. Пример формы рабочего листа PHA-анализа (разработка авторов с учетом концепции Preliminary Hazard Analysis)

Риск	Причина	Вероятность	Влияние						Критичность / Значимость	Рекомендации	
			для продукта (и для конечного потребителя)	соответствие нормативам	для предприятия	для персонала (безопасность)	для процессов	для надлежащего функционирования технических систем (инженерных) систем		для окружающей среды (экологическая безопасность)	Рекомендуемые превентивные меры (САРА)

Таблица 5.5. Пример формы рабочего листа PHA-анализа (разработка авторов с учетом концепции Preliminary Hazard Analysis)

Ситуация / Вариация		Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3
Следствия	для продукта (и потребителя)			
	соответствие нормативам			
	для предприятия			
	для персонала (безопасность)			
	для процессов			
	для надлежащего функционирования технических систем			
	для окружающей среды (экологическая безопасность)			
Уровень критичности				
Контролепригодность				
Условия приемлемости				

осуществлено после закрытия всех САРА, требующих внесения изменений (корректировок) в проектную документацию. Такой подход, что немаловажно, полностью сочетается с концепцией фармацевтической системы качества (PQS).

Документирование PHA-анализа обычно оформляется в виде рабочих листов или протоколов анализа, которые составляют основу заключительного отчета и плана корректирующих действий (план САРА). Формат рабочих листов (протоколов анализа) для PHA-анализа, так же как и для других методик риск-менеджмента, может быть использован в соответствии с рекомендациями соответствующих стандартов. Но, как показывают практика их применения и опыт авторов, наиболее рациональным является следующий подход: используя общую методологию выбранного метода (инструмента) риск-менеджмента, разрабатывать собственный формат рабочих листов (протоколов анализа рисков), который был бы понятен и удобен и для задач анализа, и для группы экспертов (аналитиков), а также учитывал специфику самого проекта (предмета проекта и анализа). Некоторые примеры форм рабочих листов (протоколов) PHA-анализа представлены в форме таблиц 5.1 – 5.5. Среди приведенных примеров – как формы рабочих листов с учетом рекомендаций соответствующего стандарта (табл. 5.1), так и некоторая интерпретация авторов (табл. 5.2), а также их собственные практические разработки (табл. 5.3 – 5.5), но все – в рамках концепции метода предварительного анализа опасности (PHA).

Как видно из приведенных примеров рабочих листов (табл. 5.3, 5.4), использование методологии PHA-анализа позволяет более широко охватить оценку потенциально возможных последствий применительно не только к обеспечению качества продуктов (лекарственных средств), производство которых планируется на проектируемых участках (с использованием проектируемых технических систем). Среди аспектов, в отношении которых целесообразно также проводить оценку возможных по-

следствий от потенциальных опасностей, находятся сами технические системы (в частности, надежность их работы), персонал (безопасность работы для сотрудников при эксплуатации проектируемых участков или технических систем), окружающая среда (экологическая безопасность), предприятие и его функционирование в целом (экономическая и финансовая целесообразность) и др.

Еще один подход, который следует учитывать при анализе рисков на этапе проектирования, – сравнительная оценка возможных вариантов отдельных проектных решений. Ситуации, когда требуется сделать выбор из двух или нескольких возможных вариантов (возможных в принципе или предлагаемых в качестве решений проектантами), встречаются достаточно часто. Такое сравнение можно провести с помощью традиционного способа – проставляя «плюсы» и «минусы» в отношении каждого из возможных вариантов и выбирая тот, который соберет больше «плюсов». А можно проанализировать и формализовать в «продвинутом» формате с применением методологии риск-менеджмента. Пример рабочего листа (протокола) РНА-анализа для проведения сравнительного анализа рисков нескольких вариантов проектных решений с учетом широкой гаммы аспектов оценки представлен в форме таблицы (табл. 5.5).

Общие выводы (заключение)

Таким образом, реализация и демонстрация надлежащего выполнения одного из положений принципа правил GMP (раздел Premises), который гласит, что помещения (отдельные зоны) фармацевтического предприятия (вместе с техническими системами для обеспечения их функционирования и вместе с размещаемым в них оборудованием) должны быть спроектированы и сконструированы в соответствии со своим предназначением, требует целого комплекса мероприятий. Каждое из этих мероприятий должно быть надлежащим, то есть правильным, обоснованным и документированным, и включать несколько этапов проектирования и приемочной оценки (квалификации проектных решений). Их обязаны выполнять квалифицированные проектанты, а оценивать – профессиональные эксперты. Осуществление этих мероприятий должно базироваться на концептуальных положениях фармацевтической системы качества (PQS) и с учетом ее требований к проектированию как к первому этапу жизненного цикла помещений (отдельных зон, технических / инженерных систем, оборудования и оснащения). Использование всех основных инструментов PQS вместе на основе риск-ориентированного подхода должно документально обосновывать как правильность всех мероприятий на стадии проектирования, так и возможность полноценного выполнения всех остальных положений правил GMP (GxP) в отношении зданий, помещений, инженерных (технических) систем и оборудования.

Литература

1. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use.
2. Document PIC/S: PE-009. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013. Лікарські засоби. Належна виробнича практика (утверждена приказом Министерства здравоохранения Украины от 18.07.2013, № 617).
4. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (утверждены приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013, № 916).
5. WHO Good Manufacturing Practice: Main Principles for Pharmaceutical Products (WHO, TRS № 961, 2011).
6. Code of Federal Regulation Title 21 (CFR 21), Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finish Pharmaceutical.
7. Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 1; Council Directive 2013 / C 343 / 01).
8. Good distribution practices (GDP) for pharmaceutical products (WHO, TRS № 937, 2006).
9. Guideline on declaration of storage conditions (CPMP / QWP / 609 / 96, 2007).
10. Guide to good storage practices for pharmaceuticals (WHO, № 908, 2003).
11. Good trade and distribution practices (GTDP) for pharmaceutical starting materials (WHO, TRS № 917, 2003).
12. Good practices for national pharmaceutical control laboratories (WHO, № 902, 2002).
13. WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories (WHO, № 961, 2011).
14. ISO / IEC Standard 17025. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
15. Никитюк В. Г., Шакина Т. Н. Оборудование на фармацевтическом предприятии. Проектирование и приемка – основные аспекты // Промышленное обозрение. – 2012. – № 3 (31). – С. 30 – 38.
16. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System.
17. ISO 14644-4. Cleanrooms and associated controlled environments. – Part 4. Design, construction and start-up.
18. ICH Q9. Quality Risk Management.
19. IEC Standard 60300 Dependability management.

Приведенная в данной публикации концепция такого комплекса мероприятий может быть использована в качестве основы практической модели реализации и демонстрации указанного принципа. ■