

УДК 615.12:615.014

Н. О. ТАХТАУЛОВА, В. О. ЛЕБЕДИНЕЦЬ*, С. М. КОВАЛЕНКО*

*Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України***Національний фармацевтичний університет*

ОРГАНІЗАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВАЛІДАЦІЙНИХ РОБІТ НА ПРОМИСЛОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ

Частина II. Валідаційна діяльність у системі управління якістю фармацевтичного підприємства

Стаття є другою публікацією з циклу досліджень, присвячених організаційному забезпеченню валідаційних робіт на промислових фармацевтичних підприємствах. У статті авторами представлено власне бачення організації валідаційної діяльності як одного із забезпечувальних процесів системи управління якістю фармацевтичного підприємства. Наведені рекомендації до визначення входів, виходів, ресурсів та керування процесом валідації. Запропонований підхід до формулювання показників оцінювання й аналізування процесу. Обґрунтована необхідність застосування методології PDCA при регламентації й реалізації процесу.

Ключові слова: фармацевтичне виробництво; валідація, кваліфікація; система управління якістю; Належна виробнича практика (GMP, Good Manufacturing Practice)

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Як було показано у першій частині статті, ефективно організована валідаційна діяльність на промисловому фармацевтичному підприємстві (ФП) є обов'язковою складовою системи забезпечення якості [15]. Відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP) валідація на виробництві лікарських засобів має проводитися з метою надання доказів того, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно забезпечують очікувані результати. Іншими словами, валідований процес (тобто процес, що отримав статус валідованого) — це процес, реалізація якого за певних умов із встановленою вірогідністю завершиться одержанням продукту з відомими й прийнятними характеристиками. Дійсно, відносно процесів виробництва фармацевтичної продукції у Настанові з GMP [12] зазначається, що валідація процесів (*process validation*) — це документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і приводить до отримання лікарського препарату, що відповідає встановленим

специфікаціям і характеристикам якості. Також у джерелах [10] та [12] вимагається, щоб ФП здійснювало валідацію всіх критичних стадій виробничого процесу, а також істотні зміни процесу. Правила GMP, крім того, вимагають, щоб процеси і процедури піддавались періодичній критичній ревалідації (повторній валідації) з метою гарантування того, що вони зберегли здатність забезпечувати очікувані результати. Згідно з вимогами GMP виробники повинні визначити, яка робота з валідації необхідна для підтвердження контролю критичних аспектів конкретних здійснюваних на підприємстві операцій. Зазначається, що для визначення напрямку проведення й обсягу валідації слід використовувати підхід, заснований на оцінюванні ризиків [12].

Проведення валідаційних робіт пов'язано з певними труднощами, викликаними необхідністю масштабних досліджень оцінюваних процесів — від складання планів і програм валідації, визначення показників і критеріїв аналізування стабільності й керованості процесів, контролю умов їх здійснення, складання плану експериментів і проведення досліджень з фіксуванням одержаної інформації до статистичної обробки результатів і складання документованих звітів. Крім локальних технічних питань,

© Н.О. Тахтаулова, В.О. Лебединець, С.М. Коваленко, 2011

важливим, а, можливо, й головним аспектом є належна організація валідаційної діяльності саме як елемента діючої системи управління якістю (СУЯ) ФП.

Слід підкреслити, що поряд зі складністю і масштабістю валідаційної діяльності такі роботи є відносно новими для вітчизняних виробників ліків, літератури з цих питань обмаль, а фахівців, повною мірою компетентних у цій проблематиці, не готує жоден фармацевтичний навчальний заклад України. Всі ці фактори роблять організацію валідаційної діяльності на вітчизняних ФП актуальним і важливим напрямом досліджень.

У цій частині нашої статті ми зосередили увагу на питанні інтеграції вимог GMP та ISO 9001 до здійснення валідаційної діяльності з метою побудови належної організаційної структури таких робіт у межах процесно-орієнтованої СУЯ.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Загальні вимоги до здійснення валідаційних робіт наведені у низці нормативних документів та методичних матеріалів [1–3, 10–12]. Прикладні аспекти цієї проблематики розглядаються в основному іноземними авторами (G. C. Wrigley, D. V. Barr, R. C. Fish, J. Y. Lee, Беляев В. В. [4, 5, 13] та ін.) і деякими українськими фахівцями (Ю. В. Підпружников, О. І. Гризодуб, О. А. Шестопал, О. В. Александров [7, 16] та ін.). Такі чи інші напрацювання відносно вирішення обговорюваних проблем мають кілька провідних фармацевтичних підприємств України (ЗАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», ВАТ «Фармак», корпорація «Артеріум», ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), однак ці розробки носять локальний характер і майже не публікуються у фахових виданнях, а отже недоступні широкій масі зацікавлених фахівців. Питання, пов'язані з формуванням процесно-орієнтованих СУЯ за моделлю ISO 9001, висвітлені у наукових та методичних працях В. Г. Єліферова [6], В. В. Рєпіна, В. О. Качалова, О. В. Янішевського, однак вони не присвячені діяльності фармацевтичних організацій, які, безумовно, мають виражену галузеву специфіку і потребують окремого розгляду.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Існуюча на сьогодні нормативна база, що регламентує функціонування СУЯ ФП та СУЯ взагалі, містить загальні принципи й вимоги до валідації технологічних процесів, аналітичних методик, кваліфікації виробничого

й аналітичного обладнання [1–3, 10–12, 14]. У той же час нормативні вимоги не пояснюють і не можуть пояснювати прикладні аспекти організації валідаційних робіт та принципи їх інтегрування до існуючої на конкретному підприємстві системи управління. Нормативні вимоги декларують як повинно бути, але не яким чином цього досягти.

Деякі іноземні та вітчизняні фахівці публікують матеріали стосовно окремих локальних питань валідації тих чи інших процесів, методик чи обладнання або визначають місце валідаційних робіт у межах СУЯ ФП, не деталізуючи при цьому механізми управління ними [4, 5, 7, 16], що, на наш погляд, як раз і є виключно важливим моментом. Разом з тим, системних, науково обґрунтованих досліджень щодо організації валідаційної діяльності саме в межах СУЯ ФП нами не знайдено.

У першій частині статті [15] нами обговорювались спостереження, що далеко не всі українські ФП на даний момент мають фінансову можливість залучати до організації й проведення валідаційних робіт закордонні консалтингові фірми та навчати власних співробітників шляхом стажування на закордонних підприємствах, а вітчизняного відкритого для використання досвіду вкрай недостатньо. Саме тому питання практичного роз'яснення основних принципів та підходів до проведення валідації, а головне — розробка результативних методів і засобів управління валідаційними роботами у межах СУЯ — на сьогодні стоїть досить гостро для вітчизняних виробників фармацевтичної продукції.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою цього фрагменту досліджень стало визначення загальних підходів до організації й провадження валідаційної діяльності як невід'ємного елемента СУЯ ФП. Враховуючи процесно-орієнтованість СУЯ, побудованих за моделлю стандарту ISO 9001, ми розглядали валідаційні роботи саме через призму процесного підходу.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналізуючи практику діяльності вітчизняних ФП, можна дійти висновку, що майже всі великі підприємства для виконання вимог до валідації процесів виробництва створили нові структурні підрозділи — відділи валідації, які поряд з відділами (службами, департаментами) управління (забезпечення) якістю реалізують положення сучасних концепцій належних практик та вимоги чинних нормативних актів. Такі

відділи зазвичай складають валідаційні плани, виконують валідаційні дослідження та складають відповідні звіти з валідації. При цьому часто відділи валідації займаються тільки валідацією процесів виробництва й систем забезпечення (наприклад, у чистих приміщеннях), а роботи з валідації аналітичних методик здійснюють відділи контролю якості (технічного контролю) або дослідно-впроваджувальні лабораторії. Ця діяльність регламентується у положеннях про відповідні відділи, а також за допомогою стандартних робочих методик (СРМ) та інструкцій різних рівнів.

Деякі автори, як було зазначено вище, опираються на конкретному досліджуваному підприємстві валідаційну діяльність, визначену як окремий процес СУЯ, однак в ході аудитів та інспектувань з'ясовується, що на практиці таке визначення найчастіше є простою формальністю, адже передбачає лише формальне зазначення входів, виходів та управлінських механізмів керування роботою відділу. При цьому для регламентації процесу часто не реалізується концепція PDCA, яка є критично важливою для результативного функціонування всіх процесів СУЯ [6, 8, 9, 14]. Найчастіше це означає, що для процесу здійснення валідації не визначаються адекватні дії з його систематичного планування (Plan), моніторингу його результативності, аналізування невідповідностей (Check), вжиття коригувальних і запобіжних заходів для постійного удосконалення (Act), зосереджуючи увагу лише на власне виконанні процедури (Do). Проте на фоні взагалі вкрай недостатньо розвинутої на вітчизняних ФП процесної методології управління [8] таке формальне «виділення» окремого процесу не виглядає дивним.

Зважаючи на результати наших досліджень, щодо формування процесно-орієнтованої СУЯ ФП [8] ми можемо зробити обґрунтоване припущення, що у випадку, коли підприємство вважає за необхідне визначити валідаційну діяльність як окремий процес, воно повинно застосувати необхідні елементи процесного управління, які передбачені стандартом ISO 9001, відносно всіх без виключення процесів СУЯ.

Валідаційна діяльність, безперечно, може розглядатись як окремий процес, адже передбачає перетворення [6, 14]: виражена у формі розпоряджень керівництва й описана у валідаційному майстер-плані необхідність надання статусу «валідований» тим чи іншим об'єктам (інформаційний вхід, in), перетворюється на результати валідаційних досліджень у формі звітів з валідації, які й є підставою для присвоєння потрібного статусу (інформаційний вихід, out).

Отже, обговорювана діяльність з валідації процесів виробництва за методологією функціонального моделювання IDEF0 [6] можна назвати, наприклад, таким чином: «Здійснювати валідацію виробничих процесів». Важливо усвідомлювати, що такий процес не додає цінності продукту, що виготовляється, і не впливає на його якість — він лише надає документальні підтвердження стабільності процесу за умов забезпечення певних параметрів його проведення і, відповідно, відносну впевненість у відповідності результату процесу (продукту) встановленим вимогам. Отже, процес валідації не слід відносити до основних процесів СУЯ, тобто до процесів створення продукції, як роблять на деяких ФП. Це типовий допоміжний (забезпечувальний) процес, необхідний для цільового функціонування ФП з точки зору зовнішніх директив. Необхідність у такому процесі може бути викликана і внутрішніми потребами самого підприємства, адже впевненість у стабільності й статистичній керованості процесів виробництва може забезпечити зменшення частоти й обсягів операційного контролю, відсутність необхідності втручання у процес, наприклад, шляхом постійного підстроювання й налагодження технологічного обладнання.

Ресурси, необхідні для реалізації процесу (mechanism, IDEF0), — це відповідний компетентний персонал, інфраструктура, інструменти й засоби здійснення валідаційної діяльності. Ми вважаємо, що із визначенням цього атрибуту процесу проблем виникати не повинно, однак забезпечення необхідних ресурсів — своєчасно й у повному обсязі — для деяких ФП є таки проблемним питанням. Певним чином ситуацію може покращити належне планування й бюджетування валідаційних робіт на визначений проміжок часу. Представлення цих робіт як процесу може сприяти більш точному плануванню.

Керування процесом (Control, IDEF0) уявляється впливом набору керівних процедур, розпоряджень, наказів, заявок тощо, основними з яких будуть методика виконання процесу (МВП) і валідаційні майстер-плани (ВМП), складені на поточний період часу. МВП має описувати загальний алгоритм виконання процесу: від стадії планування до стадії виконання, моніторингу, оцінювання, аналізування й поліпшення. МВП повинна бути обов'язково побудована з урахуванням концепції PDCA. ВМП — це, по суті, програма валідаційних робіт на певний період часу (наприклад, на рік), що містить перелік об'єктів, які підлягають валідації, календарний графік запланованих валідаційних робіт, їх виконавців і учасників, а також застосовувані процедури й форми записів (бланки протоколів, звітів) [12].

Для ефективної реалізації концепції PDCA в межах процесу валідації слід встановити та застосувати для його систематичного аналізу набір показників, за допомогою яких можна було б моніторити й оцінювати процес з точки зору ступеню досягнення поставлених цілей. Такі показники результативності не слід ототожнювати з формальними характеристиками, що не дають змогу відстежувати тенденції у часі та вживати своєчасні коригувальні дії. Наприклад, деякі ФП застосовують такі показники, як «відсоток виконання плану валідації» або «частка валідованих процесів». Насправді подібні показники не дають можливості аналізувати характер функціонування процесу, тому їх застосування ми вважаємо нераціональним. На наш погляд, при формулюванні показників результативності процесу валідації слід насамперед орієнтуватися на цілі, які перед ним стоять. Цінність звітів з валідації (як результату процесу) тим більша, чим правильніше сплановані й виконані валідаційні експерименти, зареєстровані й оброблені їх дані, складені звіти тощо. Цінність валідаційних звітів (як і будь-яких інших звітів, наприклад, аудиторських) можна оцінювати експертним способом, за допомогою бальної шкали, після проведення кожного чергового валідаційного міні-проекту (елементу програми валідації чи майстер-плану). Оцінювання слід доручити об'єктивному компетентному співробітнику або, що більш правильно, комісії з кількох осіб, діючій на постійній основі. Оцінюванню можна піддавати як валідаційний звіт взагалі, так і перелічені вище елементи виконання процесу валідації зокрема.

В ідеальному випадку валідований процес за зазначених умов функціонування не повинен давати на виході продукт, що не відповідає встановленим вимогам. Якщо характеристики продукту виходять за нормовані межі або розкид оцінюваних показників перевищує очікувані величини, валідацію слід вважати проведеною некоректно: це привід для з'ясування причин невідповідностей у межах процесу валідації і вжиття коригувальних дій для його удосконалення. Заходи щодо поліпшення можуть стосуватись як самого алгоритму проведення валідації (МВП) чи планування робіт (ВМП), так і задіяного персоналу, застосовуваних інструментів і технологій, процедур статистичної обробки одержуваних результатів тощо.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Розроблений з урахуванням наших рекомендацій процес здійснення валідації на ФП матиме

вбудований механізм самовдосконалення, що забезпечить йому постійну оптимізацію за умов належної й неформальної реалізації принципу PDCA. Результативність діяльності з валідації, визначеної як один з процесів СУЯ, безпосередньо залежатиме від правильності моделювання й регламентації цього процесу, а також, як і для будь-яких інших процесів СУЯ, від повноти й адекватності його оцінювання та правильності коригувальних дій.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products: Main Principles. — World Health Organization technical Report Series. — 2003. — № 908. — 120 p.
2. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). — 2008. — 20 p.
3. PIC/S Recommendations PI 006-3 «Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation». — 2007. — 26 p.
4. Wrigley G. Facility validation: theory, practice and tools / Graham Wrigley. — Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2004. — 142 p. — ISBN 0-8493-2340-1.
5. Беляев В. В. Исследование и разработка унифицированных методов валидации в производстве и контроле качества лекарственных средств : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. фармацевт. наук : спец. 14.04.01 — технология получения лекарств / Беляев Василий Викторович; Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова. — 2010. — 24 с.
6. Елиферов В. Г. Процессный подход к управлению. Моделирование бизнес-процессов / В. Г. Елиферов, В. В. Репин. — М.: РИА «Стандарты и качество», 2004. — 408 с. — ISBN 5-94938-018-5.
7. Кайдалова А. В. Розробка інтегрованої системи управління якістю ISO 9001:2000 / GMP на фармацевтичному підприємстві: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 — технологія ліків та організація фармацевтичної справи / Кайдалова Альбіна Володимирівна; Нац. фармацевт. ун-т. — Х., 2009. — 20 с.
8. Лебединець В. О. Визначення процесів системи управління якістю фармацевтичного підприємства / В. О. Лебединець, О. Ю. Бере-

- говенко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2010. — № 5(13). — С. 22–28.
9. Лебединець В. О. Системи управління якістю // Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. : В. П. Черних. — 2-ге вид., допов. — К.: МОРІОН, 2010. — С. 1282-1284.
10. Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами. Державний комітет України з питань регуляторної політики та підприємництва, Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України. Затверджено Наказом Держлікінспекції МОЗ України № 340 від 21.09.2010, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 25 жовтня 2010 р. за № 968/18263.
11. Настанова 42-3.5-2004. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Валідація процесів. — К.: МОЗ України, 2004. — 12 с.
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: Моріон, 2010. — 238 с.
13. Пятигорская Н. В. Проведение и документирование валидации в фармацевтическом производстве / Н. В. Пятигорская, В. В. Беляев, В. В. Береговых // Фармация. — 2009. — №5. — С. 24-26.
14. Системи управління якістю. Вимоги : ДСТУ ISO 9001:2009 — [Чинний від 2009-09-01]. — К. : Держспоживстандарт України, 2009. — 28 с. — (Національний стандарт України).
15. Тахтаулова Н. О., Коваленко С. М., Лебединець В. О. Організаційне забезпечення валідаційних робіт на промислових фармацевтичних підприємствах. Частина I. Розробка організаційної структури валідаційних робіт // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2009. — № 2(4). — С. 10–15.
16. Шестопап О. А. Оптимізація складових системи управління якістю фармацевтичного підприємства з використанням оцінки ризиків : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.03 — стандартизація та організація виробництва лікарських засобів / Шестопап Оксана Анатоліївна; Держ. підпр-во «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». — Х., 2011. — 20 с.

УДК 615.12: 615.014

Н. А. Тахтаулова, В. А. Лебединец, С. Н. Коваленко

ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВАЛИДАЦИОННЫХ РАБОТ НА ПРОМЫШЛЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ.

Часть II. Валидационная деятельность в системе менеджмента качества фармацевтического предприятия

Статья является второй публикацией из цикла исследований, посвященных организационному обеспечению валидационных работ на промышленных фармацевтических предприятиях. В статье авторами представлено собственное видение организации валидационной деятельности как одного из обеспечивающих процессов системы менеджмента качества фармацевтического предприятия. Даны рекомендации по определению входов, выходов, ресурсов и управлению процессом валидации. Предложен подход к формулированию показателей оценки и анализа процесса. Обоснована необходимость применения методологии PDCA при регламентации и реализации процесса.

Ключевые слова: фармацевтическое производство; валидация; квалификация; система менеджмента качества; Надлежащая производственная практика (GMP, Good Manufacturing Practice)

UDC 615.12: 615.014

N. A. Takhtaulova, V. A. Lebedinets, S. N. Kovalenko

ORGANIZATIONAL MAINTENANCE OF VALIDATION WORKS AT THE INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

Part II. Validation activity in a quality management system of the pharmaceutical enterprise

Article is the second work from a cycle of the researches devoted to organizational maintenance of validation works at the industrial pharmaceutical enterprises. In article authors present own vision of the organization of validation activity as one of providing processes of a quality management system of the pharmaceutical enterprise. Recommendations about definition of inputs, output, resources and management of validation process are made. The approach to a formulation of indicators of the process monitoring and analysis is offered. Necessity of application of PDCA methodology is proved at a process regulation and realization.

Key words: pharmaceutical manufacture; validation; qualification; quality management system; Good Manufacturing Practice (GMP)

Адреса для листування:
61168, Харків, ул. Блюхера, 4,
кафедра управління якістю
Тел.(факс) (097) 943-08-32.
e-mail: lebedinets@list.ru

Надійшла до редакції:
19.04.2011