

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.12:615.014

ІЕРАРХІЧНА СТРУКТУРА РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ВАЛІДАЦІЙНИХ РОБІТ У МЕЖАХ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА

Н.О.Тахтаурова, В.О.Лебединець

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

Проаналізовані основні проблеми здійснення валідаційних робіт на вітчизняних фармацевтичних підприємствах. Показано, що на багатьох підприємствах валідація проводиться формально, нерезультативно або тільки частково, а відтак не дає повної гарантії якості створюваної продукції. Причини перелічених проблем і труднощів проаналізовані і систематизовані. Доведено, що питання підвищення результативності валідаційних робіт має вирішуватись системно з акцентом на ретельному їх плануванні і регламентації в межах системи управління якістю. Запропоновано підхід до нетипової структуризації валідаційної діяльності. Обґрунтовано раціональність застосування проектних і процесних інструментів управління програмами валідаційних досліджень. Складена ієрархічна структура регламентації валідаційних робіт та загальний алгоритм управління програмою їх виконання.

Валідаційна діяльність на виробничому фармацевтичному підприємстві (ФП) є обов'язковою складовою системи управління якістю (СУЯ) [6, 7]. У відповідності з вимогами Належної виробничої практики (GMP) валідація при виробництві лікарських засобів має проводитися з метою надання доказів того, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно дають очікувані результати [3, 4, 8].

Проведення валідації виробничих процесів є виключно складною справою для будь-якого вітчизняного ФП, навіть незважаючи на різний обсяг та складність валідаційних робіт, адже вони зазвичай мають здійснюватись в умовах обмеженості ресурсів (кадрових, матеріальних, фінансових) та у стислі строки (реалізацію валідаційних проектів часто проводять перед ліцензуванням, сертифікацією чи наглядовим інспектуванням) [1, 7, 11].

Валідація виробничих процесів пов'язана із низкою загальних проблем. Одна з ключових проблем викликана тим, що Настанова з GMP містить доволі загальні положення, які підприємст-

во може інтерпретувати по-своєму. Узагальнені формулювання залишають простір для невірного тлумачення цілей, визначення обсягів та застосування тих чи інших підходів до проведення валідаційних робіт. У свою чергу, це може призводити до перевитрати ресурсів або неповного виконання відповідних вимог.

Валідаційна діяльність займає багато часу та потребує значних коштів на більшості навіть провідних ФП, а останніми роками витрати на валідацію та підтримку виробничих дільниць у стані відповідності вимогам GMP тільки зростають. Це пояснюється підвищенням нормативних вимог та більш пильною увагою регуляторних органів до суб'єктів, що провадять діяльність з виробництва фармацевтичної продукції. Так, за даними Держлікінспекції МОЗ України у травні поточного року були призупинені ліцензії на виробництво у 26 фармацевтичних підприємств. Серед виявлених критичних невідповідностей — порушення, що стосуються проведення валідаційних робіт.

Особливо складним є становище невеликих фармацевтичних компаній з обмеженими ресурсами. Витрати на організацію і проведення валідаційних робіт на таких ФП є значними ще й тому, що багато з них використовують неефективні шаблонні підходи до валідації. Через брак коштів та досвіду на таких підприємствах найчастіше валідаційна діяльність не організована на належному рівні: не розроблені (або розроблені формально) процедури проведення валідації, не чітко визначені функції залучених до валідації фахівців, неефективно планується розподіл часу та необхідних ресурсів тощо. Недостатнє розуміння специфіки валідаційної діяльності з боку керівництва ФП також є причиною того, що валідаційна група часто не має достатніх ресурсів для досягнення цілей валідації [1, 7, 11].

Ще однією причиною складностей з валідацією є стрімкий технологічний розвиток фармацевтичної промисловості. Удосконалення технологій робить нові та переобладнані виробництва

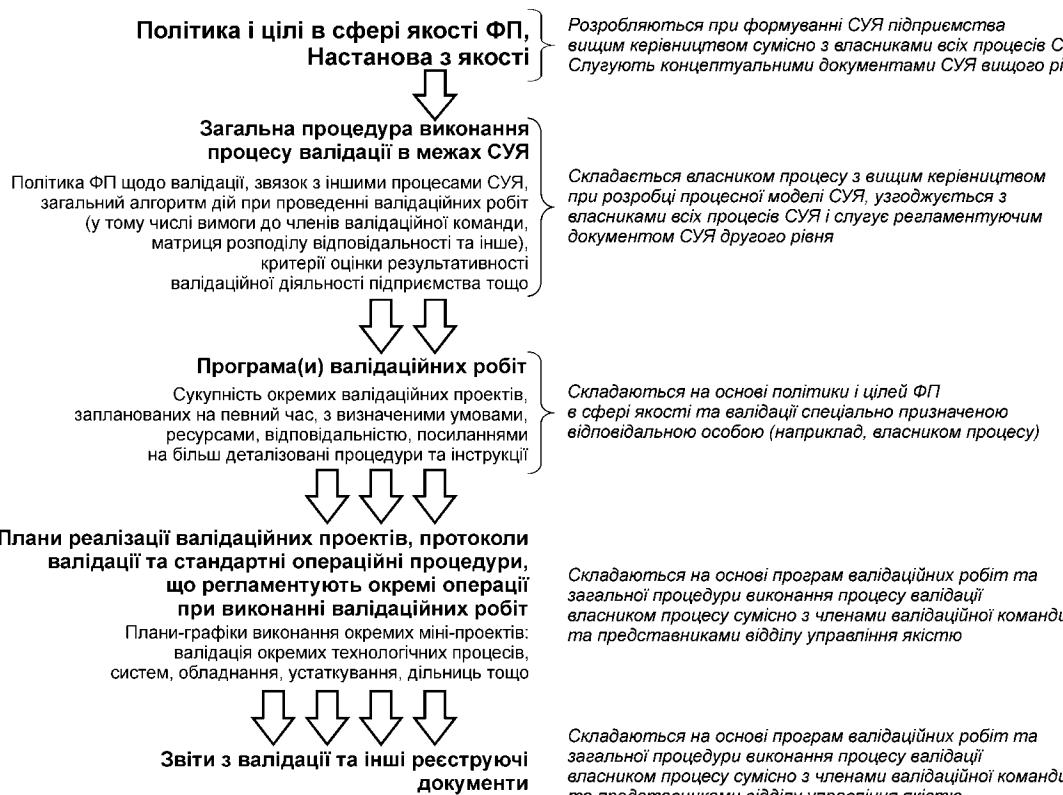


Рис. 1. Ієрархічна структура регламентації валідаційних робіт.

значно більш складними як з точки зору налагодження, обслуговування та експлуатації виробничих ліній, так і з позицій валідації технологічних процесів та кваліфікації обладнання [11].

Найчастіше проведення випробувань та тестів при валідації технологічних процесів передбачає певне порушення звичайного ритму виробництва: з'являється необхідність у присутності валідаторів у чистих зонах, розміщені додаткових датчиків, приладів для реєстрації, у проведенні додаткових вимірювань. Паузи у виробництві та втручання у ритмічні процеси збільшують ризик фінансових втрат, що іноді змушує валідаційні групи у першу чергу проводити кваліфікацію та валідацію некритичних систем і систем непрямого впливу. Такими системами можуть бути системи подачі технічної пари, стисненого повітря чи газу, що не контактує із продуктом, системи електропостачання чи системи подачі охолоджуючої води. Такі ж операції як стерилізація, таблетування, мийка та наповнення ампул, гомогенізація суміші тощо піддаються валідаційним випробуванням часто лише в разі критичної необхідності, особливо якщо мова йде про валідацію діючого виробництва. Хоча саме такі системи мають валідуватися перш за все.

Наведені вище та деякі інші факти виникають через недостатній досвід вітчизняних ФП щодо здійснення валідаційних робіт. На практиці це означає не завжди правильну розробку валідаційних планів, протоколів та іншої документації, а як наслідок — некоректне виконання валідаційних дослі-

джень і одержання недостовірних результатів, що може мати критичні наслідки. У кращому випадку результати валідації випадково співпадуть з реальними характеристиками досліджуваних процесів або ж валідація розтягнеться на невизначений час і вимагатиме незапланованих ресурсів.

Таким чином, ми вважаємо, що саме від планування валідаційної діяльності в основному залежить правильність, точність, повнота та своєчасність її результатів. Отже, вирішення задач щодо визначення і регламентації валідаційної діяльності, її обсягу, структури документації, її деталізації тощо можна вважати актуальним і важливим напрямком дослідження.

У наших попередніх роботах ми визначили, що валідаційна діяльність у межах системи управління якістю ФП може бути представлена як один з процесів, необхідних для функціонування такої системи [7]. У загальному вигляді ми визначили входи і виходи такого процесу, зазначили управлінські дії та ресурси, а також запропонували показники для оцінювання його результативності. Такий підхід дає можливість розглядати дії з валідації як будь-який інший процес СУЯ та, відповідно, застосовувати до управління ним загально-прийняті в межах СУЯ засоби та інструменти — від аналізування ризиків до концепції PDCA [2, 6, 10]. Крім того, такий процес буде доцільно документувати стандартними документами: процедурами (методиками) виконання процесу, стандартами організації, настановами чи іншими, прийнятими на



Рис. 2. Загальний алгоритм управління програмою валідаційних робіт.

підприємстві документами для регламентації процесів СУЯ різних рівнів декомпозиції (рис. 1).

Ще однією нашою пропозицією є комбіноване застосування процесного і проектного підходу до управління валідаційними роботами. На нашу думку, за основу можна взяти положення стандарту ISO 19011:2002 щодо управління програмою внутрішніх аудитів СУЯ [5]. Так, визначаючи роботи з валідації як окремі процеси (вони періодично повторюються за схожим алгоритмом), планування їх сукупності на певний проміжок часу раціонально робити за допомогою "Програми валідаційних робіт". Запропонована програма фактично збігається з поняттям Валідаційного майстер-плану (ВМП, validation master plan — VMP) або основного плану валідації [9]. Дійсно, Настанова з GMP [4] зазначає: "Усю діяльність щодо валідації слід планувати. Ключові елементи програми валідації слід чітко визначити та задокументувати в основному плані валідації або відповідних документах. Основний план валідації має бути узагальнюючим документом, лаконічним, точним і чітким.... У разі великих проектів може виникнути необхідність складання окремих основних планів валідації".

Пропонована нами Програма валідаційних робіт (ПВР) може включати один чи декілька валідаційних проектів (що передбачають виконання стандартних процесів і операцій з валідації) залежно від обсягу, характеру та складності процесів чи систем, валідацію яких проводять. Ці проекти можуть мати різні цілі, а також можуть бути спільними чи скомбінованими.

ПВР повинна містити загальний опис усіх видів діяльності, необхідних для планування та організації валідації за видами і кількістю, а також забезпечення ресурсами для результативного та ефективного виконання валідаційних робіт у встановлені терміни.

Для належного управління ПВР вищому керівництву ФП необхідно призначити особу, відповідальну за ПВР (до речі, це може бути керівник ("власник") процесу валідаційної діяльності), якій необхідно:

а) сформувати, забезпечити виконання, відстежувати, аналізувати та поліпшувати програму валідаційних робіт;

б) визначати необхідні ресурси та забезпечувати їх наявність.

На рис. 2 нами проілюстровано послідовність виконання дій з управління програмою валідаційних робіт.

При складанні і реалізації ПВР доцільно користуватись інструментами проектного менеджменту. Наприклад, для наочного відображення процесу виконання запланованих валідаційних робіт можна застосовувати діаграму Ганта (Gantt chart) — простого та інформативного графічного інструмента, який зазвичай використовується для ілюстрації плану чи графіка робіт з будь-якого проекту. Інструмент є одним з методів планування проектів; може використовуватись у комп'ютерних програмах з управління проектами.

Для виконання валідаційних проектів, як і для будь-яких інших проектів, формується так звана "валідаційна команда" або група з валідації. Така команда може функціонувати не на постійній основі, а збиратись з числа робітників різних підрозділів для реалізації того чи іншого проекту. На теперішній час така схема на вітчизняних ФП не застосовується широко: більшість підприємств формують окремі підрозділи з валідації і кваліфікації, які власними силами виконують усі валідаційні роботи. Однак на закордонних виробництвах часто діють навпаки: валідаційну команду збирають для реалізації окремих проектів, і складається вона, як правило, з валідаторів, інженерів-

технологів, представників відділу екологічного управління та охорони праці, відділу забезпечення і контролю якості [11]. Валідаційна команда повинна зустрічатись на систематичних засіданнях для обговорення стану реалізації проекту і подальших дій. Ці засідання гарантують, що група постійно поінформована стосовно валідаційних робіт на всіх стадіях — від кваліфікації обладнання до валідації процесів, а зміни контролюються і відстежуються документально. Керування валідацією командою, розподіл в її межах відповідальності та повноважень, а також документування всіх виконуваних процедур також доцільно здійснювати за допомогою інструментів проектного менеджменту: мережевого планування, структурування робіт за етапами тощо.

ВИСНОВКИ

1. На багатьох вітчизняних ФП валідаційна діяльність проводиться не результативно або тільки налагоджується. Проблема організації валідаційних робіт у межах СУЯ ФП має вирішуватись системно із застосуванням перелічених у статті та інших методів і підходів.

2. Плануванню валідаційних робіт слід приділяти більш пильну увагу, адже ретельно організований валідаційний процес не тільки виконуватиметься з меншою кількістю проблем і більш швидко, але й даватиме більш достовірні і надійні результати, що вкрай важливо для своєчасного вживання коригувальних і запобіжних дій та отримання необхідних гарантій належної якості виготовленої продукції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляев В.В. Исследование и разработка унифицированных методов валидации в производстве и контроле качества лекарственных средств: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. — 2010. — 24 с.
2. Лебединець В.О. Системи управління якістю / Фармацевтична енциклопедія; Гол. ред. В.П.Черних. — 2-ге вид., доп. — К.: МОРИОН, 2010. — С. 1282-1284.
3. Настанова 42-3.5-2004. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Валідація процесів. — К.: МОЗ України, 2004. — 12 с.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: МОЗ України, 2010. — 158 с.
5. Настанови щодо здійснення аудитів систем управління якістю і (або) екологічного управління: ДСТУ ISO 19011:2003 — [Чинний від 2003-11-28]. — К.: Держспоживстандарт України, 2004. — 24 с. — (Національний стандарт України).
6. Системи управління якістю. Вимоги: ДСТУ ISO 9001:2009 — [Чинний від 2009-09-01]. — К.: Держспоживстандарт України, 2009. — 28 с. — (Національний стандарт України).
7. Тахтаулова Н.О., Коваленко С.М., Лебединець В.О. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2009. — №2 (4). — С. 10-15.
8. 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.
9. PIC/S Recommendations PI 006-3 "Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation". — 2007. — 26 p.
10. Schlickman J.J. ISO 9001:2000. Quality management system design. — Norwood: Artech House Inc, 2003. — 402 p. ISBN 1-58053-526-7.
11. Wrigley G. Facility validation: theory, practice and tools / Graham C. Wrigley. — Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2004. — 142 p. — ISBN 0-8493-2340-1.

УДК 615.12:615.014

ИЕРАРХИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РЕГЛАМЕНТАЦИИ ВАЛИДАЦИОННЫХ РАБОТ В РАМКАХ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
Н.А.Тахтаулова, В.А.Лебединец

Проанализированы основные проблемы осуществления валидационных работ на отечественных фармацевтических предприятиях. Показано, что на многих предприятиях валидация проводится формально, нерезультативно или только частично, а потому не дает полной гарантии качества создаваемой продукции. Причины перечисленных проблем и трудностей проанализированы и систематизированы. Доказано, что вопрос повышения результативности валидационных работ должен решаться системно с акцентом на тщательном их планировании и регламентации в рамках системы управления качеством. Предложен подход к нетипичной структуризации валидационной деятельности. Обоснована рациональность применения проектных и процессных инструментов управления программами валидационных исследований. Составлена иерархическая структура регламентации валидационных работ и общий алгоритм управления программой их выполнения.

UDC 615.12:615.014

THE HIERARCHICAL STRUCTURE OF REGULATION OF VALIDATION WORKS IN THE QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE
N.A.Takhtaulova, V.O.Lebedinets

The basic problems of realisation of validation works at the domestic pharmaceutical enterprises have been analysed in the article. It has been shown that at many enterprises validation is carried out formally, not productively or only partially, and, therefore, does not guarantee the complete quality of the products manufactured. The reasons of these problems and difficulties have been analysed and systematised. It has been proven that the problem of increasing the validation works productivity should be solved systematically, with the impact on their careful planning and a regulation within the quality management system. The approach to atypical validation activity structurization has been offered. Rationality of application of project and process tools of management by validation research programs has been grounded. The hierarchical structure of validation works regulation and the general algorithm of the program control have been made.