|  |  |
| --- | --- |
|  | **Приложение 15**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 226 глава 6 раздела III) |

**Квалификация и валидация**

**I. Принцип**

1. В настоящем Приложении изложены требования к квалификации и валидации, применимые к производству лекарственных препаратов. С целью доказательства соответствия параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям производители должны проводить валидацию процессов и оборудования, используемых при производстве лекарственных средств. Валидация также проводится при существенных изменениях в помещениях, оборудовании и процессах, которые могут оказать влияние на качество продукции. Для определения состава и объема работ по валидации необходимо использовать подход, основанный на оценке рисков.

**II. Планирование валидации**

2. Всю деятельность по валидации необходимо планировать. Ключевые элементы программы валидации необходимо четко определить и оформить документально в основном плане валидации или аналогичных документах.

3. Основной план валидации должен быть обобщающим документом, составленным в лаконичной, точной и ясной форме.

4. Основной план валидации должен содержать, в частности, следующую информацию:

а) (а) цель проведения валидации;

б) (b) организационную схему деятельности по валидации;

в) (с) перечень всех помещений, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;

г) (d) форму документации в виде формы, которую следует использовать для протоколов и отчетов;

д) (е) планирование и график выполнения работ;

е) (f) контроль изменений;

ж) (g) ссылки на существующие документы.

5. В случае осуществления крупных проектов может возникнуть необходимость составления отдельных основных планов валидации.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 15**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 226 глава 6 раздела III) |

**III. Документация**

6. Необходимо разработать письменный протокол с указаниями относительно того, каким образом будут проведены квалификация и валидация. Такой протокол должен быть проверен и утвержден. В протоколе должны быть указаны критические этапы и критерии приемлемости.

7. Должен быть подготовлен отчет с перекрестными ссылками на протокол квалификации и (или) валидации, обобщающий полученные результаты, содержащий комментарии относительно любых замеченных отклонений и выводы, включая рекомендуемые изменения, необходимые для устранения отклонений. Любые изменения, внесенные в план, который приведен в протоколе, необходимо оформлять документально с соответствующим обоснованием.

8. После успешного завершения квалификации необходимо оформить официальное письменное разрешение для перехода к следующему этапу квалификации и валидации.

**IV. Квалификация**

**Квалификация проекта**

9. Первым элементом проведения валидации новых помещений, систем или оборудования является квалификация проекта.

10. Необходимо показать и документально оформить соответствие проекта требованиям настоящих Правил.

**Квалификация монтажа**

11. Квалификацию монтажа необходимо проводить для новых или модифицированных помещений, систем и оборудования.

12. Квалификация монтажа должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (а) проверку монтажа оборудования, трубопроводов, вспомогательных систем и приборов на соответствие утвержденному проекту, включая техническую документацию, чертежи и спецификации;

б) (b) оценку полноты и сопоставление инструкций поставщика по эксплуатации и работе, а также требований к техническому обслуживанию;

в) (с) оценку требований к калибровке;

г) (d) проверку материалов, использованных в конструкциях.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 15**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 226 глава 6 раздела III) |

**Квалификация функционирования**

13. Квалификация функционирования должна следовать за квалификацией монтажа.

14. Квалификация функционирования должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (а) испытания, исходя из знаний о процессах, системах и оборудовании;

б) (b) испытания функционирования оборудования при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым пределам, то есть в условиях "наихудшего случая".

15. Успешное завершение квалификации функционирования должно способствовать окончательному оформлению инструкций по калибровке, эксплуатации и очистке, проведению обучения операторов, а также установлению требований к профилактическому техническому обслуживанию. Только после этого заказчиком может проводиться приемка помещений, систем и оборудования.

**Квалификация эксплуатации**

16. Квалификация эксплуатации выполняется после успешного завершения квалификации монтажа и квалификации функционирования.

17. Квалификация эксплуатации должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (а) испытания с использованием материалов, применяемых в производстве, выбранных заменителей с аналогичными свойствами или моделирующего препарата, разработанные на основании знаний о процессе, а также о технических средствах, системах или оборудовании;

б) (b) испытания при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым предельным значениям.

18. Несмотря на то, что квалификация эксплуатации рассматривается как отдельный этап работ, в некоторых случаях целесообразно проводить ее совместно с квалификацией функционирования.

**Квалификация установленных (используемых) технических средств, помещений и оборудования**

19. Необходимо иметь данные, обосновывающие и подтверждающие соответствие рабочих критических параметров заданным требованиям. Инструкции по калибровке, очистке, профилактическому техническому

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 15**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 226 глава 6 раздела III) |

обслуживанию и эксплуатации, а также по обучению операторов и ведению отчетов должны быть документально оформлены.

**V. Валидация процесса**

**Общие требования**

20. Требования и принципы, изложенные в настоящем Приложении, применимы к производству лекарственных форм. Они распространяются на первоначальную валидацию новых процессов, последующую валидацию измененных процессов и повторную валидацию.

21. Валидация процесса, как правило, должна быть завершена до начала реализации и продажи лекарственного препарата (перспективная валидация). В исключительных случаях, когда такая валидация невозможна, может возникнуть необходимость проведения валидации процессов во время текущего производства (сопутствующая валидация). Процессы, которые уже проводились в течение некоторого времени, также подлежат валидации (ретроспективная валидация).

22. Используемые помещения, системы и оборудование должны быть квалифицированы, а аналитические методики испытаний - валидированы. Персонал, принимающий участие в проведении валидации, должен быть соответствующим образом обучен.

23. Необходимо проводить периодическую оценку помещений, систем, оборудования и процессов с целью подтверждения их работы в соответствии с заданными требованиями.

**Перспективная валидация**

24. Перспективная валидация должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (а) краткое описание процесса;

б) (b) перечень критических стадий процесса, подлежащих исследованию;

в) (с) перечень используемых помещений и оборудования (включая измерительное, контрольное, регистрирующее оборудование) с указанием сведений об их калибровке;

г) (d) спецификации на готовую продукцию при выпуске;

д) (е) при необходимости перечень аналитических методик;

е) (f) предлагаемые точки контроля в процессе производства и критерии приемлемости;

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 15**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 226 глава 6 раздела III) |

ж) (g) при необходимости дополнительные испытания, которые необходимо провести, вместе с критериями приемлемости и валидацией аналитических методик;

з) (h) план отбора проб;

и) (i) методы регистрации и оценки результатов;

к) (j) функции и обязанности;

л) (k) предполагаемый график выполнения работ.

25. С помощью установленного процесса (используя компоненты, соответствующие спецификациям) можно произвести ряд серий готовой продукции при обычных условиях. Теоретически количество выполненных производственных циклов и сделанных наблюдений должно быть достаточным для того, чтобы позволить установить обычную степень изменчивости и тенденции, а также получить необходимое количество данных для оценки. Для валидации процесса считается достаточным выполнить три последовательные серии или цикла, при которых параметры находятся в заданных пределах.

26. Размер серии при валидации должен быть равным размеру серии при промышленном выпуске продукции.

27. Если предполагается продажа или поставка серий, произведенных при валидации, то условия их производства должны полностью соответствовать регистрационному досье и требованиям настоящих Правил, включая удовлетворительный результат проведения валидации.

**Сопутствующая валидация**

28. В исключительных случаях допускается начинать серийное производство до завершения программы валидации.

29. Решение о проведении сопутствующей валидации должно быть обосновано, документально оформлено и утверждено лицами, имеющими соответствующее полномочие.

30. Требования к документации для сопутствующей валидации являются такими же, как и требования, установленные для перспективной валидации.

**Ретроспективная валидация**

31. Ретроспективная валидация может проводиться только для хорошо отработанных процессов. Проведение ретроспективной валидации не допускается, если в состав продукции, технологический процесс или оборудование недавно были внесены изменения.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 15**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 226 глава 6 раздела III) |

32. Ретроспективная валидация указанных процессов основывается на предшествующих данных. При этом требуются составление специального протокола и отчета, а также проведение обзора данных предшествующей эксплуатации с выдачей заключения и рекомендаций.

33. Источники данных для такой валидации должны включать (но не ограничиваться ими) записи по производству и упаковке серий продукции, контрольные карты производства, журналы проведения технического обслуживания, данные об изменениях в персонале, исследования возможностей процесса, данные о готовой продукции, в том числе карты тенденций, а также результаты изучения ее стабильности при хранении.

34. Серии продукции, отобранные для проведения ретроспективной валидации, должны являться представительной выборкой для всех серий, произведенных в течение рассматриваемого периода, в том числе всех серий, не соответствующих спецификациям. Количество серий продукции должно быть достаточным для того, чтобы доказать стабильность процесса. При проведении ретроспективной валидации процесса могут понадобиться дополнительные испытания архивных образцов для получения необходимого количества или необходимого вида данных.

35. Для оценки стабильности процесса при проведении ретроспективной валидации необходимо выполнить анализ данных по 10-30 последовательно произведенным сериям, однако при наличии соответствующего обоснования количество исследуемых серий может быть уменьшено.

**VI. Валидация очистки**

36. Валидацию очистки необходимо проводить для того, чтобы подтвердить эффективность процедуры очистки. Обоснование выбранных пределов для переносимых остатков продукта, моющих средств, а также микробной контаминации должно основываться на свойствах применяемых материалов. Эти предельные значения должны быть реально достижимыми и проверяемыми.

37. Для обнаружения остатков или контаминантов необходимо использовать валидированные аналитические методики. Предел обнаружения для каждой аналитической методики должен быть достаточным для того, чтобы обнаружить установленный допустимый уровень остатка или контаминанта.

38. Как правило, необходимо проводить валидацию только процедур очистки поверхностей оборудования, контактирующих с продукцией. Однако необходимо уделять внимание и деталям оборудования, не контактирующим с продукцией. Необходимо проводить валидацию длительности интервалов

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 15**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 226 глава 6 раздела III) |

времени между окончанием процесса и очисткой, а также между очисткой и началом следующего процесса. Должны быть определены методы очистки и интервалы времени между проведением очистки.

39. Для процедур очистки, связанных с очень сходными продуктами и процессами, допускается выбрать представительный ряд сходных продуктов и процессов. В таких случаях можно провести одно валидационное исследование с использованием подхода "наихудший случай", при котором учтены все критические факторы.

40. Для валидации процедуры очистки достаточно успешного проведения трех последовательных циклов очистки.

41. Метод "испытывать до тех пор, пока не будет чисто" не заменяет валидацию процедуры очистки.

42. Если удаляемые вещества являются токсичными или опасными, то в порядке исключения вместо них можно использовать препараты, моделирующие физико-химические свойства таких веществ.

**VII. Контроль изменений**

43. Производитель должен утвердить процедуры с описанием действий, которые необходимо предпринять, если предполагается изменение исходного сырья, компонентов продукта, технологического оборудования, параметров окружающей производственной среды (или участка), способа производства или метода контроля или любое другое изменение, которое может повлиять на качество продукции или воспроизводимость процесса. Процедуры контроля изменений должны обеспечить получение достаточного количества данных для подтверждения того, что измененный процесс позволяет получать продукцию требуемого качества, соответствующую утвержденным спецификациям.

44. На все изменения, которые могут оказать влияние на качество продукции или воспроизводимость процесса, должны быть поданы заявки в рамках фармацевтической системы качества. Такие изменения должны быть документально оформлены, утверждены. Необходимо оценить возможное влияние изменений в помещениях, системах и оборудовании на продукцию, в том числе провести анализ рисков. Должны быть определены необходимость и объем повторной квалификации и повторной валидации.

**VIII. Повторная валидация**

45. Необходимо проводить периодическую оценку помещений, систем, оборудования и процессов, включая процедуры очистки, для подтверждения их соответствия заданным требованиям. Если существенные изменения

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 15**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 226 глава 6 раздела III) |

отсутствуют, то вместо повторной валидации достаточно составить отчет, свидетельствующий о том, что помещения, системы, оборудование и процессы соответствуют установленным требованиям.

**IX. Термины и определения**

Для целей настоящего Приложения кроме терминов и определений, предусмотренных главой II настоящих Правил, используются также следующие основные понятия:

*анализ рисков* - метод оценки и описания критических параметров при функционировании оборудования, систем или процесса в связи с установленной опасностью;

*валидация очистки* - документально оформленное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки обеспечивает такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств;

*валидация процесса* - документально оформленное подтверждение того, что процесс, выполняемый в рамках установленных параметров, осуществляется эффективно, воспроизводимо и приводит к производству лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным спецификациям и характеристикам качества;

*квалификация монтажа* - документально оформленное подтверждение того, что монтаж помещений, систем и оборудования (установленных или модифицированных) выполнен в соответствии с утвержденным проектом и рекомендациями их производителя;

*квалификация проекта* - документально оформленное подтверждение того, что предложенный проект производственных помещений, оборудования или систем является пригодным для применения по назначению;

*квалификация функционирования* - документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование (установленные или модифицированные) функционируют в соответствии с предъявляемыми требованиями во всех предусмотренных режимах работы;

*квалификация эксплуатации* - документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с утвержденными требованиями и характеристиками процесса;

*контроль изменений* - документально оформленный порядок, согласно которому квалифицированные представители различных специальностей рассматривают предложенные или фактически внесенные изменения, которые могут повлиять на валидированное состояние помещений,

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 15**к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения(пункт 226 глава 6 раздела III) |

оборудования, систем или процессов. Цель такого контроля - определить необходимость мероприятий, которые должны обеспечить и документально удостоверить поддержание системы в валидированном состоянии;

*моделирующий препарат* - материал, который по своим физическим и, по возможности, химическим характеристикам (например, вязкости, размерам частиц, рН) близок продукту, в отношении которого проводится валидация. Во многих случаях этими характеристиками может обладать серия препарата-плацебо (продукта, не содержащего фармацевтической субстанции);

*наихудший случай* - определенные стандартными операционными процедурами условия или комплекс условий, относящиеся к верхним и нижним предельным значениям рабочих параметров процесса и связанным с ними факторам, которые обусловливают наибольшую вероятность появления сбоя в процессе или брака в продукте по сравнению с идеальными условиями. Такие условия не обязательно приводят к сбою в процессе или появлению брака в продукте;

*перспективная валидация* - валидация, выполняемая до начала серийного производства продукции, предназначенной для реализации;

*повторная валидация* - повторение валидации процесса для обеспечения гарантии того, что изменения в процессе и (или) оборудовании, внесенные в соответствии с процедурой контроля изменений, не ухудшают характеристики процесса и качество продукции;

*ретроспективная валидация* - валидация серийного процесса производства реализуемого продукта, основанная на собранных данных о производстве и контроле серий продукции;

*сопутствующая валидация* - валидация, выполняемая во время текущего (серийного) производства продукции, предназначенной для реализации.

Министр здравоохранения В.В. Кучковой