

Портянко Т.М.

Черкаський державний технологічний університет

ПРАКТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ФОРМУВАННЯ ВАЛІДАЦІЙНОГО МАЙСТЕР-ПЛАНУ В ПРОЦЕСІ ВАЛІДАЦІЇ КОМП'ЮТЕРИЗОВАНИХ СИСТЕМ

У статті проведено аналіз наявної нормативної документації та науково-практичних публікацій із валідації комп'ютеризованих систем. Визначено підходи, які необхідно врахувати у розробці валідаційного майстер-плану. Запропоновано структуру та зміст розділів указанного документа. Надано детальні рекомендації щодо формування розділу зі стратегії валідації та персоналу валідаційної групи.

Ключові слова: комп'ютеризована система, валідація, валідаційний майстер-план, належна виробнича практика (GMP), персонал.

Постановка проблеми. Важливою складовою частиною будь-якого виробництва в сучасному світі є комп'ютеризовані системи, які управляють виробничими процесами. Комп'ютеризована система (далі – КС) – це сукупність програмних і апаратних компонентів, які призначені для контролю за одним або декількома автоматизованими процесами і/або функціями. Вона складається з комп'ютерного і програмного забезпечення, периферійних пристроїв, компонентів організації мережі і документації, а також охоплює персонал, який взаємодіє з обладнанням і програмним забезпеченням, наприклад користувачів і фахівців із підтримки інформаційних технологій.

Людина бере безпосередню участь у виробничому процесі і перетворюється на його контролера, передаючи функції управління спеціалізованому програмному забезпеченню. Якщо на підприємстві КС замінює ручну операцію, то це не має призводити до зниження якості продукції та контролю процесу. [2, с. 215]. Саме цим зумовлена необхідність перевірки коректності роботи КС, відповідності міжнародним нормам належної виробничої практики Good Manufacturing Practice (далі – GMP), тобто проведення валідації. Термін «комп'ютерна валідація» давно набув популярності, але у багатьох фахівців із якості, відповідальних за проведення цього виду валідації на підприємстві, він асоціюється із чимось неймовірно складним, чого потрібно уникати будь-якою ціною. Бажання уникнути комп'ютерної валідації є однією з головних причин того, що у проектуванні виробництва вибираються рішення, які передбачають більш низький рівень автоматизації. Відсутність належної документації у проекті комп'ютеризованої системи істотно збільшує ризик виникнення помилок, відтак багаторазово

збільшує витрати робочого часу на їх виправлення, на внесення змін і, власне, проведення комп'ютерної валідації [10, с. 107]. Усі ці фактори роблять організацію та проведення валідаційної діяльності під час упровадження КС на вітчизняних підприємствах актуальним і важливим напрямом досліджень.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Останніми роками за темою валідації КС з'явилися стандарти, настанови, керівні документи, опубліковані статті, більшість із яких покладаються на стандарти Інституту інженерів електротехніки й електроніки (Institute of Electrical and Electronics Engineers – IEEE) в тій частині, яка стосується програмного забезпечення.

Основним документом, що на сьогодні є настановою під час створення комп'ютеризованих систем і проведення комп'ютерної валідації, є GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice – Належна практика автоматизованого виробництва). Положення цього документа не є обов'язковими до виконання, але вони містять методологію, яка допомагає відповідати вимогам GMP. Слід також згадати два нормативні документи, що містять вимоги до КС: Додаток 11 «Комп'ютеризовані системи» до Настанови з GMP ЄС; 21CFR Частина 11 FDA США «Електронні записи; електронні підписи».

Вимоги до розроблення документа валідаційного майстер-плану містять рекомендації PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) PI 006 «Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation».

Усі згадані документи визначають загальні вимоги до персоналу, валідації та систем у разі застосування КС у GMP на виробництві. Проте

нормативні вимоги декларують, як повинно бути, а не яким чином цього досягти [1; 3; 4].

Прикладні аспекти аналізованої проблеми розглядаються переважно іноземними авторами (G.C. Wrigley, D.B. Barr, R.C. Fish, J.Y. Lee, В.В. Беляєв [5; 6; 7] та інші) й деякими українськими фахівцями (Ю.В. Підпружников, О.І. Гризодуб, В.О. Лебединець, Н.А. Тахтаулова, С.В. Медушевский [8; 9; 11; 12] та інші).

Однак у іноземних та вітчизняних фахівців практично відсутні матеріали стосовно валідації КС, особливо щодо окремих локальних питань роз'яснення принципів та підходів до формування валідаційної документації під час впровадження КС, що, на погляд автора, саме і є виключно важливим моментом для практичного застосування.

Постановка завдання. Метою статті є детальне дослідження структури валідаційного майстер-плану, яку необхідно врахувати у формуванні документа та у процесі валідації КС.

Виклад основного матеріалу дослідження. Валідація КС – це досягнення і підтримка відповідності чинним стосовно неї вимогам належних практик (GxP) і придатності для запланованого використання шляхом:

- впровадження принципів, підходів і заходів життєвого циклу КС у рамках валідаційних планів і звітів;
- застосування адекватних експлуатаційних засобів контролю протягом усього життєвого циклу КС.

Життєвий цикл КС складається із чотирьох основних етапів:

- концепція;
- проект;
- експлуатація;
- завершення експлуатації [2, с. 14].

На етапі концепції компанія розглядає можливість для автоматизації одного або декількох процесів, ґрунтуючись на потребах бізнесу. На цьому етапі необхідно розробити початкові вимоги і розглянути можливі шляхи їх дотримання. Від початкового розуміння масштабів, витрат і вигод приймається рішення про перехід до етапу проекту. Етап проекту включає планування, оцінку і вибір постачальника КС, специфікацій, конфігурації, верифікації/валідації, результатом чого є введення в експлуатацію КС. Експлуатація КС є найдовшим етапом і управляється за допомогою певних процедур, що застосовуються персоналом із відповідною підготовкою, освітою і досвідом. Ключовими аспектами є підтримання контролю (в тому числі безпеки), придатності для майбутнього викорис-

тання. Заключний етап – це остаточне завершення експлуатації КС. Він включає рішення про збереження даних, їх міграцію або знищення, а також управління цими процесами.

Діяльність із проведення валідації КС слід планувати і здійснювати в певній послідовності відповідно до чинних нормативних технічних документів, визначених процедур.

На початковому етапі підготовки й організації процесу валідації КС та коректного її проведення слід скласти валідаційний майстер-план (Validation Master Plan (далі – VMP)) – документ, який описує філософію, стратегію і методологію підприємства із проведення валідації [1, с. 258]. VMP є документальною основою, яка гарантує, що будь-який механізм, процедура або функція КС буде постійно приводити до очікуваних результатів, а також підтверджує, що ця КС розроблена і функціонує з урахуванням вимог GMP, рекомендацій GAMP-5 [10, с. 109]. VMP узагальнює концепцію валідації компанії, періодичність проведення, встановлює перелік об'єктів, що підлягають валідації, календарний графік запланованих валідаційних робіт, визначає відповідальність персоналу (виконавців і учасників), вимоги до документального оформлення (застосовувані процедури й форми записів (бланки протоколів, звітів)), у ньому вказано критерії для остаточного затвердження і релізу КС.

Валідаційний майстер-план складається на підставі нормативних вимог і з урахуванням специфічних особливостей компанії. Очікуваний результат можливо досягти шляхом визначення вимог до розробленої КС, формування критеріїв прийнятності, на підставі яких буде проводитися перевірка КС на правильність розробки і повноту функціональних можливостей КС [2, с. 60].

VMP повинен створюватися для кожної регламентованої належними практиками КС, що функціонують у компанії, фокусуючись на таких аспектах, як безпека, якість продукції і цілісність даних.

Об'єкти й обсяг заходів із валідації КС, що визначені у VMP, встановлюються на підставі всебічного аналізу ризиків (критичності процесу для якості продукту), метою якого є безпека, якість продукції і цілісність даних. Ступінь деталізації у VMP повинна відображати ризик, складність, новизну КС, стандартність/нестандартність використовуваного обладнання, технологій, програмного забезпечення.

VMP складається в лаконічній, зрозумілій і читабельній формі. При цьому необхідно уникати

жаргону й опису технічних подробиць. У VMP не має дублюватися інформація, що міститься в інших документах, але повинні бути посилання на них [2, с. 61; 10, с. 109].

Аналіз літературних джерел дав змогу автору сформулювати VMP. Цей документ може містити розділи та інформацію, наведену в Таблиці 1.

Таблиця 1

Валідаційний майстер-план

№	Розділи валідаційного майстер-плану	Короткий зміст розділу
1	Вступ та галузь застосування	Вступ містить початкову частину VMP. Цей розділ включає визначення об'єкта валідації КС, основні її аспекти, а також поділяється на такі підрозділи: – область застосування КС; – валідаційні цілі проекту; – огляд, підтримка і/або процес внесення змін до VMP.
2	Огляд КС	У цьому розділі описується КС у доступній формі, простими термінами. Він включає такі підрозділи: – мета проведення валідації та заплановане використання КС; – детальний опис КС; – огляд архітектури КС.
3	Організаційна структура	Розділ включає опис ролей та відповідальність задіяних осіб, зокрема: – керівника проекту; – керівника департаменту/відділу якості; – власника проекту і/або власника КС.
4	Управління ризиками якості	У цьому розділі описується підхід, що буде застосований в управлінні ризиками якості, проведенні первинного оцінювання ризику на основі розуміння бізнес-процесів і оцінки бізнес-ризиків, вимог користувачів, нормативних вимог та функціональних областей. Результати первинної оцінки ризиків включають рішення про те, як регулюється КС GxP (тобто GxP-оцінювання), визначають етапи, на яких буде виконуватися оцінювання ризику.
5	Стратегія валідації	Розділ включає стратегію для досягнення та забезпечення відповідності призначенню на основі розгляду: – оцінки ризику (ризиків); – оцінки компонентів КС і архітектури; – оцінки постачальника. Повинні бути включені висновки із проведеного оцінювання. Стратегія валідації має описувати: – модель життєвого циклу КС; – застосування/використання обладнання і програмного забезпечення; – вхід і вихід, необхідний для кожного етапу проекту; – критерії приймання для кожного етапу; – підхід/метод простежуваності; – підхід/метод оцінки/аналізу проекту.
6	Плановані результати	У цьому розділі описуються плановані практичні результати впровадження КС.
7	Критерії приймання	Розділ містить описані критерії приймання для КС (наприклад, успішне завершення певної фази або етапу проекту). Повинен бути визначений підхід до обробки значних/важливих відхилень.
8	Контроль внесення змін	У цьому розділі визначаються вимоги для контролю над внесенням змін до проекту, зокрема посилання на відповідні процедури, указується, на якій стадії буде застосовуватися оперативний контроль змін.
9	Стандартні операційні процедури	У цьому розділі вказуються стандартні операційні процедури (СОП), які потрібно створити або вдосконалити в результаті впровадження КС, і відповідальні за їх формування, розгляд/перевірку та затвердження особи.
10	Додаткові процеси	У цьому розділі визначаються деталі важливих додаткових процесів, наприклад: – навчання (включаючи навчання проектної групи і навчання користувачів); – управління документацією.
11	Глосарій	До розділу повинні бути включені формулювання усіх термінів і абrevіатур, які можуть бути незнайомі читачеві документа.

Згідно з результатами досліджень за аналізованою темою, під час створення VMP у практичних фахівців виникають труднощі під час формування розділу «Стратегія валідації». Тож, на думку автора, інформація, що має бути надана у згаданому розділі, підлягає більш детальному поясненню. Отже, фіксуючи дані про модель життєвого циклу КС, у розділі «Стратегія валідації» слід описати структуру, що визначає послідовність виконання і взаємозв'язку процесів, дій та завдань протягом життєвого циклу КС (наприклад, каскадна, спіральна чи v-подібна модель). В описі необхідно вказати залежність КС від специфіки, масштабу і складності цього проекту щодо впровадження КС та умов, за яких вона створюється і функціонуватиме, а також відобразити різні етапи життєвого циклу КС: з моменту виникнення необхідності в ній до виведення з експлуатації.

Оскільки обсяг робіт, що проводяться під час валідації, визначається з урахуванням стандартності/нестандартності використовуваного обладнання, програмного забезпечення (далі – ПЗ), то в підрозділі, що описує ці категорії, слід вказати, наприклад: системне ПЗ, мікропрограму (ПЗ в апаратних пристроях); ПЗ, готове для використання; конфігуроване ПЗ; самостійно розроблене спеціальне ПЗ. На думку автора, важливим є той момент, що в деяких випадках окремі модулі можуть відноситись до різних категорій.

У процесі формування стратегії валідації необхідно окреслити послідовність етапів валідації

та перелік необхідної документації на початку і в кінці цих етапів, а також визначити вимоги до умов, які повинні бути виконані до приймання результатів проекту із впровадження КС.

Інформація стосовно аналізу та простежуваності проекту сприяє в гарантуванні того, що КС придатна для використання за призначенням, а також запобігає підвищенню загальної вартості проекту завдяки ранньому виявленню дефектів та вирішенню пов'язаних із ними проблем. Тож стратегія валідації має містити опис взаємозв'язку вимог відповідних специфікацій з отриманими результатами тестування, а також у зворотному напрямі – від тестування до вимог специфікацій, і, як результат, надання простежуваності для забезпечення того, що були перевірені всі наявні елементи специфікацій, включаючи першочергові вимоги.

Досить важливим елементом є демонстрація методу, завдяки якому досягнуто простежуваності. У цьому розділі слід вказати метод, яким досягається простежуваність, наприклад матриця простежуваності вимог. Невід'ємною та необхідною частиною стратегії валідації, на думку автора, є інформація про підходи/методи оцінку/аналіз проекту. Тож розділ має містити опис оцінки очікуваних результатів згідно зі стандартами і раніше встановленими вимогами, можливості виявляти проблеми і розробляти відповідні коригувальні дії. Також тут варто вказати методи оцінювання, які повинні бути заплановані для проведення на

Таблиця 2

Ролі персоналу, які беруть участь у плануванні і здійсненні заходів із валідації КС

Роль	Опис
Власник бізнес-процесу	Власник бізнес-процесу(-ів) – це особа, яка відповідає за управління бізнес-процесом (-ами). Це, як правило, керівник функціонального підрозділу або департаменту, який використовує КС. Він відповідає за те, щоб КС і її функціонал були придатні для використання за призначенням протягом необхідного строку.
Власник/керівник проекту КС	Власник проекту КС відповідає за проект розробки та впровадження, гарантує доступність, підтримку й обслуговування системи, а також гарантування безпеки даних, що містяться в цій КС, забезпечення належної підготовки для кінцевих користувачів, координації участі інших груп, прийняття відповідних заходів щодо забезпечення відповідності GxP.
Користувач КС	Користувачем КС є особа, група або відділ фахівців, які використовують цю КС. Він відповідає за проходження навчання, виконання тестових бізнес-кейсів, тестування КС на відповідність специфікації вимог користувача.
Забезпечення якості/спеціаліст із валідації	Фахівець із валідації (забезпечення якості) перевіряє всі валідаційні документи і забезпечує їх відповідність політиці якості, чинним вимогам/правилам. Він координує і контролює валідаційну діяльність та надання кінцевих результатів, щоб забезпечити їх відповідність стандартам і регуляторним вимогам для перевірки КС.
ІТ-відділ	Цей відділ несе відповідальність за створення і налаштування прав доступу до КС, навчання користувачів роботі в КС, підготовку тестових бізнес-кейсів, безпосереднє тестування КС, розгляд і узгодження протоколів із валідації, розгляд і узгодження звіту з валідації, технічне обслуговування, подальший супровід КС.

відповідних етапах життєвого циклу залежно від ризику, складності та новизни КС.

VMP повинен містити конкретні заходи на випадок будь-яких відхилень від перерахованих випробувань і терміни, після закінчення яких допускається чергова валідація. У разі, якщо виникають зміни у стратегії або в області застосування КС, слід контролювати зміну проекту і, відповідно, оновлення VMP. Будь-які модифікації устаткування, систем, технологічних процесів або порядку дій можуть зумовити зміни параметрів або вплинути на очікувані результати. VMP повинен коригуватися за результатами контролю за змінами на активному виробництві. Показники, які були визначені в період планування валідації (формування VMP), і надалі слугуватимуть критеріями прийнятності у валідації.

Щоб реалізувати на практиці завдання валідації, зазвичай на підприємстві створюють структурний підрозділ, який буде займатися організацією відповідних робіт. Для проведення валідації КС повинна бути сформована валідаційна група, всередині якої слід забезпечити чіткий розподіл функцій. Необхідно визначити, чим буде займатися кожен член групи і закріпити це документально [1, с. 215; 2, с. 61]. Особливістю роботи з валідації КС є необхідність співпраці фахівців різного профілю: спеціалістів виробництва, служби якості, валідаційної і технічної служби, IT-служби, метрологів і так далі. До валідаційних груп насамперед включаються особи, які мають необхідну кваліфікацію. При цьому варто враховувати, чи здатний фахівець виконувати роботу, яка вимагає високої концентрації уваги.

Першим завданням валідаційних груп є формування необхідних документів із валідації КС та підготовка до випробування (складання протоколів, форм, визначення методик і критеріїв прийнятності, здійснення технічної та організаційної підготовки, планування етапів валідації і так далі). Також у їх компетенції – проведення випробувань, їх документування, фіксування відхилень, змін, невиконань, невідповідностей. Нарешті, валіда-

ційні групи повинні займатися інтерпретацією результатів, їх оформленням і аналізом, підготовкою висновків і рекомендацій, складанням звіту.

Слід постійно навчати персонал, залучений до проведення валідації. Система його навчання повинна функціонувати ще до початку процесу і включати програми, протоколи, оцінку ефективності навчання, інші критерії. Навчанням також повинен закінчуватися кожен етап валідації КС.

У ряді випадків потрібне залучення зовнішніх фахівців або інших співробітників компанії, які не включені до валідаційних груп. Однак варто пам'ятати, що відповідальність за проведення валідації завжди лежить на самому підприємстві, а не на аутсорсингових фахівцях.

Автор пропонує один із можливих практичних підходів, що дозволяють прописати розподіл обов'язків у валідаційних групах. Залежно від встановленої ролі співробітники підприємства матимуть можливість виконувати різні функціональні обов'язки.

У Таблиці 2 описано ролі персоналу, які беруть участь у плануванні і здійсненні заходів із валідації КС разом із розподілом відповідних завдань і обов'язків.

Процес валідації здійснюється самим виконавцем (постачальником КС) або іншою особою, наприклад замовником КС, котрий впроваджує і проводить цей процес за планом, у якому відображені елементи і завдання перевірки.

Висновки. За допомогою валідації компанія отримує документальне свідчення того, що КС працює правильно, а це істотно знижує ризик виникнення помилок, зменшує витрати робочого часу на їх виявлення і виправлення, внесення відповідних змін. Водночас VMP є керівним принципом для персоналу під час проведення валідації. Розроблений з урахуванням наших рекомендацій VMP матиме вбудований механізм самовдосконалення, що забезпечить йому постійну оптимізацію. Заходи з поліпшення можуть стосуватись як самого планування робіт (VMP), так і задіяного персоналу, застосовуваних інструментів і технологій.

Список літератури:

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Дод. 11, 15. Київ, 2016. С. 335.
2. Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation: PIC/S Recommendations PI 006-3. 2007. 26 p.
3. FDA Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practice. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index>.
4. Wrigley G. Facility validation: theory, practice and tools. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2004. 142 p.
5. Беляев В.В. Исследование и разработка унифицированных методов валидации в производстве и контроле качества лекарственных средств: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.04.01. Москва, 2010. 24 с.

6. Сыбанкулова М.А., Жетерова С.К., Байзолданов Т.Б. Планирование и проведение валидации на фармацевтическом предприятии. Вестник Казахского национального университета. 2010. № 4. С. 210–213.
7. Тахтаулова Н.О., Коваленко С.М., Лебединец В.О. Організаційне забезпечення валідаційних робіт на промислових фармацевтичних підприємствах. Управління, економіка та забезпечення якості у фармацевції. 2009. № 2(4). Ч. 1. С. 10–15.
8. Тахтаулова Н.О. Ієрархічна структура регламентації валідаційних робіт у межах системи управління якістю фармацевтичного підприємства. Вісник фармацевції. 2011. № 3. С. 66–69.
9. Худзинский А.И. Простым языком о компьютерной валидации. Фармацевтические технологии и упаковка. 2010. № 5. С. 108–112.
10. Медушевський С.В., Єфіменко Н.А. Ключові елементи методики планування валідації для забезпечення та контролю якості проекту розробки та впровадження автоматизованої інформаційної системи. Nauka i Studia. Серія «Технічні науки». 2017. № 19. С. 9–12.
11. Медушевський С.В., Єфіменко Н.А. Аналіз фаз життєвого циклу автоматизованої інформаційної системи в межах виконання валідаційних робіт. Вісник Черкаського державного технологічного університету. Серія «Технічні роботи». 2016. № 3. С. 50–56.

ПРАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ФОРМИРОВАНИЮ ВАЛИДАЦИОННОГО МАСТЕР-ПЛАНА В ПРОЦЕССЕ ВАЛИДАЦИИ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ

В статье проведен анализ существующей нормативной документации и научно-практических публикаций по валидации компьютеризированных систем. Определены подходы, которые необходимо учесть при разработке валидационного мастер-плана. Предложена структура и содержание разделов указанного документа. Приведены подробные рекомендации по формированию раздела по стратегии валидации и персонала валидационной группы.

Ключевые слова: компьютеризированная система, валидация, валидационный мастер-план, надлежащая производственная практика (GMP), персонал.

PRACTICAL APPROACH TO THE FORMATION OF THE VALIDATION MASTER PLAN IN THE PROCESS OF VALIDATION OF COMPUTERIZED SYSTEMS

The article analyzes the existing normative documentation and scientific and practical publications on the validation of computerized systems. Defined approaches that need to be taken into account when developing a validation master plan. The structure and content of the document sections are proposed. The detailed recommendations for the formation of the section on the validation strategy and validation group are given.

Key words: computerized system, validation, validation master plan, proper manufacturing practice (GMP), personnel.