

Кульгина О.И.,  
Фадеев А.Б.,  
Господинов А.В.,  
ООО «ВЛ Асептика»

# ВАЛИДАЦИОННЫЙ МАСТЕР-ПЛАН. МАТРИЦА ВАЛИДАЦИИ. СЕТЕВОЙ ПЛАН-ГРАФИК

Практическим аспектам валидации фармацевтических производств мы посвятили ряд статей. Так, работа [1] касается общих соображений по проведению валидации. В статьях [2, 3] акцент делался на валидации процессов и систем газораспределения. Очередная статья посвящена методологии планирования валидации – разработке валидационного мастер-плана (ВМП).

Методология валидации и разработки ВМП хорошо описана, например, в работах [4-6]. Каждое предприятие ежегодно готовит ВМП и кажется, хитрости большой здесь нет – из предыдущего делаешь последующий, вноси небольшие правки – даты, персонал – новые сотрудники, новое оборудование, новые препараты. Не составляет сложности, в ВМП вписать строчки, например, о валидации аналитических методик на новый препарат – вся проблема в осуществлении самой процедуры. Нужно приобрести стандартные образцы

испытуемого препарата, реактивы, иногда, лабораторное оборудование, разработать СОП, провести испытания, провести статистическую обработку полученных данных, оформить протоколы и отчеты. Тогда в чем же актуальность настоящей статьи? Суть в том, что наша организация предлагает услуги по валидации и в процессе составления договоров необходимо подробно прописать сроки и спецификацию работ, оптимизировать и сделать прозрачной стоимость работ. Для этих целей и используется матрица валидации (МВ) и сетевой план-график (СПВ) проведенных работ. Выработанные нами на протяжении более 10-ти летней работы заполняемые формы могут быть полезны всем, кто занимается валидацией.

Валидационный мастер-план (ВМП) – документ, который объединяет философию предприятия, методы и подходы, используемые для подтверждения постоянного соответствия. Это напрямую заявлено

Таблица 1

Содержание валидационного мастер-плана

№	PI 006-3 «Recommendation PIC/S on the validation master plan. Installation and operational qualification. Non-sterile process validation. Cleaning validation». PI 006 – 3	МУ 64-04-001-2002 «Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения»	Приложение №15 GMP «Квалификация и валидация»
1	Introduction	Введение	Цель проведения валидации
2	Organizational Structure of All Validation Activities	Организационная структура валидационных работ	Организационная схема деятельности по валидации
3	Plant/Process/Product Description	Описание производства, процессов, продуктов	
4	Specific Process Consideration	Критические процессы	
5	List of Products/ Processes/Systems to be Validated	Перечень продуктов, процессов, систем подлежащих валидации	Перечень всех помещений, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации
6	Key Acceptance Criteria	Критерии приемлемости	
7	Documentation Format	Формат документов	Форму документации в виде формы, которую следует использовать для протоколов и отчетов
8	Required SOP's	Перечень инструкций/методик	Ссылки на существующие документы
9	Planning & Scheduling	План-график	Планирование и график проведения работ
10	Change Control	Контроль изменений	Контроль изменений

**Таблица 2**  
Матрица валидации

№ п/п	Наименование работ	Исполнение/месяцы												Исполнитель
		2015 г.												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Разработка валидационного мастер-плана (VMP)	+												Заказчик
2	Квалификация проектных решений (DQ)	+												Подрядчик
3.1	Квалификация чистых помещений (IQ)	+	+	+	+	+								Подрядчик
3.2	Квалификация чистых помещений (OQ)						+	+						Подрядчик
4	Квалификация инженерных сетей и систем (IQ, OQ/PQ)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Подрядчик
5	Квалификация технологического оборудования (IQ, OQ, PQ)						+	+	+	+				Подрядчик
6	Валидация процессов (PV)								+	+	+			Заказчик
7	Валидация очистки (CV), систем CIP/SIP										+			Заказчик
8	Квалификация лабораторного оборудования, не подлежащего поверке (IQ, OQ, PQ) (термостаты, холодильники, ламинары, сухожары)	+	+	+										Подрядчик
9	Валидация аналитических методик (MV)	+	+	+										Заказчик
10	Валидация компьютеризированных систем (CSV)										+			Заказчик
11	Термокартирование складов (WTM)						+						+	Подрядчик
12	Отчет о проведении валидации												+	Подрядчик

в известных методологических документах «A Validation Master Plan is a document that summarizes the firm's overall philosophy, intentions and approach to be used for establishing performance adequacy» [8, 9].

Каждая компания вправе выбирать свою структуру ВМП, однако нужно учитывать положения нормативных документов. В Приложении 15 национальных правил GMP [7], руководящих указаниях PIC/S PI 006-3 [9] и МУ 64-04-001-2002 [8] описана структура валидационного мастер-плана. ВМП должен содержать разделы, представленные в таблице 1.

Сравнив эти три документа по составу ВМП, можно констатировать, что в них нет противоречий и за основу можно взять отечественный документ МУ 64-04-001-2002 «Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения».

Согласно пункту 4.5.2.5 PIC/S PI 006-3 (п. 4.5.2.5) [9] матрица валидации должна содержать перечень помещений, оборудования, систем, процессов, методик и др., а также перечень этапов валидации IQ, OQ, PQ. Мы предлагаем следующую форму валидационной матрицы, представленную в таблице 2.

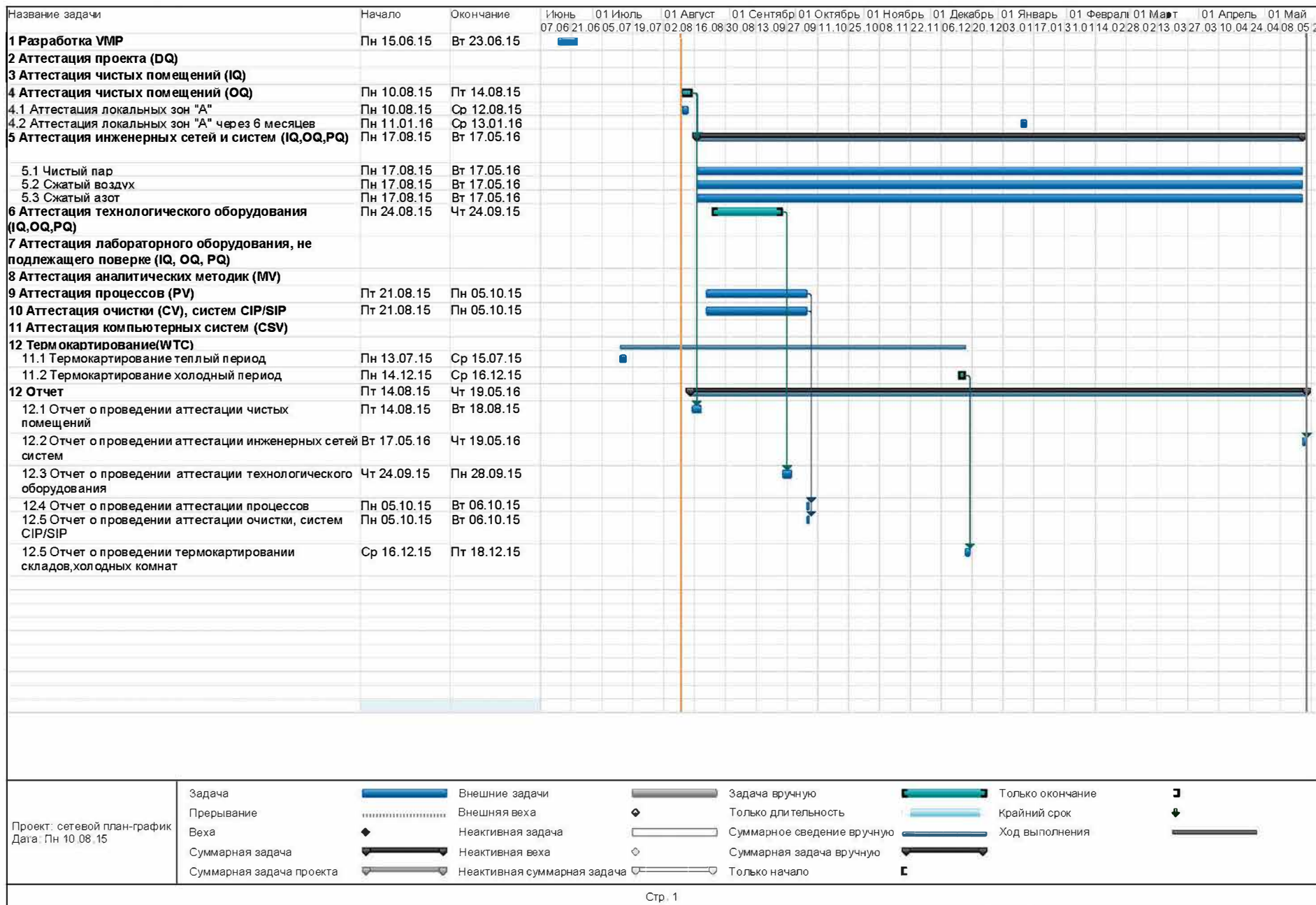
Обычно эта компактная таблица помещается на одной странице, где перечислены все виды валидационных работ в первом столбце, а в верхней строке перечислены месяцы текущего года, т.к. ВМП часто разрабатывается на период в один календарный год. В перекрестиях строк и столбцов ставятся плюсы (крестики), если работа выполняется в данные месяцы. Матрица позволяет наглядно представить и спланировать виды работ и сроки «крупными мазками», т.е. матрица дает ответ на вопрос, какие виды работ будут проводиться, причем с точностью до месяца.

Кроме того, при составлении матрицы валидации решается вопрос, какие виды работ предприятие может выполнить самостоятельно, а какие целесообразно поручить внешней аккредитованной лаборатории.

Этот инструмент нужен для качественного понимания и грубого определения сроков на начальном этапе планирования валидационных работ. В табл. 3 представлен реальный пример валидационной матрицы из договора 2015 года.

После того, как определились с тем, какие виды валидационных работ, в какой последовательности

Таблица 3  
Сетевой план-график



и с какими привлеченными организациями будут выполняться – т.е. составили валидационную матрицу, можно разрабатывать план-график валидации (Planning & Scheduling). Для построения сетевого плана-графика мы пользуемся программой Microsoft Project (см. пример, представленный в таблице 3). Программа позволяет спланировать с точностью до одного дня все валидационные работы, посчитать количество человеко-дней, необходимых как для проведения испытаний, так и для оформления документов, позволяет сделать бюджетирование – рассчитать затраты по месяцам/кварталам на внешние аккредитованные лаборатории. Стоимость валидационных работ зависит от количества человеко-дней, необходимых для проведения испытаний и оформления документов, амортизации приборов и командировочных расходов. Чтобы их сократить, при составлении плана-графика объединяют в один день различные виды работ. Например, локальные зоны класса «А» – ламинары/боксы нужно повторно аттестовывать через 6 месяцев, а термокартирование складов/термальных/холодных комнат надо проводить с учетом изменяющихся климатических условий – в самый теплый и самый холодный периоды года. Эти работы при составлении графика рационально ставить в один день. Испытатель, прибыв на объект, раскладывает логгеры на складах, и затем идет проверять ламинары.

Не секрет, что руководители многих фармацевтических предприятий относятся к валидации как к неизбежному злу – необходимому условию, без которого могут лишиться лицензии на производство лекарственных препаратов. И валидационный мастер-план (ВМП) одна из папок из вороха валидационных бумаг, кото-

рую надо продемонстрировать инспекторам регуляторного органа или внешним аудиторам. В этой статье мы пытались показать, что ВМП может быть эффективным инструментом в планировании валидационных работ, оптимизации затрат и бюджетировании.

### Литература

1. Зубакина Е.А., Господинов А.В. «Валидация фармацевтического производства. Практические проблемы, вопросы и пути их решения». Лекарства по GMP №2, 2008 г.
2. Егоров А.А. Господинов А.В. «Валидация процессов». Лекарства по GMP №3, 2007 г.
3. Касимова А.О., Господинова Н.А., Господинов А.В. «Валидация системы получения и распределения сжатого воздуха». «Чистые помещения и технологические среды» №2, 2005 г.
4. Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование. Практическое руководство: пер. с англ./[Ш.К.Гэд и др.]; под ред. В.В.Береговых.- СПб.: ЦОП «Профессия», 2013 г.
5. «Комментарий к руководству Европейского Союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии» Под ред. Быковского С.Н. 2014г. Изд. «Перо».
6. Гледфелтер М.К. «Особенности разработки валидационного мастер-плана». «Чистые производственные помещения и технологические среды» №2, 2014 г.
7. «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». Приказ Минпромторга РФ № 916 от 2013 г.
8. МУ 64-04-001-2002 «Производство лекарственных средств. Валидация. Основные положения».
9. PIC/S «Recommendation on the validation master plan. Installation and operational qualification. Nonsterile process validation. Cleaning validation» PI 006 – 3 – September, 2007 г. ■



**«Технология чистых помещений. Основы проектирования, испытаний и эксплуатации»**  
В. Уайт

Эта книга – систематическое изложение основных понятий, связанных с чистыми помещениями, основ их классификации, проектирования, эксплуатации и контроля. Книга содержит много интересного, а порой и уникального материала, как правило, взятого из практического опыта и экспериментальных данных, полученных автором книги.



сборник статей  
**«Контроль параметров чистых помещений»**

В сборник вошли статьи, опубликованные в журнале «Чистые помещения и технологические среды» с 2002 по 2008 г. и посвященные методам измерений в чистых помещениях. Кроме общих вопросов и нормативных документов, книга содержит разделы, посвященные измерению размеров и концентрации аэрозольных частиц, измерению воздушных потоков в чистых помещениях, контролю чистоты жидкостей (в первую очередь воды), микробиологическому мониторингу, тестированию воздушных фильтров. Эта первая книга на русском языке, посвященная отдельному разделу технологии чистых помещений.



**«Проектирование чистых помещений»**  
(под редакцией В. Уайта)

Последние достижения в области технологической чистоты представлены во втором, полностью переработанном и дополненном издании книги «Проектирование чистых помещений». В этой книге, написанной коллективом высококвалифицированных международных экспертов, рассмотрены вопросы проектирования чистых производственных помещений для микроэлектроники, производства изделий медицинской техники, для фармацевтической и биотехнологической промышленности.