

История и будущее валидации

Перевод статьи *The history and future of validation (by Anthony Margetts, PhD, and Line Lundsberg-Nielsen, ISPE Pharmaceutical Engineering, March/April 2021)*

Перевод выполнили:

- *Белинский Александр, ведущий специалист по квалификации, PQE Group, www.pqegroup.com*
- *Владимир Орлов, директор Евразийского отделения ISPE, www.ispe.ru*

Рецензент:

- *Олег Спицкий, ведущий специалист отдела инжиниринга и проектирования ГИЛСиНП, www.gilsinp.ru*

Translation performed by:

- *[Oleksandr Belinskyi](http://www.pqegroup.com), CQV Advisor, PQE Group, www.pqegroup.com*
- *[Vladimir Orlov](http://www.ispe.ru), Chair of ISPE EAEU Affiliate, www.ispe.ru*

Reviewing by

- *[Oleg Spitsky](http://www.gilsinp.ru), Lead specialist, Engineering Dept., SID&GP, www.gilsinp.ru*

Across every industry today, digitalization is driving the use and value of data to disrupt traditional business models and ways of working. In pharmaceuticals, the promises of Industry 4.0 are expected, and needed, to finally modernize the legacy approaches that have evolved since the 1970s. Validation is an obvious target for digital disruption because of the inefficient, document-heavy methods in place and the huge costs and time wasted, and because it is a barrier to efficient and effective technologies that can advance safer and better quality products. This article reflects on the history of validation and anticipated future directions.

The lead author of this account has used personal experiences to help tell the story. For this reason, the article uses the first person in parts of the narrative.

Сегодня в любой отрасли промышленности цифровизация стимулирует использование и повышает ценность данных, разрушая традиционные бизнес-модели и способы работы. В фармацевтической отрасли требования и ожидания от Индустрии 4.0 заключаются в том, что удастся наконец модернизировать унаследованные подходы, которые развивались с 1970-х годов. Валидация – это очевидная цель для цифровой трансформации по причине неэффективных, документально тяжелых методов и огромных затрат средств и времени, а также по причине того, что она является барьером для действенных и эффективных технологий, которые могут способствовать появлению более безопасных и качественных продуктов. Эта статья отражает историю валидации и предполагаемые будущие направления её развития.

Ведущий автор использует свой личный опыт для того, чтобы помочь рассказать всю историю. По этой причине в ряде моментов в этой статье используется повествование от первого лица.

The First 50 Years

This history begins with the perspective of a leading figure in validation, James Agalloco, who just achieved a great milestone: four decades of being involved with ISPE. He has stated that the origins of validation in our industry can be traced to terminal sterilization process failures in the early 1970s.¹ One case was the 1971 Devonport incident, in which a batch of 5% dextrose IV bottles that were not correctly sterilized reached the market and were administered to patients. Sadly, five patients at a Devonport, England, hospital died after receiving the contaminated solution.² I knew the manager involved, and such tragedies refocused everyone in the industry on the fundamental importance of the safety of our drug manufacturing processes.

The first UK “Orange Guide,” titled “Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice,” was published in 1971. The edition released in 1983 included wording on validation. Today, the UK Orange Guide covers EU GMP, rather than British GMP.³ Such international efforts have encouraged the standardization of regulations.

In the US, the GMPs for drugs (21 CFR Parts 210 and 211) and medical devices (21 CFR Part 820) were first published in 1978 and, like the Orange Guide, included validation as a central term in 1983. Current versions of the GMPs are available from the US FDA website.⁴

At the Parenteral Drug Association Annual Meeting in 1980, Ed Fry of the US FDA gave a talk titled “What We See That Makes Us Nervous,” in which he expressed the need to improve pharmaceutical manufacturing processes. The FDA recognized that processes were not robust, and throughout the 1980s, the regulators considered how to make companies more effectively validate their processes and published a series of seminal guidance documents, such as the 1983 guide to inspection of computerized systems in drug processing.⁵ The FDA’s discussions included concepts of scientific understanding based on

Первые 50 лет

История начинается с представления ведущей фигуры в валидации – Джеймса Агаллоко (James Agalloco), который достиг значимой вехи: четыре десятилетия участия в ISPE. Он утверждает, что валидация началась в нашей индустрии с фактов нарушений в процессах финишной стерилизации в начале 1970-х годов [1]. Одним из случаев был инцидент в Девонпорте в 1971 г., когда серия флаконов с 5% декстрозой для внутривенного введения не была корректно простерилизована, но была выпущена на рынок и применена пациентами. К сожалению, пятеро пациентов в клинике Девонпорт в Англии скончались после введения этого контаминированного раствора [2]. Я знал менеджера, вовлеченного в эту ситуацию, и такие трагедии способны переориентировать любого в индустрии в сторону фундаментальной значимости безопасности наших процессов производства лекарственных средств.

Первое британское «Оранжевое руководство», названное «Руководство по надлежащей фармацевтической производственной практике», было опубликовано в 1971 году. Редакция, изданная в 1983-м, включала упоминание о валидации. Сегодня британское «Оранжевое руководство» в большей мере охватывает GMP ЕС, нежели британские GMP [3]. Такие международные усилия способствовали стандартизации регуляторных требований.

В США GMP для лекарственных средств (21 CFR, Части 210 и 211) и изделий медицинского назначения (21 CFR, Часть 820) были впервые опубликованы в 1978 году и, подобно «Оранжевому руководству», включили валидацию в 1983 году как одно из основных понятий. Текущие версии GMP доступны на сайте FDA США [4].

На ежегодном собрании Ассоциации парентеральных лекарственных средств (PDA) в 1980-м году Эд Фрай (Ed Fry), представляющий FDA США, представил доклад, озаглавленный «То, что мы видим, заставляет нас нервничать», в котором выразил необходимость улучшения процессов производства лекарственных средств. FDA признала, что (указанные) процессы не являются устойчивыми, и в 1980-х регуляторы пришли к решению, каким образом производителям следует более эффективно валидировать свои процессы, и опубликовали ряд конструктивных

process development. Despite these discussions, when the FDA published “Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices” in 1987, the guidelines did not mention the design of the process.[6](#)

/In 1984, however, Ken Chapman published a paper about process validation,[7](#) which introduced the life-cycle concept and explained that the ability to successfully validate commercial manufacture depends on knowledge from process development. Chapman was also very active in the early days of computer validation, and he developed the idea that a computerized system consists of software, hardware, operating procedures, people, and equipment—and sits in an operational environment that has to be managed. This model is very important and relevant today.

In 1987, with increased understanding that computer systems were being used in manufacturing, the US FDA sent four inspectors to a master of science program in applied computing at the University of Georgia, Athens. In 1991, an FDA inspector visited Glaxo and Imperial Chemical Industries Pharmaceuticals manufacturing sites in the UK and Italy and, for the first time, the regulators raised concerns about the lack of validation of computer systems. These inspections led to the formation of the GAMP® Community of Practice to develop an industry-wide response to meet the US FDA’s expectations. (For a history of GAMP, see reference.[8](#))

¹ В оригинале присутствуют как фармацевтическая разработка (pharmaceutical development), так разработка процесса (process design). Первое понятие является более широким и, как правило, включает в себя второе.

² В оригинале в данном случае computer system – компьютерные системы, но авторы статьи достаточно произвольно жонглируют терминами, поэтому при переводе используется полное значение – компьютеризированная система, поскольку именно этот термин закреплён в приложении 11 GMP, а также понятие «компьютерная система» однозначно является подмножеством термина «компьютеризированная система» (компьютеризированная система = компьютерная система + оборудование, персонал, процедуры, процесс и окружение – см. определение PIC/S и ISPE GAMP).

руководств, таких как, например, «Руководство по инспектированию компьютеризированных систем, используемых в производстве ЛС» от 1983 года [5]. Дискуссии на уровне FDA включали концепции научного понимания, основанные на разработке процессов¹. Несмотря на эти дискуссии, когда FDA опубликовало «Руководство для индустрии. Валидация Процесса: Общие принципы и практики» в 1987-м, в этом документе не упоминалось о проектировании процессов [6].

Однако в 1984-м Кен Чэпмен (Ken Chapman) опубликовал статью о валидации процессов [7], в которой была представлена концепция жизненного цикла и даны пояснения о том, что возможность успешной валидации коммерческого производства зависит от знаний, полученных на этапе разработки процесса. Чэпмен также был очень активным на ранних этапах развития валидации компьютеризированных систем, и он сформировал идею того, что компьютеризированная система состоит из программного обеспечения, аппаратного обеспечения, операционных процедур, персонала и оборудования – и располагается в операционном окружении, которое подлежит управлению. Эта модель очень важна и применима и в наши дни.

В 1987 году, по мере увеличения понимания возможности использования компьютеризированных систем в производстве, FDA США отправила четырёх инспекторов на магистерскую (master of science) программу обучения по прикладным информационным технологиям в университет Джорджии в Афинах (США). В 1991 году инспектор FDA посетил производственные площадки Glaxo and Imperial Chemical Industries Pharmaceuticals в Великобритании и Италии, и впервые регуляторы подняли вопрос о недостаточности валидации компьютеризированных систем². Эти инспекции привели к формированию сообщества практиков

GAMP® (*Good automation manufacturing practice – надлежащая практика автоматизации производства*) и разработке общепромышленного ответа в части удовлетворения ожиданий FDA США (см. историю GAMP [8]).

Table 1: Stages in US and EU guidance on the process validation life cycle.³
Таблица 1: Этапы в руководствах США и ЕС по жизненному циклу валидации процесса

Stage Этап	US / США	EU / ЕС
1	Process design	Pharmaceutical development or process design (ICH Q8)
2	Process qualification (PQ)	Qualification and validation
2.1	Qualification of equipment and utilities	Qualification (Annex 15) Installation qualification (IQ) Operational qualification (OQ) Performance qualification (PQ)
2.2	Process performance qualification (PPQ)	Process validation (PV) Traditional Continuous process verification (CPV) Hybrid
3	Continued process verification (CPV)	Ongoing process verification (OPV)

In the early 1990s, the FDA launched their preapproval inspections to affirm that commercial materials had their basis in the pivotal clinical trial process and materials. I had the experience of witnessing an inspector stop an audit because we could not demonstrate that the process being operated was the one used for the clinical trials. In the same inspection, the inspector asked specifically for validation plans and validation summary reports, now considered a central element of the quality system needed for manufacture of drug products.

В начале 1990-х годов FDA запустили предрегистрационные инспекции для подтверждения того, что коммерческая продукция основывается на опорных клинических испытаниях и соответствующих материалах. В моей практике был случай остановки аудита инспектором по причине того, что мы не могли продемонстрировать идентичность функционирующего процесса тому, что был использован на этапе клинических испытаний. В ходе этой же инспекции инспектор запросил, говоря предметнее, валидационные планы и валидационные итоговые отчеты, которые сейчас

³ Даны оригинальные термины, которые отличаются в регуляторных системах FDA и EMA. Детально их сравнение дано в руководстве [ISPE GPG: Process validation](#)

A sequence of FDA investigations of Barr Laboratories that started in 1989 became a huge problem for the company, as inspectors repeatedly observed Barr's failure to follow cGMPs while the company disputed those findings. Ultimately, the conflict landed in the US District Court of New Jersey. In the 1993 case, *United States v. Barr Laboratories, Inc.*, Judge Alfred Wolin declared that process validation is required by GMPs.⁹

In 2004, the FDA published "Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century—A Risk-Based Approach."¹⁰ This included a reference to the revised compliance policy guide (CPG) for process validation.¹¹ Then, in 2011, 30 years after Ed Fry raised concerns and 25 years after Ken Chapman published his paper, the FDA published "Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practice."¹² In this guidance, the FDA adopted a life-cycle approach, moving from process qualification to validation in three stages, Stage 1: Process Design, Stage 2: Process Qualification, and Stage 3: Continued Process Verification.

Between 2005 and 2009, the International Council on Harmonisation (ICH) produced a series of quality guidelines emphasizing the importance of pharmaceutical development, the life cycle, and the framework of quality risk management:¹³

- ICH Q8 Pharmaceutical Development (2005; minor updates 2009)
- ICH Q9 Quality Risk Management (2005)
- ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (2008)

Among the ICH quality guidelines, Q6 (1999), Q7 (2000), Q9, and Q10 specifically require assessment and approval of suppliers. Use of approved suppliers is an

считаются стержневым элементом системы качества, необходимой для производства лекарственных средств.

Цепь расследований FDA в отношении Barr Laboratories, стартовавшая в 1989 году, стала большой проблемой для компании: инспекторы неоднократно выявляли неспособность Barr соответствовать cGMP, в то время как компания предпринимала попытки опровергнуть выявленные несоответствия. В конечном итоге конфликт разрешился в суде Нью-Джерси. В 1993 году при рассмотрении дела США против Barr Laboratories, судья Алфред Волин (Alfred Wolin) провозгласил, что валидация процесса требуется согласно правилам GMP.⁹

В 2004 году FDA опубликовали «Фармацевтические правила GMP для 21 века – подходы на основе оценки рисков». ¹⁰ Это включило в себя ссылки на пересмотренное руководство по соответствию (CPG = compliance policy guide) в отношении валидации процесса. ¹¹ Затем, в 2011 году, через 30 лет после выступления Эда Фрая (Ed Fry) и спустя 25 лет после публикации статьи Кена Чэпмена (Ken Chapman), FDA опубликовала «Руководство для индустрии: Валидация процесса. Основные принципы и практики». ¹² В этом руководстве FDA применила подход на основе жизненного цикла, перемещаясь от квалификации процесса к его валидации в три стадии, Стадия 1. Разработка процесса, Стадия 2. Квалификация процесса и Стадия 3. Продолжающаяся² верификация процесса.

Между 2005 и 2009 гг. Международный Совет по Гармонизации (ICH) выпустил серию руководств, подчеркивающих важность фармацевтической разработки, жизненного цикла и основ управления рисками для качества. ¹³

- ICH Q8 Фармацевтическая разработка (2005; минимальные дополнения 2009)
- ICH Q9 Управление рисками для качества (2005)
- ICH Q10 Фармацевтическая система качества (2008)

Среди руководств ICH в отношении качества, документы Q6 (1999), Q7 (2000), Q9 и Q10 конкретно требуют оценки и утверждения поставщиков. Использование утвержденных поставщиков является важной частью

important part of the quality process. Q7 covers the life-cycle approach for active pharmaceutical ingredients.

In 2007, the American Society for Testing and Materials (ASTM) with ISPE involvement published standard ASTM E2500, Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment.¹⁴ This introduced a risk-based approach to qualification of unit operations in GMP manufacturing that leverages engineering activities to reduce qualification risk.

In 2015, Annex 15: Qualification & Validation was published as part of the EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use.¹⁵ The next year, the EMA published two process validation guidelines.¹⁶ ¹⁷ These guidelines used a similar life-cycle approach to the one used by the FDA; however, staging terminology varies (see Table 1).

In FDA guidance, activities covered by “continued process verification” include routine monitoring of process parameters, trending of data, change control, retraining, and corrective and preventive actions (CAPA). In EMA definitions, “continuous process verification” operates in place of process validation.

процессов качества. Q7 охватывает жизненный цикл в отношении активных фармацевтических субстанций.

В 2007 г. Американское сообщество испытаний и материалов (ASTM) с привлечением ISPE опубликовало стандарт ASTM E2500 - Разработка спецификации, проектирование и верификация фармацевтических и биофармацевтических производственных систем и оборудования. 14 Это внедрило подход на основе оценки рисков к квалификации отдельных операций в производстве по нормам GMP, который позволяет использовать инженерные мероприятия для снижения квалификационных рисков.

В 2015 г. было опубликовано Приложение 15 «Квалификация и валидация» как часть Руководства ЕС по надлежащей производственной практике для лекарственных средств медицинского и ветеринарного применения 15. В следующем году EMA опубликовало два руководства по валидации процессов 16 17 Эти руководства содержат сопоставимый с FDA подход на основе жизненного цикла, однако терминология немного отличается (см. таблицу 1).

В Руководстве FDA виды деятельности, охватываемые продолжающейся верификацией процесса (continued process verification), включают рутинный мониторинг параметров процесса, оценку трендов данных, контроль изменений, переобучение, а также корректирующие и предупреждающие действия (CAPA). В определениях EMA вместо «валидации процесса» применяется термин «непрерывная верификация процесса» (continuous process verification).

At the same time that regulatory authorities were producing guidelines and standards, the pharma industry and others introduced many improvement initiatives, including operational excellence, lean manufacturing, and Six Sigma. Around the world, companies outside of pharma adopted ISO 9000 quality management standards¹⁸ as a basis for their quality system improvements, and they could see the benefits in the supply chains. Some companies could see the benefit of understanding the process as part of validation, but this was in complete contrast to many pharmaceutical companies around the world. In the pharma industry, most did not see process validation as a benefit. Instead, they saw only a necessity to perform three consecutive process validation batches and document that performance.

Throughout the early decades of validation history, I watched the battles between regulatory teams trying to get processes registered with as much information as possible, and production teams that did not want to be too specific because they knew that they might fail in process validation, or later during commercial manufacturing. Much of the resistance to specificity stemmed from the burden of filing regulatory variances for what should be minor process changes operating as part of continuous improvement.

Since the new millennium, with the help of the FDA process analytical technology (PAT) initiative and ICH, more of us in the pharma industry have realized the importance of process development, risk assessment, and process understanding, and have come to understand that allowable limits for critical quality attributes (CQAs) and critical process parameters (CPPs) can establish a rational validation framework to help manufacture safe and effective products reliably.

In the era of science-based process validation and personalized medicine, the number of process performance qualification or process validation (PPQ/PV)

В то время как регуляторные органы издавали руководства и стандарты, фармацевтическая индустрия и другие участники фармацевтической отрасли предложили множество инициатив по улучшению, включая оптимизацию процессов, бережливое производство и подход «шесть сигма». По всему миру компании вне фармсферы внедрили стандарты менеджмента качества ISO 9000 18 в качестве основы для улучшения своих систем качества, что позволило увидеть преимущества в управлении цепями поставок. Некоторые компании смогли увидеть преимущество в понимании процесса как части валидации, но это было в полном контрасте со многими фармацевтическими компаниями по всему миру. Большинство из них не видели никаких преимуществ в валидации процесса и рассматривали ее лишь как необходимость производства трех последовательных валидационных серий и документирования этих действий.

В первые десятилетия истории развития валидации я наблюдал битвы между регуляторными сообществами, старающимися получить как можно больше информации при регистрации процесса, и производственными командами, которые не хотели бы давать чрезмерных подробностей, понимая, что они могут провалиться при валидации процесса или при последующем коммерческом производстве. Большая часть сопротивления в отношении подробностей происходила из-за бремени документирования изменений, имеющих регуляторное влияние, которые должны были бы рассматриваться в качестве несущественных изменений процесса как часть постоянного улучшения.

С наступлением нового тысячелетия, с помощью инициативы процессной аналитической технологии (PAT) от FDA и ICH, большинство из нас в фармацевтической индустрии осознали важность фармацевтической разработки и пришли к пониманию того, что предельные значения критических показателей качества (CQA) и критических параметров процесса (CPP) могут дать рациональное обоснование для объема валидации, способствуя гарантированному производству безопасных и эффективных продуктов.

В эпоху научно обоснованной валидации процесса и персонализированной медицины, количество серий при квалификации эффективности или

batches must be justified for small molecules, large molecules, and advanced therapy medicinal products. We now realize that these processes require real-time monitoring of each batch to maintain them in a state of control. Fortunately, the EMA has stated that continuous process verification may provide a practicable method of managing batch-to-batch consistency, quality assurance, and quality control.[16](#)

ISPE'S Contributions

No history of validation can overlook the significance of ISPE's role in establishing GAMP and commissioning and qualification (C&Q) concepts.

GAMP

GAMP introduced a number of concepts that are important in validation today:

- The life-cycle model concept, which is now seen as fundamental for process validation.
- The expectation to see validation activity defined upfront in validation plans and closed off by formally signed validation reports produced by the regulated company.
- The concept of the user requirement specification (URS) as a basis of qualification. This was developed further by ASTM E2500[14](#) and by the ISPE commissioning and qualification guide.[19](#)
- The concept of using approved suppliers, introduced in 1994.
- The concept of risk assessment, introduced in 2001.
- The V model to link specifications to verification, introduced in 1994. At that time, some companies wrote installation qualification (IQ) and operational qualification (OQ) documents that did not refer to any specifications. This link between specifications and verification is an important part of validation today.
- Key terms to help to focus risk assessment, including patient safety, product quality, and data integrity. In 2017, GAMP published an

валидации процесса (PPQ/PV) должно быть обосновано для малых и больших молекул, а также лекарственных препаратов передовой терапии. Теперь мы осознаем, что эти процессы требуют мониторинга в реальном времени в отношении каждой серии для удержания их в состоянии контроля. К счастью, EMA подтвердила, что непрерывная верификация процесса может быть практичным методом для поддержания постоянства от серии к серии, в том числе в части обеспечения и контроля качества. 16

Вклад ISPE

Говоря об истории валидации, нельзя упустить важную роль ISPE в формулировании концепций GAMP, а также приемки и квалификации (C&Q concept).

GAMP

GAMP предложила несколько концепций, которые важны для валидации в наши дни:

- Модель жизненного цикла, которая сейчас является фундаментальной для валидации процесса;
- Ожидание видеть валидационную деятельность, предварительно определенную в валидационных планах и завершённую в виде формально утвержденных отчетов, разработанных регулируемой компанией;
- Концепция спецификации требований пользователя (URS) как основы квалификации. Это было далее развито в стандарте ASTM E2500 14 и в Руководстве ISPE по приемке и квалификации 19
- Концепция использования утвержденных поставщиков, предложенная в 1994 г.;
- Концепция оценки рисков, предложенная в 2001 г.;
- V-модель для взаимосвязи спецификаций и верификации, предложенная в 1994 г. В то время некоторые компании оформляли документацию по квалификации монтажа (IQ) и квалификации функционирования (OQ) без ссылки на какие-либо спецификации. Эта связь между спецификациями и верификаций является существенной частью валидации в настоящее время;

important guide dealing with data integrity,[20](#) which is a fundamental part of process validation.

C&Q Concepts

The ISPE Baseline Guide Vol. 5: Commissioning and Qualification, originally published in 2001, was revised in 2019.[19](#) The guide describes how systems are commissioned and critical aspects (CAs) and critical design elements (CDEs) are qualified. Critical aspects and critical design elements are linked to QCAs and CPPs. Facilities, equipment, and systems supporting processes should be qualified using these concepts to reduce the burden of non-quality-impacting documentation, and repeat testing, which were notable in the past.

Key aspects of C&Q include:

- Commissioning is executed and documented as Good Engineering Practice (GEP).[21](#)
- Good engineering practice verifies that the URS requirements are all incorporated, have been approved in the design review, and have been tested and documented as working in the acceptance and release report or qualification report.
- In good engineering practice, everything is tested to ensure the system is fit-for-purpose.
- Systems are 100% (GEP) tested during commissioning, with approximately 10% of testing focused on the CAs/CDEs for qualification.
- The focus for qualification is on robust testing and documentation of the CAs/CDEs as appropriate to the level of risk controls applied.

- Ключевые термины, которые помогают сфокусироваться на оценке рисков, включая безопасность пациентов, качество продукта и целостность данных. В 2017 г. GAMP опубликовала важное руководство по работе с целостностью данных 20, которая является фундаментальной частью валидации процесса.

Концепция приёмки и квалификации

Базовое Руководство ISPE (Том 5): Приемка и квалификация, первоначально изданное в 2001 г., было пересмотрено в 2019 г. 19 Руководство описывает, как необходимо осуществлять приёмку систем и как проводить квалификацию критических аспектов (CA = critical aspects) и критических элементов дизайна (CDE = critical design elements). Критические аспекты и критические элементы дизайна связаны с CQA & CPP. Помещения, оборудование и системы, обеспечивающие процессы следует квалифицировать с использованием указанных концепций для снижения излишней нагрузки в виде не влияющей на качество документации и повторного тестирования, на которые делался акцент ранее.

Ключевые аспекты концепции C&Q:

- Проведение и документирование приемки согласно GEP (Good Engineering Practice) – Надлежащей инженерной практике. 21;
- Надлежащая инженерная практика верифицирует, что требования URS учтены и утверждены в ходе экспертизы проекта (design review), протестированы и задокументированы как надлежаще функционирующие в отчёте о приёмке и выпуске в эксплуатацию или в отчёте о квалификации;
- В надлежащей инженерной практике тестирование осуществляется для подтверждения того, что система соответствует своему назначению;
- Системы при приемке на 100% тестируются согласно GEP, с приблизительно 10 % испытаний, сфокусированных на критических

- Lists of tests, test scripts, acceptance criteria, and traceability are all covered by Good engineering practice.
- Computer systems controlling equipment are qualified with the equipment.
- The commissioning and qualification guide is clear that quality does not approve commissioning documents. The guide notes that quality will approve the commissioning and qualification plan and the acceptance and release report.
- Typically, major pharmaceutical companies cover all the engineering associated with a new project in one commissioning and qualification plan and in the final acceptance and release report, so the role of quality assurance is limited to approval of these documents and the use of approved subject matter experts who oversee the qualification work.
- Much of the qualification supporting data can be provided by approved suppliers. The supplier assessment is an important step to deciding the validation strategy, and the validation plan should refer to the use of supplier qualification practices as much as possible.

Looking Forward

- аспектах / критических элементах дизайна (CA/CDE) для целей квалификации;
- Фокус квалификации ориентирован на строгое тестирование и документирование критических аспектов / критических элементов дизайна (CA/CDE), которое соразмерно применяемым мерам контроля уровня риска;
- Перечни испытаний, их сценарии, критерии приемлемости и прослеживаемость входят в сферу GEP;
- Компьютерные системы, контролирующие оборудование, квалифицируются вместе с оборудованием;
- Руководство по приемке и квалификации проясняет, что служба качества не утверждает документы по приемке. В руководстве отмечено, что служба качества утверждает план приемки и квалификации, а также отчеты о приемке и выпуске для эксплуатации;
- Как правило, большинство фармацевтических компаний все инженерные вопросы, связанные с новым проектом, объединяют в единый план приемки и квалификации и в один итоговый отчет, и роль службы обеспечения качества ограничивается утверждением этих документов, а также специалистов-экспертов, оценивающих работы по квалификации;
- Многие данные по квалификации могут быть предоставлены утвержденными поставщиками. Оценка поставщиков является важным шагом для принятия решений в отношении валидационной стратегии, а валидационный план должен как можно шире ссылаться на использование подходов к квалификации поставщиков.

Глядя в будущее

The following are important to incorporate into the proposed new “Validation 4.0” framework that will enable Industry 4.0 changes in the pharmaceutical industry.

Leveraging the Product Life Cycle

The life-cycle model concept builds on the importance of data from pharmaceutical development as a fundamental for process validation. Requirements are an output from development and needed as a baseline for everything—including processes, facilities, utilities, systems, and equipment—to define the CQAs, CPPs, CAs, and CDEs so that these can be verified later. Requirements can be handled as processes and more clearly understood by describing them using illustrative process maps. Processes are further detailed using data maps showing the flow and relevance of information at each step and activity across the end-to-end product life cycle.

Risk Assessment and Controls at Design

This part of the Validation 4.0 framework focuses on aspects of the process or system that are important to patient safety, product quality, and data integrity, and it allows the validation effort to be focused on critical areas.

Process and data maps are used to better understand the risks to the process, and the risks to data. Risk assessment and controls analysis should be started as early as possible during process and system development and specification. The control strategy is an important part of the design, and doing this work early allows for generation of suitable options that lower risk and a clear identification of the data that must be measured to ensure the state of control. Risk assessment can be used to

Важно встроить в предлагаемую систему «Валидация 4.0» следующие моменты, которые дадут возможность провести изменения в фармацевтической отрасли по пути «Индустрия 4.0»

Внедрение жизненного цикла продукта

Концепция использования модели жизненного цикла строится на важности данных с этапа фармацевтической разработки как фундаментальной основы валидации процесса. Требования являются выходными данными с этапа разработки и нужны как база для всех элементов, включая процессы, помещения, инженерные и прочие системы, а также оборудование в целях определения CQA, CPP, CA и CDE таким образом, чтобы их можно было верифицировать позднее. Требования могут быть представлены в виде процессов и более понятны посредством описания их при помощи наглядных карт процесса. Процессы далее детализируются с использованием карт данных, отображающих потоки и релевантность информации на каждом шаге или виде деятельности в сквозном (end-to-end) жизненном цикле продукта.

Оценка рисков и меры контроля в проектировании

Эта часть системы «Валидация 4.0» фокусируется на тех аспектах процесса или системы, которые важны для безопасности пациента, качества продукта и целостности данных, и позволяет сосредоточить валидационные усилия на критических областях.

Карты процессов и данных используются для лучшего понимания рисков в отношении процесса и рисков в отношении данных. Оценка рисков и анализ мер контроля должны начинаться как можно раньше в ходе разработки процесса и системы, а также их спецификаций. Стратегия контроля является важной частью проекта, выполнение этой работы на ранних этапах позволяет создать нужные условия, которые снижают риски и ясно идентифицируют данные, которые следует измерять для обеспечения состояния контроля. Оценка рисков может использоваться для оценки целостности данных, демонстрируя, где необходимы средства управления для гарантирования корректного выполнения процессов.

evaluate data integrity to show where controls are needed to ensure that processes are operating correctly.

Data-Driven Process Validation

As noted previously in Table 1, the US FDA's structure for process validation has three stages:

- Stage 1 is the essential link to the development stage, covering process design and establishing the control strategy. It also includes the design of equipment and automation systems, assessment of input material attributes, process dynamics and variability, and development of strategies for process monitoring and control.
- Stage 2 has two parts: Stage 2.1, qualification of the equipment, utilities, and facility, demonstrates the equipment and systems work as intended. Stage 2.2 demonstrates the robustness of the manufacturing process and the adequacy of the control strategy (i.e., verification of the control strategy).
- Stage 3, continued process verification, provides continual assurance that the process remains in a state of control during commercial manufacture.

Annex 15 of the Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) GMP guide²² describes the requirements for process validation in some detail and includes the points described earlier from US regulations. The PIC/S guide also states that for products developed by a quality by design approach, where it has been scientifically established during development that the control strategy provides a high degree of quality assurance, continuous process verification can be used as an alternative to traditional process validation.

Валидация процесса, обеспечиваемая данными

Как ранее было показано в таблице 1, структура валидации процесса согласно FDA США состоит из трех стадий:

- Стадия 1 является существенной ссылкой к стадии фармацевтической разработки, охватывая разработку процесса и формирование стратегии контроля. Она также включает проектирование оборудования и систем автоматизации, оценку характеристик исходных материалов, динамику процесса и его изменчивость, а также разработку стратегии его мониторинга и контроля.
- Стадия 2 содержит две части: Стадия 2.1 – это квалификация оборудования, систем и помещений, которая демонстрирует, что оборудование и системы работают согласно своему назначению. Стадия 2.2 демонстрирует устойчивость производственного процесса и адекватность стратегии контроля (т.е. верифицирует стратегию контроля).
- Стадия 3 - продолжающаяся верификация процесса, которая предоставляет постоянное гарантирование того, что процесс остаётся в состоянии контроля в ходе коммерческого производства.

Приложение 15 GMP PIC/S 22 описывает требования к валидации процесса в некоторых деталях и включает описанные ранее подходы из регуляторики США. Руководство PIC/S также подтверждает, что для продуктов, разработанных с применением подхода «качество за счет проектирования», при котором на этапе разработки научно обосновывается, что стратегия контроля предоставляет высокую степень обеспечения качества, может быть использована непрерывная

верификация процесса как альтернатива традиционному подходу к валидации процесса.

Conclusion

Validation is here to stay—it is an integral part of regulatory requirements and of the manufacturing component of the healthcare environment. The added value of validation must be to demonstrate that the manufacturing system is fit for the intended use, and that the control strategy clearly reduces the risk to patient safety. Also, validation in itself should not be a barrier to innovation.

Continuous process verification is a key target for Validation 4.0. We need to develop methods that encompass the continuous monitoring of data, from the process and the risks to the control strategy, to ensure our processes are always valid. By building in feedback to the process, we enable a control model that can develop and respond to change, and we can monitor processes in real-time.

Because parts of the model may change during operation, monitoring of the process and risks is necessary and will ensure that we constantly learn more about the process as it becomes mature through the product life cycle. Establishing this concept early and systemizing it in tools is expected to be an effective way to move toward the application of digital twins. A digital twin is a replica of an intended or operating process, which can be used to plan and analyze the process and understand the effect of design and proposed changes.

A stated goal of Validation 4.0 is to potentially eliminate Stage 2 of process validation (verification of the control strategy by testing). By bringing R&D and Stage 3 operations closer together and moving to continuous verification from real-time data, we can speed up the

Заключение

Валидация в любом случае – это неотъемлемая часть регуляторных требований и производственных составляющих в сфере здравоохранения. Добавленная ценность валидации состоит в том, чтобы продемонстрировать, что производственная система соответствует своему назначению, и что стратегия контроля явно снижает риск для безопасности пациента. Также, сама по себе валидация не должна становиться барьером для инноваций.

Непрерывная верификация процесса является ключевой целью «Валидации 4.0». Нам необходимо разрабатывать методы, охватывающие непрерывный мониторинг данных начиная с процесса и рисков и до стратегии контроля, для гарантии того, что процессы всегда валидны. Формируя обратную связь в процессах, мы делаем возможной модель контроля, которая способна развиваться и реагировать на изменения, тем самым позволяя нам мониторировать процесс в реальном времени.

Поскольку части модели могут меняться в ходе функционирования, мониторинг процессов и рисков является необходимым и будет постоянно гарантировать, что мы непрерывно получаем новые знания о процессе, который становится более зрелым по мере развития в ходе жизненного цикла продукта. Ожидается, что применение этой концепции на ранних этапах и систематизация ее в конкретных методах является эффективным путем перехода к последующему применению цифровых двойников. Цифровой двойник является репликой планируемых или существующих процессов, который может использоваться для планирования и анализа процессов, а также для понимания эффекта от проектирования и предлагаемых изменений.

validation process, keep up with innovation in the new digital world, and reduce risks to patient safety.

About the Authors

Anthony J. Margetts, Ph.D.

Principal Consultant, Factorytalk Co., Ltd.

[Dr. Anthony Margetts](#) is Principal Consultant for Factorytalk's Compliance department and a highly experienced and leading international Pharmaceutical and Chemical engineering practitioner and project manager with +30 years working experience in the chemical/pharmaceutical/medical device industries. As Principal Consultant, Dr. Margetts leads key compliance consulting assignments. He is considered a global expert in the fields of GMP compliance and validation for the Pharmaceutical and regulated industries.

He worked for AstraZeneca (formerly Zeneca and ICI Pharmaceuticals) since 1988. He has been responsible for a variety of international projects, e.g. leading teams responsible for technical transfers, new product introductions and preparations for international, European and US FDA pre-approval and regulatory inspections. During his time at ICI/Zeneca/AstraZeneca he managed the introduction of new medical device products, including setting up global supply chains and ensuring their compliance to international standards.

During the 1990's he managed the introduction of new world-wide validation procedures and was the Chairman of a UK Pharmaceutical Industry Group charged with writing a Guideline on Computer Systems Validation which evolved over a number of editions and expanded from UK through Europe, USA

Заявленной целью «Валидации 4.0» является потенциальное устранение Стадии 2 валидации процесса (верификация стратегии контроля путем испытаний). При условии сближения этапа R&D и Стадии 3 и перехода к непрерывной верификации процесса за счет данных в реальном времени мы можем ускорить процесс валидации, поддержать инновации в новом цифровом мире и снизить риски безопасности пациентов.

Об авторах

Энтони Дж. Маргеттс, Ph.D

Ведущий консультант, Factorytalk Co., Ltd.

[Д-р Энтони Дж. Маргеттс](#) является ведущим консультантом комплаенс-подразделения компании Factorytalk в Таиланде, а также многоопытным ведущим «практиком» и руководителем проектов, у которого за плечами 30 с лишним лет опыта в химической/фармацевтической отрасли и в направлении изделий медицинского назначения. В качестве ведущего консультанта Д-р Маргеттс также руководит проектами в области консультирования по вопросам соответствия (комплаенс) и является признанным международным экспертом в сфере соответствия GMP и вопросах валидации в рамках фармацевтической отрасли и регуляторной сферы.

Д-р Маргеттс работал в AstraZeneca (ранее Zeneca и ICI Pharmaceuticals) с 1988 года, будучи ответственным за множество международных проектов, в т. ч. в качестве руководителя групп по технологическому трансферу, выводу на рынок новых видов продукции, а также подготовке к международным, европейским и FDA – предрегистрационным и регуляторным инспекциям.

Во время работы в компаниях ICI/Zeneca/AstraZeneca, Д-р Маргеттс руководил процессами вывода на рынок новых медизделий, включая разработку глобальных цепочек поставок и их соответствие

and Japan and is now called the Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide.

Dr Margetts was chairman for the editorial review of the latest version GAMP 5, published in 2008 which has now become the world wide reference for Computer Validation in the Healthcare Industries.

Dr. Margetts received his BSc in Chemical Engineering from Birmingham, UK in 1967 and his Ph.D. in Chemical Engineering from Birmingham, UK in 1971.

Line Lundsberg-Nielsen, PhD

Managing Consultant, Compliance Consulting, NNE

[Line](#) is a physicist and holds a Ph.D. in PAT. Her background is pharmaceutical manufacturing and development and she is passionate about the Control Strategy.

She works as a Managing Consultant at NNE providing services based on science & risk principles in the areas of QbD, PAT, Control Strategy, Real Time Release Testing, Process Validation, Science and Risk based Qualification and Technology Transfer.

Line has been a member of ISPE for 20 years and has served many roles. She is currently the chair of the global PAT & LCS CoP, a member of the Pharma 4.0 SiG Advisory Board, the Holistic Digital Enablement team as well as the Validation 4.0 team.

международным стандартам. В 90-х годах он руководил внедрением новых международных подходов к валидации и также состоял в роли председателя Сообщества фармотрасли Великобритании, занимающегося написанием Руководства по валидации компьютеризированных систем, которое претерпело несколько редакций, после чего было распространено далее в ЕС, США и Японию, став в последствии Руководством по GAMP (Good Automated Manufacturing Practice Guide)

Энтони Дж. Маргеттс был председателем редколлегии последней версии руководства GAMP® 5, которое является глобальным руководящим документом для валидации компьютеризированных систем в медицинской и фармацевтической промышленности.

Энтони Дж. Маргеттс получил степень бакалавра в области химического инжиниринга и PhD (докторскую степень) в химической инженерии в Бирмингеме, Великобритания.

Лине Лундсберг-Нильсен, PhD

Руководящий консультант по вопросам комплаенс, NNE

Лине Лундсберг-Нильсен имеет докторскую степень в сфере PAT. Её профессиональный опыт включает фармпроизводство и фармразработку, а в рамках профессиональных интересов – Стратегия контроля (Control Strategy).

Лине Лундсберг-Нильсен работает в качестве руководящего консультанта в компании NNE, оказывая услуги на основе научно- и риск-ориентированных принципов в сферах QbD, PAT, Стратегии контроля, Испытаниях при выпуске в реальном времени, валидации процессов, научно- и риск-обоснованных подходах к квалификации, а также трансфере технологии.

Лине является членом ISPE на различных позициях в течение 20 лет. В настоящее время она является председателем глобального управляющего

комитета PAT & LCS CoP, принимает участие в экспертном совете Pharma 4.0 SIG, а также является членом рабочих групп по Комплексному подходу к внедрению Цифровых Инициатив (Holistic Digital Enablement team) и Валидации 4.0.

References / Ссылки

- [1.](#) Agalloco, J. P., and F. J. Carleton. Validation of Pharmaceutical Processes. New York: CRC Press, 2007.
- [2.](#) Dabin, K. “Remembering the Devonport Incident–50 Years On.” Science Museum (blog). Published 20 September 2012. <https://blog.sciencemuseum.org.uk/remembering-the-devonport-incident-50-years-on/> and <https://journal.pda.org/content/56/3/137>
- [3.](#) Medicines Complete. “The Orange Guide.” Royal Pharmaceutical Society. Accessed 8 January 2021. <https://about.medicinescomplete.com/publication/the-orange-guide>
- [4.](#) US Food and Drug Administration. “Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals.” Code of Federal Regulations. Title 21, Chapter 1, Part 211. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>
- [5.](#) US Food and Drug Administration. “Computerized Systems in Drug Processing.” February 1983. <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/ucm074869.pdf>
- [6.](#) US Food and Drug Administration. “Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices.” May 1987. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>
- [7.](#) Chapman, K. “The PAR Approach to Process Validation.” Pharmaceutical Technology 8, no. 12 (1984): 22–36.

- [8.](#) Clark, C., and S. Wyn. “The GAMP® Community Celebrates 21 Years.” *Pharmaceutical Engineering* 33, no. 4 (July/August 2013): 94–95, 97.
- [9.](#) *United States v. Barr Laboratories, Inc.* 812 F. Supp. 458 (D.N.J. 1993). Justia US Law website. <https://law.justia.com/cases/federal/district-courts/FSupp/812/458/1762275>
- [10.](#) US Food and Drug Administration. “Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century—A Risk-Based Approach.” September 2004. <https://www.fda.gov/media/77391/download>
- [11.](#) US Food and Drug Administration. “CPG Sec. 490.100: Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval.” March 2004. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-490100-process-validation-requirements-drug-products-and-active-pharmaceutical-ingredients>
- [12.](#) US Food and Drug Administration. “Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices.” January 2011. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>
- [13.](#) International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. “ICH Quality Guidelines.” Accessed 8 January 2021. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- [14. a. b.](#) ASTM International. *ASTM E2500-07: Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment*. West Conshohocken, PA: ASTM International, 2007. doi:10.1520/E2500-07
- [15.](#) European Commission. “EudraLex, Vol 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification & Validation.”

March 2015.

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf

- [16. a. b.](#) European Medicines Agency. “EMA Guideline on Process Validation for Finished Products—Information and Data to Be Provided in Regulatory Submissions.” November 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf
- [17.](#) European Medicines Agency. “Process Validation for the Manufacture of Biotechnology-Derived Active Substances and Data to Be Provided in the Regulatory Submission.” November 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-manufacture-biotechnology-derived-active-substances-data-be-provided_en.pdf
- [18.](#) International Organization for Standardization. “ISO 9000 Family: Quality Management.” Accessed 8 January 2021. <https://www.iso.org/iso-9001-quality-management.html>
- [19. a. b.](#) International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE Baseline Guide, vol. 5. Commissioning and Qualification, 2nd ed. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, 2019.
- [20.](#) International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE GAMP® Guide Records & Data Integrity. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, 2017.
- [21.](#) International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE Good Practice Guide: Good Engineering Practice. North Bethesda, MD: International Society for Pharmaceutical Engineering, 2008.
- [22.](#) Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S). “Guide to Good

Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes.” July
2018. <https://picscheme.org/docview/1946>