**УДК 004. 054**

**Портянко Т. М.**

кандидат технічних наук, доцент кафедри безпеки життєдіяльності Черкаський державний технологічний університет

**ПРАКТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ФОРМУВАННЯ ВАЛІДАЦІЙНОГО МАЙСТЕР-ПЛАНУ В ПРОЦЕССІ ВАЛІДАЦІЇ КОМП’ЮТЕРИЗОВАНИХ СИСТЕМ**

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

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

**Анотація:** У статті проведено аналіз існуючої нормативної документації та науково- практичних публікацій із валідації комп’ютеризованих систем. Визначені підходи, що необхідно врахувати при розробці валідаційного майстер-плану. Запропоновано структуру та зміст розділів документу. Наведені детальні рекомендації щодо формування розділу по стратегії валідації та персоналу валідаційної групи.

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

**Аннотация:** 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 документа. Приведенны 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.

**Annotation:** 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.

**Постановка проблеми.** Важливою складовою будь-якого виробництва в сучасному світі є комп'ютеризовані системи, що управляють виробничими процесами. Комп'ютеризована система (далі, КС) - це сукупність програмних і апаратних компонентів, які призначені для контролю експлуатації одного або декількох автоматизованих процесів і/або функцій. Вона складається з комп'ютерного обладнання, програмного забезпечення, периферійних пристроїв, компонентів організації мережі і документації, а також охоплює персонал, який взаємодіє з обладнанням і програмним забезпеченням, наприклад, користувачів і фахівців з підтримки інформаційних технологій.

Людина виходить з безпосередньої участі у виробничому процесі і перетворюється в його контролера, передаючи функції управління спеціалізованому програмному забезпеченню. Якщо на підприємстві КС замінює ручну операцію, то це не має призводити до зниження якості продукції, контролю процесу або забезпечення якості [2, с.215]. Саме цим зумовлена необхідність перевірки коректності їх роботи, відповідності міжнародним нормам належної виробничої практики Good Manufacturing Practice (далі, GMP) - тобто проведення валідації. Термін «комп'ютерна валідація» вже давно на слуху, але у багатьох фахівців з якості, відповідальних за проведення цього виду валідації на підриємстві, асоціюється з чимось неймовірно складним, чого потрібно уникати будь-якої ціни. Бажання уникнути комп'ютерної валідації є однією з головних причин того, що при проектуванні виробництва вибираються рішення, які передбачають більш низький рівень автоматизації. Відсутність належної документації в проекті комп'ютеризованої системи істотно збільшує ризик помилок, а також багаторазово збільшує витрати робочого часу на виправлення помилок, внесення змін і, власне, проведення комп'ютерної валідації [10, с.107].

Всі ці фактори роблять організацію та проведення валідаційної діяльності при впровадженні КС на вітчизняних підприємствах актуальним і важливим напрямом досліджень.

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

Основним документом, що на сьогодні являється настановою при створенні комп'ютеризованих систем і проведенні комп'ютерної валідації, є GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice – Належна практика автоматизованого виробництва). Положення цього документу не є обов'язковими до виконання, але він містить методологію, яка допомагає відповідати вимогам GMP. Слід також згадати два нормативних документи, що містять вимоги до КС. Перший документ - це Додаток 11 «Комп'ютеризовані системи» до Настанови з GMP ЄС. Другий документ - 21CFR Частина 11 FDA США «Електронні записи; електронні підписи».

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

Всі ці документи містять загальні вимоги до персоналу, валідації та систем в випадку застосування КС в GMP виробництві. Проте, нормативні вимоги декларують як повинно бути, але не яким чином цього досягти [1, 3, 4].

Прикладні аспекти цієї проблематики розглядаються в основному іноземними авторами (G.С. Wrigley, D. B. Barr, R. C. Fish, J. Y. Lee, Беляєв В.В. [5, 6, 7] та ін.) і деякими українськими фахівцями (Ю. В. Підпружников, О. І. Гризодуб, В.О. Лебединець, Н.А.Тахтаулова, С.В. Медушевский [8, 9, 11,12] та ін.).

Однак, у іноземних та вітчизняних фахівців практично відсутні матеріали по валідації КС і особливо, стосовно окремих локальних питань роз’яснення принципів та підходів до формування валідаційної документації при впровадженні КС, що, на погляд автора, як раз і є виключно важливим моментом для практичного застосування.

**Постановка завдання. Метою статті** є детальне дослідження структури валідаційного майстер-плану, яку необхідно врахувати при формуванні документу та в процессі валідації КС.

**Виклад основного матеріалу дослідження.**

Валідація КС - це досягнення і підтримка відповідності діючим в її відношенні вимогам належних практик (GxP) і придатності для запланованого використання шляхом:

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

Життєвий цикл КС складається з чотирьох основних етапів:

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

Під час етапу концепції, компанія розглядає можливості для автоматизації одного або декількох бізнес-процесів, ґрунтуючись на потребах бізнесу. На цьому етапі необхідно розробити початкові вимоги і розглянути можливі шляхи їх вирішення. Від початкового розуміння масштабів, витрат і вигод, приймається рішення про перехід до етапу проекту. Етап проекту включає в себе планування, оцінку і вибір постачальника КС, специфікацій, конфігурації, верифікації/валідації, що веде до приймання в експлуатацію КС. Експлуатація КС є найдовшим етапом і управляється за допомогою певних процедур, що застосовуються персоналом з відповідною підготовкою, освітою і досвідом. Ключовими аспектами є підтримання контролю (в тому числі безпеки), придатності для передбачуваного використання. Заключним етапом є остаточне завершення експлуатації КС. Він включає в себе рішення про збереження даних, їх міграції або знищення, а також управління цими процесами.

Діяльність з проведення валідації КС необхідно планувати і виконувати в певній послідовності відповідно до чинних нормативних, технічних документів, визначених процедур.

На початковому етапі при підготовці, організації процесу валідації КС та коректного її проведення необхідно скласти валідаційний майстер-план (Validation Master Plan (далі, VMP) - документ, який описує філософію, стратегію і методологію підприємства з проведення валідації [1, с.258]. VMP є документальною основою, що забезпечує високий рівень впевненості, що будь-який механізм, процедура або функція КС буде постійно приводити до очікуваних результатів, а також підтвердження того, що дана 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)), в ньому визначені 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 розроблюваної КС, формування критеріїв прийнятності, на підставі яких буде проводитися перевірка КС на правильність розробки і повноти функціональних можливостей КС [2, с.60].

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

Об'єкти і обсяг заходів по валідації КС, що означені в VMP, встановлюються на підставі всебічного аналізу ризиків (критичності процесу для якості продукту), метою якого є безпека пацієнта, якість продукції і цілісність даних. Ступінь деталізації в VMP повинна відображати ризик, складність, новизну КС, стандартності/нестандартності використовуваного обладнання, технологій, програмного забезпечення.

VMP складається в лаконічній, зрозумілій і читабельній формі, при цьому необхідно уникати жаргону і опису технічних подробиць. У VMP не повинна дублюватися інформація, що міститься в інших документах, але повинні бути посилання на існуючі документи [2, с.61, 10, с.109].

Аналіз літературних джерел дозволив автору сформувати VMP. Даний документ може містити розділи та інформацію наведену в Таблиці 1.

Таблиця 1

| **№** | **Розділи валідаційного майстер-плану** | **Короткий зміст розділу** |
| --- | --- | --- |
| 1 | Вступ та галузь застосування | Вступ містить початкову частину VMP. Даний розділ включає визначення об'єкта валідації, основні аспекти валідації КС. Даний розділ включає наступні підрозділи:   * область застосування КС; * цілі валідаційні проекту; * огляд, підтримка і/або процес внесення змін в VMP. |
| 2 | Огляд КС | Даний розділ описує КС в доступній формі, простими термінами. Розділ включає підрозділи:   * мета проведення валідації та передбачуване використання КС; * детальний опис КС; * огляд архітектури КС. |
| 3 | Організаційна структура | Розділ включає опис ролей та відповідальність для задіянихосіб, наприклад:   * керівника проекту; * департаменту/відділу якості; * власника процесу і/або власника КС . |
| 4 | Управління ризиками якості | Даний розділ описує підхід, що буде застосований до управління ризиками якості, проведення первинної оцінки ризику на основі розуміння бізнес-процесів і оцінки бізнес-ризиків, вимог користувачів, нормативних вимог та відомих функціональних областей. Результати первинної оцінки ризиків включає в себе рішення про те, як регулюється КС GxP (тобто GxP оцінювання), визначає етапи, на яких буде виконуватися оцінювання ризику. |
| 5 | Стратегія валідації | Розділ включає стратегію для досягнення відповідності та забезпечення відповідності призначенню, на основі розгляду:   * оцінки ризику (ризиків); * оцінки компонентів/складових КС і архітектури; * оцінки постачальника.   Повинні бути включені висновки з проведеного оцінювання.  Стратегія валідації повинна описувати:   * модель життєвого циклу КC; * застосування/використання категорій 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 | Даний розділ описує плановані практичні результати впровадження КС. |
| 7 | Критерії приймання | Розділ містить описані критерії приймання для КС (напр., успішне завершення обумовленої фази або етапу проекту). Повинен бути визначений підхід до обробки значних/важливих відхилень. |
| 8 | Контроль внесення змін | В даному розділі визначаються вимоги для контролю внесення змін до проекту, в тому числі посилання на відповідні процедури. Визначаються на якій стадії буде застосовуватися оперативний контроль змін. |
| 9 | Стандартні операційні процедури | Даний розділ визначає стандартні операційні процедури (СОП), які потрібно створити або вдосконалити в результаті впровадження КС, і вказати відповідальних за їх формування, розгляд/перевірку та затвердження. |
| 10 | Додаткові процеси | Даний розділ визначає деталі істотних/важливих додаткових процесів, наприклад:   * навчання (включаючи навчання проектної групи і навчання користувачів); * управління документацією. |
| 11 | Глосарій | Повинні бути включені формулювання будь-яких термінів і абревіатур, які можуть виявитися незнайомі читачеві документа. |

Зважаючи на результати досліджень за даною темою, при створенні VMP у практичних фахівців виникають труднощі при формуванні розділу «Стратегія валідації». Тож на думку автора, інформація, що має бути представлена в вище вказаному розділі підлягає більш детальному поясненню. Отже, при поданні інформації про модель життєвого циклу КC, в розділі «Стратегія валідації», необхідно описати структуру, що визначає послідовність виконання і взаємозв'язку процесів, дій та завдань протягом життєвого циклу КС. Наприклад: каскадна модель, спіральна модель; v-подібна модель. При описі необхідно вказати залежність КС від специфіки, масштабу і складності даного проекту по впровадженню КС та умов, в яких КС створюється, і буде функціонувати, а також відобразити різні етапи життєвого циклу КС, починаючи з моменту виникнення необхідності в КС і закінчуючи моментом виведення з експлуатації.

Так як обсяг робіт, що проводяться при валідації визначається з урахуванням стандартності/нестандартності використовуваного обладнання, програмного забезпечення, то в підрозділі, що описує обрані категорії обладнання та програмного забезпечення вказати, наприклад: системне програмне забезпечення (ПО), мікропрограма (ПО в апаратних пристроях); ПО, готове для використання; конфігуроване ПО; самостійно розроблене спеціальне програмне забезпечення. На думку автора, важливим є той момент, що у деяких випадках окремі модулі можуть відноситись до різних категорій.

В процесі формування стратегії валідації необхідним є відобразити послідовність етапів валідації та перелік необхідної документації на початку і в кінці кожного з етапів, а також вимоги до умов, які повинні бути виконані до приймання результатів проекту по впровадженню 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 вирішення пов’язаних з ними проблем. Тож, стратегія валідації має містити опис взаємозв'язку вимог відповідних специфікацій з отриманими результатами тестування та в зворотному напрямку: від тестування до вимог специфікацій, і як результат - надання простежуваності для забезпечення того, що були перевірені всі діючі елементи специфікацій, включаючи першочергові вимоги. Досить важливим елементом є демонстрація методу, завдяки якому досягнуто простежуваність. В даному розділі необхіднио вказати метод, яким досягається простежуваность, як приклад: 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 стандартів і раніше встановлених вимог, можливість виявляти проблеми і розробляти передбачувані коригувальні дії. Вказати методи оцінки, які повинні бути заплановані для проведення на відповідних етапах життєвого циклу, в залежності 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 в стратегії або в області застосування КС, необхідно 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 діючому виробництві.

Ті показники, які були визначені в період планування валідації (формування VMP) і в подальшому будуть слугувати критеріями прийнятності при 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 [2, с.61, 1, с.215] Особливістю роботи по валідації КС є необхідність спільної співпраці фахівців різного профілю: спеціалістів виробництва, служби якості, валідаційної служби, IT – служби, технічної служби, метрологів і т.д. У валідаційні групи включаються в першу чергу особи, які мають достатню кваліфікацію. При цьому варто враховувати, чи здатний фахівець виконувати роботу, що вимагає високої концентрації уваги.

Першим завданням валідаційних груп є формування необхідних документів по валідації КС та підготовка до випробування (складання протоколів випробувань, форм, визначення методик, визначення критеріїв прийнятності, здійснення технічної та організаційної підготовки, планування етапів валідації і т.д.). Також в їх компетенції - проведення випробувань, документування таких, фіксування відхилень, змін, невиконань, невідповідностей. Нарешті, валідаційні групи повинні займатися інтерпретацією результатів, їх оформленням і аналізом, підготовкою висновків і рекомендацій, складанням звіту.

Необхідно навчати персонал, залучений до проведення валідації. Система його навчання повинна функціонувати ще до початку процесу і включати в себе 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 в валідаційні групи. Однак потрібно пам'ятати, що відповідальність за проведення валідації завжди лежить на самому підприємстві, а не на аутсорсингових фахівцях.

Автор пропонує один з 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 наведеній нижче таблиці 2 описано ролі персоналу, що беруть участь в плануванні і здійсненні заходів щодо валідації КС, разом з розподілом відповідних завдань і обов'язків.

Таблиця 2

| **Роль** | **Опис** |
| --- | --- |
| Власник бізнес процесу | Власник бізнес-процесу/ів є особою, що відповідає за управління бізнес-процесом/ами. Це як правило, керівник функціонального підрозділу або департаменту, який використовує КС. Несе відповідальність за забезпечення того, щоб КС і її функціонал відповідно були придатні для використання за призначенням протягом строку використання. |
| Власник/керівник проекту КС | Власник проекту КС відповідає за проект розробки та впровадження, гарантує доступність, підтримку та обслуговування системи, а також забезпечення безпеки даних, що знаходяться в цій КС, забезпечення належної підготовки для кінцевих користувачів, координації участі інших груп, прийняття відповідних заходів щодо забезпечення відповідності GxP. |
| Користувач КС | Користувач КС є особа, група або відділ фахівців, які використовують дану КС. Відповідає за проходження навчання, виконання тестових бізнес-кейсів, тестування КС на відповідність специфікації вимог користувача. |
| Забезпечення якості/спеціаліст по валідації | Забезпечення якості та фахівець з валідації перевіряють всі валідаційні документи і забезпечують їх відповідність з політикою якості, з діючими вимогами/правилами. Вони координують і контролюють виконання валідаційної діяльності та надання відповідних результатів, з тим щоб забезпечити їх відповідність стандартам і регуляторним вимогам для перевірки КС. |
| IT-відділ | Несе відповідальність за створення і налаштування прав доступу в КС, навчання користувачів роботі в КС, підготовку тестових бізнес-кейсів, безпосереднє тестування КС, розгляд і узгодження протоколів по валідації, розгляд і узгодження звіту з валідації, технічне обслуговування, подальший супровід КС. |

Процес валідації може проводитися самим виконавцем (постачальником КС) або іншою особою, наприклад, замовником КС, що здійснює дії по впровадженню і проведенню цього процесу за планом, у якому відображені елементи і задачі перевірки.

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

**Список літератури:**

1. СТ- Н МОЗУ 42-4.0:2016 Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика Додаток 11,15 МОЗ Київ, 2016 С.335.
2. PIC/S Recommendations PI 006-3 «Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation». 2007. 26 p.
3. FDA Guidance for Industry/ Process Validation: GeneralPrinciples and Practice [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index>.
4. Wrigley G. Facility validation: theory, practice and tools / Graham Wrigley. — Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2004. 142 p. ISBN 0-8493-2340-1.
5. Беляев В. В. Исследование и разработка унифицированных методов валидации в производстве и контроле качества лекарственных средств : автореф. дис. на соискание уч. ступени канд. фармац. наук : спец. 14.04.01 — технология получения лекарств. Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова. 2010. 24 с.
6. Сыбанкулова М.А., Жетерова С.К., Байзолданов Т.Б. Планирование и проведение валидации на фармацевтическом предприятии. Весник Казахского национального университета, 2010. №4. С.210-213.
7. Тахтаулова Н. О., Коваленко С. М., Лебединець В. О. Організаційне забезпечення валідаційних робіт на промислових фармацевтичних підприємствах. Частина I. Розробка організаційної структури валідаційних робіт. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2009. № 2(4). С. 10–15.
8. Тахтаулова Н. О. Ієрархічна структура регламентації валідаційних робіт у межах системи управління якістю фармацевтичного підприємства. Вісник фармації. 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. 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. Технічні роботи. 2016. №3.С. 50-56.