Надлежащая инженерная практика

https://doi.org/10.29296/978-5-7724-0177-4-s5

А.В. Александров¹, М.М. Галагудза², М.Н. Макарова³, Д.В. Петров⁴, А.С. Старовойтов⁴, И.В. Фальковский⁵

- ¹ 000 «Виалек».
- ² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»,
- ³ АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
- 4 000 «Фармбиолайн»,
- ⁵ ФБУ «ГИЛС и НП» Минпромторга России

Надлежащая инженерная практика (англ. — Good Engineering Practice, GEP) определяется как совокупность инженерных методов и стандартов, которые применяются на протяжении жизненного цикла проекта с целью предоставления оптимальных и экономически эффективных решений для соответствия требованиям заказчика и применимым регуляторным требованиям.

Развитие идей GEP началось с создания Международного общества фармацевтической инженерии (International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE). Эта организация была основана в 1980 г. небольшой группой инженеров, специализирующихся в области инновационной фармацевтики, которые считали, что фармацевтической промышленности нужна общественная организация, которая занималась бы вопросами практического применения науки и технологий для технических специалистов. Первоначально в состав организации в Северной Америке вошли инженеры. Со временем география и специализация членов ISPE расширились и теперь в нее входят профессионалы различного профиля, работающие на фармацевтических предприятиях 1.

Сегодня общество содействует развитию технологических процессов нового поколения и инновационных технических решений. Что касается вопросов регулирования, то ISPE уделяет особое внимание тем требованиям, которые влияют или будут влиять на лицензирование объектов, производственных процессов и операций, а также на устойчивость цепочки поставок на протяжении всего жизненного цик-

¹ https://ispe.org/about

ла фармацевтического продукта. ISPE обеспечивает нейтральную среду, в которой члены и эксперты, представляющие интересы промышленности и уполномоченных органов, могут участвовать в открытом диалоге по вопросам, которые в конечном итоге принесут пользу потребителям.

Существенный вклад в эту миссию вносит публикация руководящих документов ISPE, подготовленных профессионалами фармацевтической промышленности ².

Базовые руководства

Базовые руководства, созданные при участии различных глобальных регулирующих органов, предназначены для установления соответствующего минимально приемлемого (базового) подхода.

Baseline Guide Vol 1:	Базовое руководство, том 1:
Active Pharmaceutical Ingredients	Активные фармацевтические ингредиенты
Baseline Guide Vol 2: Oral Solid Dosage Forms 3rd Edition	Базовое руководство, том 2: Твердые лекарственные формы для перорального применения, 3-е издание
Baseline Guide Vol 3:	Базовое руководство, том 3:
Sterile Product Manufacturing Facilities	Производственные мощности для стерильных
3rd Edition	продуктов, 3-е издание
Baseline Guide Vol 4:	Базовое руководство, том 4:
Water & Steam Systems 3rd Edition	Системы воды и пара, 3-е издание
Baseline Guide Vol 5:	Базовое руководство, том 5:
Commissioning & Qualification 2nd Edition	Ввод в эксплуатацию и аттестация, 3-е издание
Baseline Guide Vol 6:	Базовое руководство, том 6:
Biopharmaceutical Manufacturing Facilities	Биофармацевтические производственные
2nd Edition	мощности, 2-е издание
Baseline Guide Vol 7:	Базовое руководство, том 7:
Risk-Based Manufacture of Pharma Products	Производство фармацевтической продукции
2nd Edition	с учетом рисков, 2-е издание

Руководства по надлежащей практике автоматизированного производства (Good automated Manufacturing practice — GAMP 5)

GAMP 5 Guide:	Руководство GAMP 5: Компьютеризированные
Compliant GxP Computerized Systems	системы, совместимые с GxP

² https://ispe.org/publications/guidance-documents

GAMP Guide: Records & Data Integrity	Руководство GAMP: записи и целостность данных
GAMP Good Practice Guide: Calibration Management 2nd Edition	Руководство GAMP по надлежащей практике: Управление калибровкой, 2-е издание
GAMP Good Practice Guide: Computerized GCP Systems & Data	Руководство по надлежащей практике GAMP: Компьютеризированные системы и данные GCP
GAMP Good Practice Guide: Global Info Systems Control & Compliance 2nd Edition	Руководство GAMP по надлежащей практике: Управление глобальными информационными системами и соответствие требованиям, 2-е издание
GAMP Good Practice Guide: GxP Compliant Laboratory Computerized Systems 2nd Edition	Руководство GAMP по надлежащей практике: Лабораторные компьютеризированные системы, соответствующие требованиям GXP, 2-е издание
GAMP Good Practice Guide: GxP Process Control Systems 2nd Edition	Руководство GAMP по надлежащей практике: Системы управления процессами GxP, 2-е издание
GAMP Good Practice Guide: IT Infrastructure Control and Compliance 2nd Edition	Руководство GAMP по надлежащей практике: Контроль и соответствие ИТ-инфраструктуры, 2-е издание
GAMP Good Practice Guide: Manufacturing Execution Systems	Руководство GAMP по надлежащей практике: Системы управления производством
GAMP Good Practice Guide: Operation of GxP Computerized Systems	Руководство GAMP по надлежащей практике: Эксплуатация компьютеризированных систем GxP
GAMP Good Practice Guide: Regulated Mobile Applications	Руководство по надлежащей практике GAMP: Регулируемые мобильные приложения
GAMP Good Practice Guide: Testing GxP Systems 2nd Edition	Руководство по надлежащей практике GAMP: Тестирование систем GxP, 2-е издание
GAMP RDI (Records and Data Integrity) Good Practice Guide: Data Integrity — Key Concepts	Руководство по надлежащей практике GAMP RDI (записи и целостность данных): Целостность данных — ключевые концепции
GAMP RDI (Records and Data Integrity) Good Practice Guide: Data Integrity — Manufacturing Records	Руководство по надлежащей практике GAMP RDI (записи и целостность данных): Целостность данных — производственные записи
GAMP RDI (Records and Data Integrity) Good Practice Guide: Data Integrity by Design	Руководство по надлежащей практике GAMP RDI (записи и целостность данных): Целостность данных в дизайне

Руководства по надлежащей практике (Good Practice Guides — GPGs)

Руководства по надлежащей практике (GPG) отражают текущие нормативные ожидания и передовой опыт, помогают сузить толкование нормативных стандартов для повышения соответствия и качества, эффективности и сокращения затрат. Обычно они сосредотачиваются на вопросе: «как».

Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Assessing Particulate Containment	Оценка удержания твердых частиц,
2nd Edition	2-е издание
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Asset Management	Управление активами
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Booklet Labels	этикетки-буклеты
Good Practice Guide: C&Q of Pharma Water & Steam Systems 2nd Edition	Руководство по надлежащей практике: Подходы к вводу в эксплуатацию и квалификации фармацевтических систем обеспечения водой и паром, 2-е издание
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Clinical Supply Systems	Системы снабжения клиник
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Cold Chain Management	Управление холодовой цепью
Good Practice Guide: Comparator Management	Руководство по надлежащей практике: Управление компараторами (процессами сравнения)
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Controlled Temperature Chamber	Картирование и мониторинг камер
Mapping & Monitoring	с контролируемой температурой
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Critical Utilities GMP Compliance	Соответствие требованиям GMP для критических
How to Be Compliance and Ready	инженерных сетей, как соответствовать
to Provement	требованиям и быть готовыми к доказательству
Good Practice Guide: Decommissioning Pharma Equipment & Facilities	Руководство по надлежащей практике: Вывод из эксплуатации фармацевтического оборудования и инженерных объектов
Good Practice Guide: Development of Investigational Therapeutic Biological Products	Руководство по надлежащей практике: Разработка исследовательских терапевтических биологических продуктов

Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Equipment Reliability	Надежность оборудования
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Good Engineering Practice	Надлежащая инженерная практика
Good Practice Guide: Harmonizing the Definition and Use of NIMPs (Non-Investigational Medicinal Products)	Руководство по надлежащей практике: согласование определения и использования НИМП (неисследованных лекарственных (медицинских) препаратов, препарат, не имеющий статуса исследуемого; зарегистрированный препарат, назначаемый пациентам в ходе клинического исследования)
Good Practice Guide: Heating, Ventilation, & Air Conditioning (HVAC, Heating, Ventilation, and Air Conditioning)	Руководство по надлежащей практике: Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха (HVAC)
Good Practice Guide: HVAC (Heating, Ventilation, and Air Conditioning) & Process Equipment Air Filters	Руководство по надлежащей практике: Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха. Воздушные фильтры для технологического оборудования
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Interactive Response Technology	Технология интерактивного реагирования
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Knowledge Management	Управление знаниями
in the Pharmaceutical Industry	в фармацевтической отрасли
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Maintenance 2nd Edition	Техническое обслуживание, 2-е издание
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Management of Engineering Standards	Управление инженерными стандартами
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Operations Management	Управление операциями
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Ozone Sanitization	Дезинфекция фармацевтических систем
of Pharma Water Systems	водоснабжения с помощью озона
Good Practice Guide: Packaging, Labeling, & Warehousing Facilities	Руководство по надлежащей практике: Упаковка, маркировка и складские помещения
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Process Gases	Технологические газы

Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Process Validation	Валидация процесса
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Project Management	Управление проектами
for Pharmaceutical Industry	в фармацевтической промышленности
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Quality Lab Facilities	Обеспечение качества лабораторий
Good Practice Guide: Sampling Pharma Water, Steam, & Process Gases	Руководство по надлежащей практике: Отбор проб воды, пара и технологических газов
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Single-Use Technology	Технология одноразового использования
Good Practice Guide:	Руководство по надлежащей практике:
Technology Transfer 3rd Edition	Трансфер технологий, 3-е издание

Практические руководства

Руководства предлагают практические советы по регуляторным инициативам, рекомендуя эффективные и рентабельные подходы, технологические достижения, обеспечивая при этом соблюдение нормативных требований. Обычно они сосредотачиваются на вопросе: «что», но могут также предоставить некоторую информацию о реализации.

Guide: Biopharmaceutical Process Development & Manufacturing	Руководство: Разработка биофармацевтических процессов и производство
Guide: Cleaning Validation Lifecycle — Applications, Methods, & Controls	Руководство: Жизненный цикл валидации очистки— приложения, методы и средства управления

Руководства по внедрению жизненного цикла качества продукции (Product Quality Implementation Lifecycle — PQLI)

Руководства PQLI предоставляют информацию по реализации руководств Международного совета по гармонизации (ICH).

PQLI Guide: Part 1 — Product Realization	Руководство PQLI, часть 1: Создание продукции
using QbD (Quality by design):	с использованием подхода QbD (качественного
Concepts & Principles	проектного решения): концепции и принципы

PQLI Guide: Part 2 — Product Realization using QbD (Quality by design): Illustrative Example	Руководство PQLI, часть 2: Создание продукции с использованием принципа QbD (качественного проектного решения): иллюстративный пример
PQLI Guide: Part 3 — Change Management System	Руководство PQLI, часть 3: Система управления изменениями
PQLI Guide: Part 4 — Process Performance & Product Quality Monitoring System	Руководство PQLI, часть 4: Система мониторинга параметров процесса и качества продукции

Руководства по улучшению качества лекарственных средств (Advancing Pharmaceutical Quality — APQ)

Данная серия руководств (к публикации запланировано 4 руководства) является частью новейшей инициативы ISPE «Улучшение качества лекарственных средств» (APQ), комплексной программы оценки и повышения качества управления в организации.

Программа APQ, основанная на модели фармацевтической системы качества (ФСК), включенной в ICH Q10, представляет собой отраслевой подход, направленный на повышение качества фармацевтической продукции.

APQ Guide: Corrective Action & Preventive Action (CAPA) System	Руководство APQ: Система корректирующих и предупреждающих действий (CAPA)
APQ Guide: Management Responsibilities & Review (MRR)	Руководство APQ: Ответственность и анализ со стороны руководства

Собственно аббревиатура GEP начала применяться широко в начале 2000-х годов преимущественно в фармацевтической отрасли как продолжение концепции надлежащих практик GxP (GMP, GDP и др.).

Общие принципы надлежащей инженерной практики (GEP) изначально были структурированы в руководстве ISPE («Руководство по надлежащей практике: надлежащая инженерная практика»), которое было издано в 2008 г. Данное руководство дает представление о жизненном цикле инженерных объектов от инжиниринга, разработки концептуального проекта вплоть до вывода объекта из эксплуатации. Охват и взаимосвязь принципов GEP иллюстрируются в руководстве ISPE при помощи следующей схемы (см. рисунок).

В рамках GLP-PLANET II в докладе руководителя группы компаний «Виалек», ведущего аудитора Европейской организации качества (EOO), аккредитованного



Охват и взаимосвязь принципов GEP (перевод выполнили Спицкий О.Р., Александров А.В., 2013).

консультанта Фармакопеи США (USP) Александра Владимировича Александрова ³ были перечислены ключевые моменты GEP:

- профессиональное и компетентное управление проектами (процессы, методы и персонал);
- слаженный и структурированный проект, закупки у надежных поставщиков, реализация проекта и беспроблемная сдача-приемка;
- понимание и корректное восприятие:
 - потребностей производства в последующей эксплуатации производственных систем:
 - законодательных требований в отношении безопасности продукта, здоровья персонала и окружающей среды;
 - признанных отраслевых и общесистемных международных стандартов, производственных практик и лучшего опыта;

³ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/aleksandrov-a.v..pdf

• надлежащая документация по действующему производству и техническому обслуживанию и доказательство соответствия действующим правилам и принципам.

Требования к инженерным объектам начали развиваться с первых версий GMP и закономерно, что проектирование и обслуживание объектов, обеспечивающих фармацевтическое производство, рассматриваются в руководствах ISPE более детально, в то время как требования к техническому обеспечению указываются в GLP значительно реже и недостаточно подробно. При этом объекты, в рамках которых применяются принципы GLP, чрезвычайно разнообразны и включают лаборатории различного назначения (химико-аналитические, технологические, микробиологические, клинические, патоморфологические и др.).

Начальник отдела инжиниринга и проектирования ФБУ «ГИЛС и НП» <u>Игорь Всеволодович Фальковский в докладе «Особенности взаимодействия заинтересованных сторон при создании контрольных и исследовательских лабораторий» рассмотрел управление взаимодействием заинтересованных сторон при организации лабораторий на основе надлежащей инженерной практики (GEP) как системы инженерного менеджмента, который призван обеспечить выработку оптимальных и экономически эффективных решений для соответствия требованиям заказчика и применимым регуляторным требованиям в данной области:</u>

- Распоряжение Правительства РФ № 2067-р от 8 ноября 2013 г. «Об утверждении перечня документов в области стандартизации» (с изменениями на 26 апреля 2017 г.);
- Постановление Правительства РФ № 1227 от 20 сентября 2019 г. «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам GLP, соответствующим принципам GLP ОЭСР»;
- Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения ЛС».

Также И.В. Фальковский осветил этапы реализации проекта лаборатории и работу проектной команды и рассказал о проектах, разработанных Отделом инжиниринга и проектирования ФБУ «ГИЛС и НП».

Отдельного рассмотрения требуют вопросы проектирования и обслуживания объектов лабораторного животноводства.

Вопросы, связанные с проектированием вивариев, были рассмотрены Даниилом Валерьевичем Петровым, технологом-проектировщиком компании Фармбиолайн 5:

- 1. Основные принципы в организации технологии в виварии.
- 2. Зачем нужно реализовывать принципы GLP в виварии.
- 3. Какие изменения в технологию вносит GLP.
- 4. Что дает организация вивария по GLP.
- 5. Принципы организации технологических процессов.
- 6. Этапы разработки и реализации проекта вивария.
- 7. Актуальные правовые вопросы и нестыковки при организации технологии в виварии.

⁴ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/falkovskij-i.v..pdf

⁵ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/petrov-d.v..pdf

Отдельно Д.В. Петров рассмотрел российскую нормативную базу в отношении организации вивариев:

- СП 2.2.1.3218–2014 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (№ 51, утверждено 29.08.14);
- Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. Пер. с англ. Под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС, 2017;
- Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.10. по охране животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22Sep2010 on the protection of animals used for scientific purposes);
- ГОСТ 33215–2014. Правила оборудования помещений и организации процедур;
- ГОСТ 33216–2014. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами;
- ГОСТ 33217–2014. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими:
- ГОСТ 33218–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами;
- ГОСТ 33219–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями.
- ГОСТ 31884–2012. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP.
- ГОСТ 33044–2014. Принципы надлежащей лабораторной практики.

Эти же вопросы поднимались годом ранее на конференции GLP-PLANET I (2020) генеральным директором ООО «Фармбиолайн» Андреем Святославовичем Старовойтовым, и отчасти рассмотрены в статье М. Н. Макаровой (2019).

Д.В. Петровым были обсуждены состав помещений в виварии, зонирование на «чистые» и «грязные» помещения, поточность перемещения персонала, животных, кормов и подстилочных материалов, чистого и грязного инвентаря, оборудования, отходов жизнедеятельности животных, медицинских отходов и пр.

При этом нельзя забывать, что в виварии располагаются не только животные, но и рабочие места сотрудников и, следовательно, виварий относится к общественным, а также к административным и бытовым зданиям (СП 44.13330.2011 «Административные и бытовые здания»). При этом проект и эксплуатация должны удовлетворять:

- СП 118.13330.2012 «Общественные здания и сооружения»;
- СП 44.13330.2011 «Свод правил. Административные и бытовые здания. Актуализированная редакция СНиП 2.09.04–87 (с Поправкой, с Изменениями № 1, 2, 3)»;
- СанПиН 2.1.3684–21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

Работа с проектом вивария начинается с постановки следующих задач:

- План участка/здания/части здания (актуальный), отведенного для размещения вивария. Возможность организации подъездов к зданию.
- Видовой состав лабораторных животных. Планируемое количество единовременно содержащихся животных каждого вида с указанием статуса здоровья.
- Планируемые исследования. Примерный объем работ.
- Планируется ли работа на животных с патогенными биологическими агентами, каких групп?
- Особенности материалов, применяемых в работе (ПБА, цитостатики, радиоактивные вещества или др.).
- Планируется ли разведение животных в рамках эксперимента, каких видов и какое количество животных планируется воспроизводить в год?
- Необходимое количество манипуляционных, операционных, прозекторских, процедурных, диагностических кабинетов. Количество, площади (если есть особые требования к площади), назначение по каждому указанному помещению.

В соответствии с этими задачами может потребоваться дополнительно учесть требования:

- ГОСТа Р ИСО 14644-1-2017 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды»;
- ГОСТа Р 56640–2015 «Чистые помещения. Проектирование и монтаж. Общие требования».

Д.В. Петров подчеркнул наличие следующих «нестыковок» в нормативных документах:

- **1. Температурные диапазоны** содержания животных и диапазоны допустимой влажности очень сильно отличаются в разных документах:
 - СП. 2.2.1.3218–14, п. 3.3. В помещениях по обслуживанию и содержанию животных температура воздуха обеспечивается в пределах 20–26 °С (для мышей, крыс, песчанок, морских свинок), 16–22 °С (для кроликов).
 - ГОСТ 33216–2014, п. 4.2.3. Грызуны содержатся при температуре 20–24 °С, относительной влажности в диапазоне от 45 до 65%, а песчанки от 35 до 55%.
 - РД-АПК. 3.10.02.02–09, п. 3.5. Диапазоны температур содержания животных (грызуны от 18 до 22 °C, кролики от 15 до 18 °C).

Аналогичные вопросы были рассмотрены и в докладе Евгении Дмитриевны Бондаревой «Влияние отклонения влажности воздуха на здоровье лабораторных животных. Оценка риска» ⁶, где в результате мониторинга показателя влажности в течение года на нескольких видах грызунов и мини-пигах было установлено, что риски влияния на здоровье экспериментальных животных минимальны, но требуют непрерывного мониторинга.

Вопросы при изменении показателей температурного режима в помещениях содержания лабораторных грызунов недавно были затронуты в работах Дилары

⁶ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/bondareva-e.d..pdf

Рафаеловны Каргопольцевой и соавт. (2019 а, б), в которых небольшие отклонения температуры от установленных режимов (снижение до 17 °С и повышение до 30 °С) не оказывали существенного воздействия на клиническое состояние животных и не влияли на биохимические и гематологические показатели крови.

2. Материалы внутренней отделки

- ГОСТ 33215–2014, п. 3.2.1. Полы должны иметь гладкую, водонепроницаемую, нескользкую и легко поддающуюся влажной уборке поверхность, устойчивую к повреждениям стеллажами и другим тяжелым оборудованием. Потолки и стены должны быть устойчивы к повреждениям, иметь гладкую, водонепроницаемую и легко поддающуюся мойке поверхность.
- СП. 2.2.1.3218–14, п. 3.1. Потолки, стены и полы всех помещений должны быть гладкими, водонепроницаемыми, без нарушения целостности, признаков поражения грибком.
- РД-АПК. 3.10.02.02–09, п. 3.2. Стены вышеперечисленных помещений... должны быть покрыты глазурованной плиткой. Потолки в указанных помещениях, а также стены и потолки в остальных помещениях и коридорах окрашиваются масляной краской.

3. Характер размещения животных

- ГОСТ 33215–2014, п. 3.2.3. Несовместимые виды животных, например, хищники и жертвы или животные с различными требованиями к среде обитания не должны содержаться в одном помещении. Хищники и жертвы должны содержаться за пределами видимости, слышимости или распространения запахов друг друга.
- ГОСТ 33044–2014, п. 3.3.1.2. Помещения должны быть спланированы таким образом, чтобы было обеспечено максимально изолированное проведение каждого исследования различных видов.
- РД-АПК. 3.10.02.02–09, п. 2.1... помещения для содержания подопытных животных (отдельные для каждого вида) или (по согласованию с органами государственного ветеринарного и санитарного надзора) разделенные на секции по видам животных.

4. Порядок обращения с отходами

- СанПиН 2.1.3684–21, п. 157. Отходы, инфицированные и потенциально инфицированные микроорганизмами 3–4-й группы патогенности (эпидемиологически опасные отходы, далее класс Б), в том числе: материалы и инструменты, предметы, загрязненные кровью и (или) другими биологическими жидкостями... Отходы от деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний 1–2-й группы (исправлено) патогенности, а также в области использования генно-инженерно-модифицированных организмов в медицинских целях (эпидемиологически опасные отходы, далее класс В), в том числе:... отходы вивария...
- Постановление Правительства Российской Федерации от 4 июля 2012 г. № 681 «Об утверждении критериев разделения медицинских отходов на классы по степени их эпидемиологической, токсикологической,

радиационной опасности, а также негативного воздействия на среду обитания». Критерием опасности медицинских отходов класса Б является инфицирование (возможность инфицирования) отходов микроорганизмами 3–4-й группы патогенности, а также контакт с биологическими жидкостями.

Также эти и другие проблемы обращения с отходами вивариев рассмотрены в работе Е. Д. Бондаревой (2020).

В 2020 г. в докладе директора Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России Михаила Михайловича Галагудза был проведен анализ инженерных систем вивария. К основным инженерным системам вивария он отнес:

- 1) систему вентиляции, обогрева и кондиционирования воздуха (HVAC);
- 2) диспетчеризацию инженерных систем и параметров микроклимата;
- 3) электроосвещение и силовое электрооборудование;
- 4) систему водоподготовки и водоочистки для поения животных и для технологического оборудования;
- 5) лифтовое оборудование и технологические подъемники;
- 6) отопление, водоснабжение и канализацию;
- 7) систему видеонаблюдения, интернет, телефонию;
- 8) систему контроля доступа, охранную и пожарную сигнализацию;
- 9) противопожарные мероприятия и оповещение людей при эвакуации.

М.М. Галагудза обратил внимание коллег на техническое обслуживание и особенности эксплуатации вивария, которые включают поддержание работоспособности инженерных систем (инженерная эксплуатация зданий) и работы по наладке и обслуживанию оборудования (техническая эксплуатация) и в результате функционирования обеспечивают продление срока службы зданий и сооружений, а также их инженерных систем. «Работа службы эксплуатации незаметна; заметно ее отсутствие!», — особо подчеркнул он в докладе.

Также М.М. Галагудза дал перечень автономных систем вентиляции для групп помещений вивария/питомника:

- «чистая» зона для помещений содержания животных;
- «чистая» зона для помещений операционного блока (забарьерный сектор);
- санируемая зона санпропускники;
- «грязная» зона вивария (коридоры, санузел, лифтовые холлы);
- моечное отделение;
- общелабораторные помещения;
- складские и технические помещения;
- санузлы и душевые;
- административные помещения и помещения общего назначения;
- система дымоудаления;
- отдельные вытяжные системы для работы с агрессивными или опасными химическими агентами.

M.M. Галагудза отметил, что высокие требования к функционированию инженерных систем предъявляются в рамках аккредитации по AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International), и продемон-

стрировал пример заполнения данных о функции системы вентиляции, обогрева и кондиционирования воздуха, рассказал об особенностях обогрева и охлаждения воздуха с целью поддержания оптимального микроклимата в помещениях содержания животных и удовлетворительного уровня влажности. Были освещены области применения отдельных вытяжных систем, это:

- патоморфология:
 - стол вырезки,
 - станция заполнения формалином,
 - шкаф хранения влажного архива;
- химическая лаборатория;
- генератор пара перекиси;
- автоматические СО₂-боксы для эвтаназии;
- места использования газовой анестезии (нижний + верхний отвод);
- шкаф хранения летучих реагентов;
- шкаф хранения химических отходов (отработанные растворы и пр.).

Рассмотрены управление параметрами жизнеобеспечения животных, а также их контроль и снижение рисков.

Основная обеспокоенность при эксплуатации объектов лабораторного животноводства относится к электросиловому оборудованию и категории электроснабжения.

Категории надежности электроснабжения (ПУЭ-7 п. 1.2.17–1.2.21 «Категории электроприемников и обеспечение надежности электроснабжения»):

Электроприемники первой категории — электроприемники, перерыв электроснабжения которых может повлечь за собой опасность для жизни людей, угрозу для безопасности государства, значительный материальный ущерб, расстройство сложного технологического процесса, нарушение функционирования особо важных элементов коммунального хозяйства, объектов связи и телевидения. Электроприемники первой категории в нормальных режимах должны обеспечиваться электроэнергией от двух независимых взаимно резервирующих источников питания, и перерыв их электроснабжения при нарушении электроснабжения от одного из источников питания может быть допущен лишь на время автоматического восстановления питания.

Из состава электроприемников первой категории выделяется особая группа электроприемников, бесперебойная работа которых необходима для безаварийной остановки производства с целью предотвращения угрозы жизни людей, взрывов и пожаров. Для электроснабжения особой группы электроприемников первой категории должно предусматриваться дополнительное питание от третьего независимого взаимно резервирующего источника питания.

В качестве третьего независимого источника питания для особой группы электроприемников и в качестве второго независимого источника питания для остальных электроприемников первой категории могут быть использованы местные электростанции, электростанции энергосистем (в частности, шины генераторного напряжения), предназначенные для этих целей агрегаты бесперебойного питания, аккумуляторные батареи и т. п.

Электроприемники второй категории — электроприемники, перерыв электроснабжения которых приводит к массовому недоотпуску продукции, массовым

простоям рабочих, механизмов и промышленного транспорта, нарушению нормальной деятельности значительного количества городских и сельских жителей.

Электроприемники третьей категории — все остальные электроприемники, не подпадающие под определения первой и второй категорий.

В соответствии с этой классификацией на объектах животноводства:

- по I особой категории должны быть обеспечены операционные, питомник, слаботочное оборудование, лифтовое оборудование, аварийное освещение, автоматика вентиляции, пожарно-охранная сигнализация (дизель-генератор, переключение без паузы);
- по I категории освещение, холодильное оборудование, климатические камеры, некоторое технологическое оборудование (два источника снабжения, переключение до 10 с);
- по II и III категориям комплекс остальных электроприемников (один источник электропитания).

Вопросы контроля заданных технологических параметров в помещениях вивария были подняты в докладе руководителя инженерной службы Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России Юрия Анатольевича Калинина «Создание автоматизированной системы диспетчеризации микроклимата чистой зоны SPF вивария» 7. Он поделился опытом внедрения автоматизированной системы диспетчеризации и обозначил решенные вопросы:

- сбор и хранение информации параметров микроклимата: помещений чистой зоны и операционных блоков, фармацевтических холодильников, криохолодильников и кормового холодильника;
- отображение картины микроклимата помещений чистой зоны;
- формирование отчетов по каждой локации за выбранный период;
- информирование о выходе параметров микроклимата за допустимые пределы посредством автоматического бота-информатора.

Также Ю.А. Калинин отметил, что при внедрении системы диспетчеризации необходимо учитывать:

- наличие резервных датчиков для быстрой замены;
- возможность отключения любого из датчиков без препятствий работе сети:
- резервное питание для датчиков и сервера, автоматическое резервное копирование базы данных;
- резервный сервер на случай выхода из строя основного;
- валидацию для сертификации по стандартам GLP.

Ранее на конференции в 2020 г. GLP-PLANET I были рассмотрены вопросы квалификации инженерных сетей. В своем докладе директор 000 «Лаборатория валидации» Олег Игоревич Алешкович дал рекомендации для проведения квалификационных испытаний, указал на объекты валидации, подробно остановился на этапах квалификационных испытаний.

Отдельно О.И. Алешкович рассказал о целостности данных и соответствии их принципам ALCOA+ в компьютеризированных системах (КС) как неотъем-

⁷ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/kalinin_yurij.pdf

лемой части валидации программного обеспечения. Рассмотрел жизненный цикл данных и их архивирование и уничтожение. Он назвал в качестве основных мероприятий по валидации КС следующие:

- документирование спецификаций конфигурации системы;
- ограничение параметров конфигурации безопасности для системных администраторов независимым персоналом;
- отключение параметров конфигурации, позволяющих перезаписывать и повторно обрабатывать данные без возможности отслеживания;
- ограничение доступа и применение штампов времени/даты.

99% ошибок компьютера сидит в полуметре от монитора



О.А. Алешкович выразил уверенность, что выполнение принципов обеспечения целостности данных ALCOA+ и валидации КС в целом гарантирует, что события и данные в системе должным образом задокументированы и могут использоваться для принятия обоснованных решений.

Тематику валидации КС в своем докладе продолжил IT специалист ФГБУН ИТ ФМБА России Алексей Валерьевич Яцеленко в ходе конференции GLP-PLANET I (2020), прежде всего предложив разобраться с определением КС — это программно-аппаратный комплекс, предназначенный для выполнения определенной функции или группы функций.

В состав КС обычно входит:

- оборудование;
- программное обеспечение;
- периферийные устройства;
- персонал, определение уровней доступа;
- документация, например, руководства и стандартные операционные процедуры (СОП).

Процесс валидации дает документальное свидетельство, позволяющее заключить с высокой степенью уверенности, что КС работает, как определено спецификациями, а также в соответствии с нормативными требованиями.

A. B. Яцеленко познакомил коллег с категориями КС, определенными в GAMP 5 Guide: Compliant GxP Computerized Systems (см. таблицу).

Также он познакомил слушателей с этапами и критериями валидации компьютеризированных систем в организации, начиная с разработки валидационного мастер-плана (Validation Master Plan), документа, в котором представлены перечень систем, подлежащих валидации, сроки и должностные лица, ответственные за каждый этап валидации данной системы.

Определения в Руководстве GAMP 5: Соответствующие компьютеризированные GxP-системы (GAMP 5 Guide: Compliant GxP Computerized Systems)

Категория. Тип	MP 5 duide: Compliant uxP Computerized Пример	Действия
1.1. ПО (программное обеспечение) высокого уровня	Операционные системы; сервера, сервера баз данных; средства статистической обработки; офисные пакеты; электронные таблицы и пр.	Задокументировать версию ПО и операционной системы; проверить при установке (эксплуатации); функциональность проверяется при тестировании приложения
1.2. Средства обеспечения работоспособности компьютеризованной системы	Службы обновления ПО; системы управления локальной сетью; безопасность доступа; антивирусные системы; службы обновления ПО	Задокументировать версию ПО; необходима проверка на работоспособность, управляемость
2. FirmWare (прошивки, драйвера)	Микропрограмма, ПО в аппаратных устройствах	Задокументировать версию (при наличии)
3. Неконфигурируемое ПО	Стандартное ПО для решения различных процессов без возможности видоизменять под потребности организации	Необходимо проведение URS; FS не обязательно; разработать СОП и программу по обучению персонала; проверить правильность имени и версии пакета ПО
4. Конфигурируемое ПО	DCS — распределенная система управления (Distributed Control System); диспетчерское управление; сбор данных, например пакет SCADA; LIMS — система управления лабораторной информацией (ЛИС — лабораторная информационная система)	Проверка правильности установки, версии ПО; тесты, основанные на оценке рисков; проверка функциональности; подготовка персонала; СОП; проверка соответствия требованиям URS
5. Самостоятельно разработанное специальное ПО	Система, разрабатываемая под заказ сторонними организациями либо собственным IT-отделом. По возможности провести аудит поставщика ПО. Если отсутствует документальная система качества для контроля разработки ПО, поставщик (IT-отдел) должен руководствоваться GAMP (Good Automated Manufacturing Practice, Надлежащая практика автоматизированного производства)	Проверка правильности установки, версии ПО; анализ программного кода, если необходимо; тесты, основанные на оценке рисков; проверка функциональности; подготовка персонала; тестирование сборки модулей программы, если таковые есть; СОП; проверка соответствия требованиям URS

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Бондарева Е.Д. Надлежащее обращение с биологическими и медицинскими отходами вивариев. Лабораторные животные для научных исследований. 2020. № 1. https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-01.
- 2. Каргопольцева Д.Р., Макарова М.Н., Зуева А.А., Кильдибеков К.Ю. Оценка потенциальных рисков, возникающих при снижении температуры содержания лабораторных животных за пределы рекомендованных диапазонов по влиянию на основные биологические показатели // Лабораторные животные для научных исследований. 2019а. № 4. https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-02.
- 3. Каргопольцева Д. Р., Крышень К. Л., Макарова М. Н., Кательникова А. Е., Зуева А. А., Матичин А. А., Гайдай Д. С. Оценка потенциальных рисков, возникающих при повышении температуры содержания лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки) за пределы рекомендованных диапазонов: влияние на основные биологические показатели // Лабораторные животные для научных исследований. 2019б. № 3. https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-03-09.
- 4. Макарова М.Н. Аудит доклинического центра: система координат. Лабораторные животные для научных исследований. 2019. № 1. https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-05.
- 5. Спицкий О.Р., Александров А.В. Надлежащая инженерная практика (GEP). URL: http://www.vialek.ru/press/articles/665/ (дата обращения 07.2021 г.).