

к ТКП 437-2017 (33050) Производство лекарственных средств. Валидация процессов очистки

В каком месте	Напечатано	Должно быть
Раздел 2	ТКП 096-20XX (33050)	ТКП 096-2017 (33050)
Приложение В. Формула (В.2)	$PDE = \frac{NOAEL \times BW}{F1 + F2 + F3 + F4 + F5}$	$PDE = \frac{NOAEL \times BW}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$

(ИУ ТНПА № 3-2018)

№ 2023111093416.338556.34800.34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минсклиттеркапс"
Дата печати: 11.11.2023 09:34:16 Распечатан Сиволош Юрий Николаевич для Сиволош Юрий Николаевич

**ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС
УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ**

ТКП 437-2017 (33050)

**Производство лекарственных средств
ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ОЧИСТКИ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
ВАЛІДАЦЫЯ ПРАЦЭСАЎ АЧЫСТКІ**

Издание официальное

**Министерство здравоохранения
Республики Беларусь**

Минск

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН и ВНЕСЕН Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр ЛОТИОС» (государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС»)

2 Утвержден и введен в действие постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 декабря 2017 г. № 107

3 ВЗАМЕН ТКП 437-2012 (02041)».

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Издан на русском языке

Содержание

Введение	IV
1 Область применения.....	1
2 Нормативные ссылки.....	1
3 Термины и определения.....	1
4 Общие положения.....	2
5 Валидация процессов очистки оборудования.....	3
Приложение А (справочное) Обзор методов отбора проб, применяющихся при валидации очистки.	10
Приложение Б (рекомендуемое) Пример группирования продукции и определения «наихудшего случая» для валидации очистки.....	15
Приложение В (рекомендуемое) Расчет пределов допустимого содержания остатков загрязнений.	18
Библиография.....	23

Введение

Готовые лекарственные средства и фармацевтические субстанции могут быть загрязнены веществами из другой продукции, моющими/дезинфицирующими средствами, микроорганизмами или другими материалами (например, частицами, переносимыми по воздуху, пылью, смазочными веществами). Одно и то же оборудование обычно используется в производстве различных лекарственных средств. Для предотвращения перекрестной контаминации каждой последующей продукции чрезвычайно важными являются адекватные процедуры очистки.

При выполнении процедур очистки оборудования необходимо строго следовать тщательно разработанным и валидированным методам. Это в равной степени относится к производству готовых лекарственных средств и фармацевтических субстанций.

Валидация очистки является документированным доказательством того, что утвержденная процедура очистки будет обеспечивать степень чистоты технологического оборудования, достаточную для производства других видов лекарственных средств или фармацевтических субстанций.

Целью валидации очистки является подтверждение надежности процедуры очистки, чтобы во время текущего производства избежать постоянного контроля качества очистки или свести его к минимуму.

В настоящем техническом кодексе установившейся практики обобщен современный отечественный и зарубежный опыт валидации процессов очистки технологического оборудования в целях обеспечения качества и безопасности лекарственных средств.

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ОЧИСТКИ

Вытворчасць лекавых сродкаў ВАЛІДАЦЫЯ ПРАЦЭСАЎ АЧЫСТКІ

Manufacture of medicinal products
Cleaning validation

Дата введения 2018–04–01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает общие требования к валидации процедур очистки технологического оборудования в фармацевтическом производстве в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP). Валидация очистки применяется к критическим процессам очистки оборудования, сопровождающимся переходом от производства одного вида продукции к другому. Требования и рекомендации, содержащиеся в техническом кодексе, применимы к производству готовых лекарственных средств и фармацевтических субстанций.

Требования технического кодекса относятся к валидации процессов очистки от остатков предыдущей продукции, моющих/дезинфицирующих средств, а также контролю микробиологической контаминации оборудования. В техническом кодексе не рассматриваются вопросы валидации специализированных процедур очистки/деконтаминации, применяемых в производстве биотехнологической продукции, например, удаления вирусов или микоплазм.

Положения настоящего технического кодекса не распространяются на процессы очистки технологической одежды.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические кодексы:

ТКП 030-2017 (33050) Надлежащая производственная практика

ТКП 096-20XX (33050) Производство лекарственных средств. Порядок подготовки помещений и оборудования

ТКП 432-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний

ТКП 441-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Микробиологический мониторинг производственной среды

ТКП 596-2016 (33050) Производство лекарственных средств. Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье для идентификации рисков при производстве различных лекарственных средств на одном участке

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие технических нормативных правовых актов в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА) по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют следующие термины с соответствующими определениями, установленные в ТКП 030, ТКП 096, ТКП 432, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 допустимое ежедневное воздействие (PDE) (Permitted Daily Exposure): Доза конкретного

Издание официальное

вещества, которая не вызовет негативных последствий, если лицо подвергается воздействию этой дозы ежедневно в течение всей жизни.

3.2 очистка на месте (cleaning-in-place; CIP): Метод очистки внутренних поверхностей частей оборудования или всей производственной системы без необходимости разборки или с минимальной их разборкой.

4 Общие положения

4.1 Планирование и выполнение валидации очистки технологического оборудования в производстве лекарственных средств должно осуществляться на основе требований ТКП 030, ТКП 096, ТКП 596.

4.2 Все операции по очистке технологического оборудования должны выполняться в соответствии с детальными утвержденными документированными процедурами (СОП) и протоколироваться. Как правило, при очистке между производством серий одного и того же вида продукции и очистке при переходе к производству другого вида продукции используются разные методы, что должно быть отражено в процедуре. Соответствующие процедуры очистки должны разрабатываться для всех поверхностей оборудования, вступающих в контакт с продукцией. Кроме того, при разработке процедур очистки необходимо учитывать части оборудования, в которые может попасть продукция во время производственного процесса (например, прокладки, фланцы, вал мешалки, вентиляторы сушилок, нагревательные элементы и т.д.).

4.3 Процедуры очистки критических поверхностей технологического оборудования, вступающих в контакт с различными видами продукции, должны быть валидированы в установленном порядке [1] – [4].

Основная цель валидации заключается в документированном подтверждении эффективности процедур очистки, а именно, способности постоянно достигать установленных и обоснованных критериев по допустимому содержанию загрязнений на очищенной поверхности оборудования.

Применение СОП по очистке с подтвержденной эффективностью является одной из мер по предотвращению перекрестной контаминации и контаминации в целом в фармацевтическом производстве.

4.4 Валидация очистки в производстве лекарственных средств должна проводиться, как правило, по следующим видам загрязнений [2]:

- остатки фармацевтической субстанции;
- остатки моющего и/или дезинфицирующего средства или органического растворителя (если применимо);
- уровень микробиологической загрязненности поверхности;
- полупродукты или продукты разложения (если применимо).

В определенных случаях может возникнуть необходимость проверять во время валидации наличие остатков вспомогательных веществ на поверхности очищенного оборудования (например, трудноудаляемых компонентов, красителей).

4.5 При наличии обширной и постоянно обновляющейся номенклатуры лекарственных средств на предприятии (участке, цехе) рекомендуется разработать и утвердить отдельную программу валидации очистки (основной план валидации очистки).

4.6 Основные требования, предъявляемые к выполнению валидации очистки оборудования:

- распределение ответственности за выполнение работ по валидации;
- разработка подробных планов валидации очистки всех видов оборудования, предназначенного для обработки различной продукции; тары и систем трубопроводов, которые могут контактировать с разными видами продукции;
- установление и обоснование критериев приемлемости результатов очистки;
- составление детального плана отбора проб, основанного на анализе риска загрязнений, обоснование методов отбора проб;
- разработка и валидация методов анализа остатков загрязнений в пробах;
- подробное протоколирование результатов испытаний, проверок, наблюдений и всех отклонений;
- составление итогового отчета о валидации очистки оборудования;
- установление требований к контролю изменений процедур очистки и их ревалидации.

4.7 Если в качестве модели валидации очистки используется подход наихудшего случая, должен быть обоснован выбор продукта для наихудшего случая и оценено влияние новых продуктов

на участок. Если нет единого продукта для наихудшего случая при использовании многоцелевого оборудования, при выборе наихудшего случая следует учитывать такие показатели как токсичность и значение *PDE*, а также растворимость. Валидация очистки по наихудшему случаю должна проводиться для каждого используемого метода очистки. Для процедур очистки, связанных с очень сходными видами продукции и процессами, допускается выбрать репрезентативный ряд сходных видов продукции и процессов. В таких случаях можно провести одно валидационное исследование с использованием подхода «наихудший случай».

4.8 Для доказательства того, что процесс очистки является валидированным, процедура очистки должна быть проведена не менее трех раз и соответствовать критериям приемлемости.

4.9 Визуальный контроль чистоты составляет важную часть критериев приемлемости при валидации очистки, однако его неприемлемо использовать в качестве единственного критерия.

Практика «испытывать, пока не будет чисто» считается неприемлемой. Такой подход предполагает последовательное повторение очистки, отбора проб и испытаний до тех пор, пока не будет достигнут допустимый предел содержания остатков загрязнений. Если для системы или оборудования имеется валидированный процесс очистки, практика «испытывать, пока не будет чисто» не требуется. Подобная практика не должна рассматриваться в качестве замены валидации процедур очистки.

Примечание – Практика повторного отбора проб и испытаний свидетельствует о невалидированном процессе очистки, поскольку указывает на возможность наличия неприемлемого уровня содержания остатков продукции и других загрязнений вследствие неэффективного процесса очистки.

4.10 Валидация должна учитывать уровень автоматизации процесса очистки. Если используется автоматический процесс, должен быть валидирован заданный нормальный рабочий диапазон вспомогательных систем. Если используется ручной процесс, должна быть проведена оценка переменных факторов, которые влияют на эффективность очистки, например операторы, уровень детализации процедур (например, кратность промывки и т.д.). Если для ручной мойки были выявлены переменные факторы, в качестве основы для валидации очистки должны использоваться ситуации наихудшего случая.

4.11 Во время валидации процессов очистки должен быть подтвержден допустимый интервал времени между окончанием производственного процесса и началом очистки, а также между окончанием очистки и началом следующего цикла производства. Валидированные интервалы времени должны быть учтены при окончательном утверждении СОП по очистке.

4.12 Необходимо установить допустимое количество серий одной и той же продукции, обрабатываемых в оборудовании по принципу кампаний, без необходимости выполнения его полной очистки.

4.13 Для исследуемых лекарственных средств или продукции, которая производится нечасто, вместо валидации очистки может быть использована верификация очистки. Если применимо, верификация очистки должна осуществляться после каждой серии.

4.14 Если валидация показала недостаточную эффективность или непригодность процедуры очистки для какого-либо оборудования, для такого продукта должно использоваться выделенное оборудование.

Если удаляемые вещества являются токсичными или опасными, то в порядке исключения вместо них при проведении валидации можно использовать материалы, моделирующие физико-химические свойства таких веществ.

5 Валидация процессов очистки оборудования

5.1 Документация

5.1.1 Необходимо разработать план валидации очистки, устанавливающий порядок выполнения валидации процесса очистки. В таком плане следует указать:

- цель валидации;
- ответственность за выполнение и утверждение валидационных испытаний;
- описание очищаемого и контрольно-аналитического оборудования;
- интервал времени между завершением технологического процесса и началом процедур очистки;
- процедуры очистки (СОП), которые должны применяться для каждого лекарственного средства, каждой производственной системы или части оборудования;
- количество последовательных циклов очистки (для систем СІР);

- контролируемые параметры процесса очистки при использовании автоматизированных систем CIP;
- любые требования к текущему контролю (например, использованию кондуктометрии, pH-метрии, анализу общего органического углерода);
- методы отбора проб, включая обоснование данного метода отбора проб;
- четко установленные места для отбора проб;
- данные исследований по извлекаемости остатков с поверхности оборудования (при необходимости);
- методики испытаний, включая предел обнаружения и предел количественного определения для используемых методов;
- критерии приемлемости, включая обоснование установления конкретных пределов;
- другие продукция, процессы и оборудование, в отношении которых будет проводиться запланированная валидация в соответствии с концепцией «группирования»;
- срок проведения повторной валидации.

5.1.2 Должен быть составлен заключительный отчет о валидации. В выводах такого отчета необходимо указать, успешно ли прошел валидацию процесс очистки. Отчет должен включать:

- описание всех отклонений в процедурах очистки или отбора проб по сравнению с планом валидации;
- все результаты химических и физических испытаний, включая все наблюдения, сделанные во время валидации;
- заключение по результатам испытаний со всеми необходимыми рекомендациями, сделанными на основании полученных результатов.

Процесс очистки, для которого доказано его соответствие содержащимся в плане валидации критериям приемлемости, считается валидированным.

5.1.3 Процесс очистки должен быть изложен в документированной процедуре (СОП), которая должна включать следующее:

- цель проведения очистки;
- наименование оборудования и идентификационный номер (для схожих или идентичных видов оборудования можно использовать одну и ту же процедуру очистки оборудования);
- достигаемый уровень чистоты (одну и ту же СОП можно использовать для промежуточной (между сериями одной и той же продукции) и полной заключительной очистки оборудования);
- описание мер предосторожности;
- указания о степени демонтажа оборудования;
- перечень принадлежностей и материалов для очистки;
- подробное постадийное описание операций;
- информация о моющих и дезинфицирующих средствах (концентрация, объемы, время и температура обработки);
- требования к качеству воды для мойки/приготовления моющих и дезинфицирующих растворов, воды для промывки/ополаскивания;
- описание сушки оборудования (если применимо);
- критерии визуального осмотра после очистки;
- требование о маркировании очищенного оборудования.

5.1.4 Записи об очистке следует хранить таким образом, чтобы была легко доступна следующая информация:

- очищенная зона или части оборудования;
- персонал, который выполнял очистку;
- время выполнения очистки;
- вид очистки (полная или не полная) (если применимо);
- ссылка на процедуру, в которой описан порядок очистки;
- название продукции, обрабатываемой на оборудовании до его очистки.

Записи по очистке должны быть авторизованы сотрудником, проводившим очистку, и лицом, ответственным за производство, а также периодически проверяться службой качества.

5.2 Порядок выполнения валидации очистки

Выполнение валидации очистки включает в себя следующие основные стадии:

- проведение процесса очистки оборудования в строгом соответствии с СОП;

- визуальная проверка чистоты оборудования на отсутствие видимых загрязнений и занесение результатов проверки в протокол валидации очистки;
- при положительных результатах визуального осмотра оборудования осуществляется отбор проб в соответствии с планом (всегда вначале отбираются пробы для микробиологических испытаний, затем – остальные пробы);
- передача проб в химическую и микробиологическую лаборатории;
- анализ проб на содержание загрязнений;
- занесение полученных результатов в протоколы валидации очистки;
- сравнение результатов испытаний с критериями приемлемости;
- составление отчета о валидации.

Если полученные результаты не отвечают критериям приемлемости, не следует сразу повторять валидацию очистки. Необходимо еще раз оценить эффективность процесса очистки, работу операторов, используемое оборудование для оптимизации процесса очистки. Перед повторным проведением валидации необходимо откорректировать процесс очистки (например, моющие средства, температуру жидкости для промывки, операции очистки), модифицировать оборудование и/или провести переподготовку операторов.

5.3 Персонал

Персонал, который выполняет очистку, должен быть обучен применению процедур очистки, прошедших валидацию. Для всего проведенного обучения следует иметь протоколы обучения.

Процедуру очистки, осуществляемую вручную, трудно подвергать валидации, поскольку такие операции весьма вариабельны. Поэтому работу лиц, выполняющих очистку вручную, необходимо регулярно контролировать.

Персонал, выполняющий отбор проб для химического анализа и микробиологических испытаний, а также визуальный осмотр очищенного оборудования должен пройти соответствующее обучение. Для контроля эффективности техники отбора проб методом смывов (см. 5.6.3) рекомендуется использовать тесты с искусственным загрязнением поверхностей различных материалов известным количеством вещества, остатки которого будут анализироваться во время валидации очистки.

5.4 Оборудование

Все производственное оборудование должно иметь конструкцию, обеспечивающую возможность легкой очистки и визуального осмотра очищенных поверхностей. Части оборудования, вступающие в контакт с продукцией, должны иметь гладкие поверхности и быть изготовлены из инертных материалов.

Следует тщательно изучить конструкцию оборудования. Необходимо определить критические зоны (наиболее трудные для очистки и визуального осмотра), особенно в больших системах, в которых применяются полуавтоматические или полностью автоматические системы очистки на месте (CIP). Критические участки оборудования должны быть четко определены в СОП по очистке и плане валидации. Рекомендуется в качестве приложения к СОП по очистке использовать схемы или фотографии оборудования с указанием таких критических участков.

Следует использовать специально предназначенное оборудование для:

- продукции, которую трудно удалить (например, смолистые или клейкие остатки в производстве нерасфасованной продукции);
- продукции, представляющей большую опасность (например, биологические или сильнодействующие лекарственные средства, обнаружение которых может оказаться трудным при концентрациях ниже допустимого предела).

Части оборудования, которые трудно чистить (например, рукавные фильтры для сушилок с кипящим слоем, полимерные шланги), также должны быть специализированными.

В производстве фармацевтических субстанций, особенно активных химических соединений, таких как некоторые стероиды, необходимо учитывать наличие побочных продуктов, если не используется специально предназначенное для их производства оборудование.

5.5 Микробиологические аспекты

В процессе валидации следует оценивать потенциал контаминации микроорганизмами и/или, если уместно, эндотоксинами.

Следует принимать во внимание, что существуют условия, благоприятные для размножения микроорганизмов (например: влага, определенная температура, трещины и шершавые поверхности), а также учитывать продолжительность периода, предшествующего очистке. Одна из целей очистки – предотвращение чрезмерной микробной контаминации.

Определение периода, предшествующего очистке, и (при необходимости) условий содержания оборудования до очистки, а также времени между очисткой и повторным использованием оборудования должно составлять часть валидации процедур очистки. Это должно обеспечить уверенность в том, что текущий процесс очистки и порядок хранения оборудования не создадут условий для роста микроорганизмов.

Как правило, оборудование следует хранить в сухом состоянии. Ни при каких обстоятельствах по окончании процесса очистки недопустимо оставлять в оборудовании «застойную воду».

Контроль бионагрузки посредством адекватной очистки и соответствующего хранения оборудования является важным для обеспечения того, что последующая стерилизация или процедуры санитарной обработки позволят достигнуть необходимого уровня гарантии стерильности. Он также важен для контроля содержания пирогенов в стерильном производстве, поскольку процессы стерилизации оборудования могут не обеспечивать необходимую степень инактивации или удаление пирогенов.

5.6 Отбор проб и оценка результатов

5.6.1 Пробы необходимо отбирать в соответствии с планом валидации очистки.

5.6.2 Как правило, применяются два метода отбора проб: отбор проб непосредственно с поверхности (метод смывов) и отбор проб без непосредственного контакта с поверхностью (анализ промывного раствора). Обычно наиболее предпочтительным является сочетание этих двух методов, особенно в тех случаях, когда части оборудования труднодоступны для отбора проб непосредственно с поверхности. Если используется метод промывных вод, отбор проб должен быть выполнен при последнем ополаскивании в процедуре очистки. Для всех используемых методов отбора проб должна быть продемонстрирована возможность извлечения для всех контактирующих с продуктом материалов в оборудовании, с которых отбираются пробы.

Сначала следует провести проверку оборудования на наличие видимых остатков загрязнений визуально. При проверке должно быть обращено особое внимание на трудно очищаемые участки. Они должны выглядеть чистыми, без следов продукции или моющего средства. Если результаты визуального осмотра являются удовлетворительными, следует сначала приступить к отбору проб, предназначенных для микробиологического, затем для химического контроля.

5.6.3 Отбор проб непосредственно с поверхности

Следует определить пригодность материала, используемого для отбора проб, а также среды для отбора проб. Выбор материала для отбора проб может повлиять на возможность точного отбора пробы. Важно убедиться в том, что среда для отбора проб/растворитель имеют удовлетворительное качество и пригодны для использования.

Прямой отбор проб с поверхностей (метод смывов) используется для прямой оценки качества очистки тех поверхностей оборудования, с которыми соприкасается продукция. Этот метод позволяет определять фактически имеющиеся количества остатков загрязнений на трудноочищаемых участках оборудования. Преимущество данного метода заключается в том, что «высушенные» или нерастворимые в воде остатки могут быть удалены механическим способом. Пробы следует отбирать с определенных участков с помощью трафарета (стандартный размер 25 см²/тампон) и тампона, пропитанного средой растворения для определяемых веществ. Затем содержимое тампона экстрагируют и определяют количественное содержание загрязняющего вещества. Отдельные участки оборудования обрабатываются полностью, при этом необходимо учитывать площадь их поверхности при выполнении последующих расчетов.

Техника отбора проб с использованием тампонов должна быть по возможности стандартной (приложение А).

При выборе участков, с поверхности которых будут отбираться пробы методом смывов, следует учитывать состав материалов (например, стекло, сталь, полимеры), основные элементы оборудования (например, лопасти, стенки, крышка) и «наихудший случай» для очистки (например, отводные трубки, уплотняющие прокладки). Участки отбора проб должны быть подробно указаны в плане и протоколах валидации.

5.6.4 Анализ промывного раствора

Анализ последней порции промывной воды/растворителя дает возможность проводить отбор проб с большой площади поверхности. Кроме того, могут быть оценены недоступные зоны

оборудования, которое обычно не может быть разобрано. Однако при этом следует учитывать растворимость загрязняющих веществ. Использование этого метода позволяет проводить отбор проб с очищаемых на месте систем (CIP). Метод можно применять для анализа содержания остатков загрязнений на поверхности демонтированных и очищенных критических частей и деталей.

Оборудование необходимо очистить и высушить в соответствии с СОП. Затем его нужно промыть небольшим объемом воды очищенной/воды для инъекций или органическим растворителем. Жидкость для отбора проб данным методом следует выбирать, исходя из растворимости загрязняющего вещества и пригодности ее для последующего анализа.

Примечание – Органические растворители для очистки и ополаскивания используются, как правило, в производстве фармацевтических субстанций.

Затем необходимо отобрать и проанализировать пробы жидкости на содержание остатков продукции/моющих средств. Рассчитывают общее количество содержащихся в растворе остатков и сравнивают полученные результаты с критериями приемлемости.

Неспецифические методы анализа, такие как измерение удельной электропроводности, определение содержание общего органического углерода, как правило, применяются для текущего мониторинга уже валидированного процесса очистки. Тем не менее, их допускается использовать для реакторов, смесителей, центрифуг и трубопроводов, пробы из которых могут быть отобраны только путем слива промывной воды/растворителя.

Для получения достоверных результатов эффективности очистки оборудования возможно провести анализ последнего конденсата пара, используемого для обработки оборудования, что обеспечивает достижение труднодоступных мест. Кроме того, пар обладает хорошей растворяющей способностью по отношению к липофильным веществам, например, мазевым основам. Однако применение данного метода ограничено оборудованием закрытого типа, стерилизуемым насыщенным паром.

5.6.5 Метод с использованием плацебо

Плацебо может использоваться для валидации очистки в сочетании с методами смывов с поверхности и анализа промывной воды/растворителя. Сущность метода заключается в производстве на очищенном оборудовании серии плацебо с последующим анализом содержания предыдущей продукции в составе плацебо. Метод является достаточно трудоемким и имеет ряд недостатков. В частности, невозможно быть уверенным, что загрязнения равномерно распределены по поверхности оборудования. Кроме того, если остатки загрязнений состоят из достаточно крупных частиц, они могут неравномерно распределиться по материалу плацебо. Еще одной проблемой является сильное разбавление загрязняющего вещества в достаточно большой массе материала плацебо.

5.6.6 Отбор проб для микробиологических испытаний

Для продукции с высоким содержанием воды и питательных веществ (например, мази, кремы, растворы глюкозы) требуется проведение микробиологических испытаний. Кроме того, на содержание микроорганизмов следует испытывать оборудование с конструкцией, в которой легко удерживается и застаивается вода.

Для проверки критических поверхностей оборудования нужно использовать стерильные тампоны и специальные контактные пластины с питательной средой. Во время снятия отпечатка агар может попасть на оборудование, поэтому необходима последующая обработка поверхностей спиртом или другим дезинфицирующим средством для удаления остатков питательной среды.

Подробно отбор микробиологических проб с поверхностей оборудования рассматривается в ТКП 096 и ТКП 441.

5.7 Моющие и дезинфицирующие средства

Следует оценить эффективность процедур очистки в отношении удаления остатков моющего и/или дезинфицирующего средства. Требуется установить допустимые пределы содержания моющего/дезинфицирующего средства после очистки. В идеальном случае остатки моющих/дезинфицирующих средств не должны быть обнаружены. Во время валидации процедур очистки необходимо учитывать способность моющего/дезинфицирующего средства к разложению.

Производитель лекарственных средств должен знать составы моющих/дезинфицирующих средств. Если такая информация отсутствует, то необходимо выбрать альтернативные моющие/дезинфицирующие средства, состав которых можно определить. В качестве руководства могут быть использованы предписания, относящиеся к пищевым продуктам. Производитель должен сделать все возможное, чтобы поставщик моющих средств уведомлял его о любых критических изменениях в составе моющего средства.

5.8 Методики испытаний

Методики испытаний должны пройти валидацию до проведения валидации процессов очистки.

Валидация методик испытаний должна включать, по крайней мере, определение следующих аналитических характеристик:

- прецизионность, линейность и избирательность (для специфического метода определения);
- предел обнаружения;
- предел количественного определения;
- извлекаемость определяемого вещества с поверхности;
- воспроизводимость.

Методики испытаний, используемые для обнаружения остатков продукции или других загрязняющих веществ, должны быть по возможности специфичны для анализируемого вещества/группы соединений, а используемые методы – обладать достаточной чувствительностью. Как правило, предел количественного определения метода должен быть, по крайней мере, в два раза ниже, чем допустимое количество определяемого вещества в пробе.

Примечание – Наиболее пригодными методами анализа остатков продукции, удовлетворяющими критериям высокой чувствительности и специфичности, являются хроматографические методы с использованием разных типов детекторов: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газожидкостная хроматография (ГЖХ) и высокоэффективная тонкослойная хроматография (ВЭТХ). Метод иммуносорбентного ферментативного анализа (ELISA) используется, как правило, для количественного определения биополимеров с наличием антигенных участков. Из неспецифических методов анализа наиболее широко применяются спектроскопия в УФ-области и области видимого света, определение содержания общего органического углерода, измерение pH и удельной электропроводности, реже – измерение силы поверхностного натяжения.

Если остатки загрязняющих веществ в пробах не обнаруживаются, это не означает, что они полностью удаляются с поверхности в результате очистки. В протоколах валидации следует указывать, что содержание остатков загрязнения на поверхности оборудования ниже валидированного предела обнаружения при использовании данного аналитического метода.

Методики испытаний следует проверять в сочетании с используемыми методами отбора проб для доказательства того, что загрязняющие вещества могут быть удалены с поверхности оборудования, а также для того, чтобы показать эффективность и постоянство их удаления. Это необходимо осуществить до составления какого-либо заключения по результатам испытания проб. Отрицательный результат может быть получен также вследствие использования при отборе проб неправильных технических приемов.

Примечание – Коэффициент извлекаемости вещества с поверхности выше 0,8 считается очень хорошим показателем, ниже 0,5 – неприемлемым; его величину необходимо учитывать при расчетах содержания анализируемого вещества в пробах.

Для количественного определения остаточного содержания каждой фармацевтической субстанции могут быть использованы методики для испытания готовой продукции. Методика испытания продукции может потребовать внесения изменений, что может быть связано, например, с методом отбора проб с поверхностей оборудования.

Обычно количественное определение проводят только для активных действующих веществ. Однако, если известно, что вспомогательное вещество может, например, вызывать аллергию, то в процессе очистки необходимо контролировать его содержание в отбираемых пробах. В дополнение к специфическому методу химического анализа при определенных обстоятельствах (наличии легко разлагающихся соединений) может потребоваться проведение скрининга с использованием тонкослойной хроматографии.

В производстве биологических лекарственных средств использование специфических по отношению к продукции (например, иммунохимических) методов количественного определения может быть неадекватным для контроля переноса биологических субстанций в последующую продукцию. Отрицательный результат может быть следствием денатурации протеиновых эпитопов (антигенных участков в макромолекулах). В таких случаях целесообразно дополнительно использовать анализ проб на содержание общего белка или общего органического углерода для обнаружения протеиновых остатков.

5.9 Установление пределов

Производитель должен установить пределы допустимого остаточного содержания продукции, моющих и/или дезинфицирующих средств на поверхностях оборудования, вступающих в контакт с

различными видами продукции. Пределы должны быть обоснованными, достижимыми и поддающимися проверке.

Подход к установлению пределов может быть следующим:

- специальная валидация очистки для каждого из лекарственных средств;
- группирование лекарственных средств и выбор лекарственного средства, представляющего «наихудший случай» (см. приложение Б);
- группирование лекарственных средств по группам риска (например, легкорастворимые лекарственные средства, лекарственные средства со сходной активностью, высокотоксичные лекарственные средства, трудно растворимые и трудно анализируемые лекарственные средства).

Пределы допустимого переноса остатков продукта предпочтительно должны основываться на расчетах допустимого ежедневного воздействия (PDE), если эти данные доступны. Приемлемое ежедневное воздействие определяет предел, при котором пациент может подвергаться ежедневному воздействию на протяжении всей жизни с приемлемыми рисками, связанными с неблагоприятными последствиями для здоровья. Расчеты PDE должны быть документированы.

В случаях, когда доступность фармакологических или токсикологических данных ограничена, например, для химических веществ, сырья, промежуточных продуктов или АФИ в ранних стадиях клинических испытаний, пределы могут быть рассчитаны другими методами, например, основанными на терапевтических дозах, на критерии 10 ppm, на LD₅₀. В этих случаях канцерогенный, генотоксический и потенцирующий эффект этих продуктов должен быть оценен токсикологами.

Обоснование выбранного значения должно быть задокументировано в отчете об оценке рисков, содержащем все дополнительные ссылки. Также должно быть подтверждено удаление любых используемых чистящих (моющих) средств. Критерии приемлемости должны учитывать потенциальный кумулятивный эффект нескольких единиц оборудования в линии.

Следует учитывать, что макромолекулы и пептиды разрушаются и денатурируются при воздействии экстремальных значений pH и/или тепла и могут стать фармакологически неактивными. Таким образом, токсикологическая оценка может оказаться неприменимой в данных обстоятельствах.

Предел содержания для определенных аллергенов, пенициллинов, цефалоспоринов, сильнодействующих стероидов и цитотоксинов должен быть ниже предела обнаружения с помощью наиболее чувствительных из доступных методов испытаний. На практике это может означать, что для производства таких лекарственных средств используются специально предназначенные для них комплекты оборудования и помещения.

Нельзя быть уверенным в том, что загрязняющее вещество распределено по всей системе равномерно. Ошибочно считать также, что остатки загрязняющего вещества можно одинаково равномерно удалить с поверхности оборудования, или, что контаминация может происходить только на начальном этапе производства серии.

При установлении пределов содержания остатков продукции недостаточно сосредоточить внимание только на активных действующих веществах, поскольку гораздо более трудным может быть устранение продуктов их химического разложения (в случае легко разлагающихся веществ).

Пределы могут быть количественно выражены как массовая доля в последующей продукции (ppm), предел содержания остатков загрязнений на единицу площади поверхности (мкг/см²), предел содержания остатков загрязнений в пробе (мкг/пробу или мкг/мл, ppm для пробы промывной воды). Примеры расчета пределов допустимого содержания остатков загрязнений приводятся в приложении В.

Рекомендации по предельному содержанию жизнеспособных аэробных микроорганизмов на поверхности очищенного оборудования приводятся в ТКП 096. Присутствие микроорганизмов из группы энтеробактерий на поверхности очищенного оборудования является недопустимым.

5.10 Программа мониторинга чистоты оборудования и контроль изменений

После проведения валидации должен осуществляться мониторинг чистоты оборудования для текущей оценки эффективности процесса очистки и подтверждения валидированного статуса процесса.

При проведении мониторинга могут быть использованы не все использованные при валидации аналитические методики, а наиболее простые из них (например, определение pH, проводимости и пр.) наряду с визуальной проверкой чистоты поверхностей высушенного оборудования на наличие

остатков продукции и (или) моющих средств. Периодически следует также контролировать содержание микроорганизмов и эндотоксинов, где требуется.

6 Контроль изменений

6.1 Должна быть в наличии документированная процедура на внесение изменений, влияющих на эффективность или воспроизводимость процесса очистки. Любые изменения валидированных процедур должны быть обоснованы, документально оформлены и утверждены, включая оценку необходимости проведения ревалидации.

6.2 К изменениям, которые возможно требуют выполнения повторной валидации, относятся следующие:

- изменения в процедуре очистки;

- изменения в методиках испытаний;

- изменения источников исходных материалов;

- изменения в составе продукции и/или технологических процессах;

- постановка на производство нового вида продукции (введение новой производственной рецептуры);

- использование новых моющих/дезинфицирующих средств или состава моющих средств;

- использование процедуры очистки для нового оборудования.

6.3 Процедуры очистки, выполняемые вручную, следует подвергать повторной оценке чаще, чем системы «очистки на месте».

Приложение А (справочное)

Обзор методов отбора проб, применяющихся при валидации очистки

А.1 Метод смывов

А.1.1 Метод заключается в протирке в установленном порядке определенной площади поверхности (например, 25 см²) тампоном, головка которого изготовлена из материала, пригодного для сорбции остатков загрязнений. Для улучшения извлечения анализируемых веществ тампон для отбора проб увлажняется соответствующим растворителем (водой, органическим растворителем или их смесью, буферным раствором). Затем головка тампона обрабатывается по специфицированной методике для перевода остатков загрязнений в раствор, который в дальнейшем анализируется.

А.1.2 Главным преимуществом данного метода является возможность непосредственного отбора проб с критических участков очищенного оборудования. Остатки загрязнений могут удаляться механически, что особенно важно для извлечения с поверхности засохших или плохо растворимых субстанций.

А.1.3 К недостаткам метода смывов можно отнести, прежде всего, то, что компоненты пробоотборного материала (тампона) могут экстрагироваться в раствор, мешая выполнению анализа. Более того, воспроизводимость отбора проб невысока и сильно зависит от индивидуальной техники. Данное обстоятельство требует обязательного обучения персонала стандартной технике отбора проб и осуществления контроля во время выполнения процедуры.

А.1.4 Типичные тампоны представлены на рисунке А.1. Они состоят из головки, изготовленной из различных материалов (хлопок, полиэфир, пенополиуретан, альгинат натрия), и пластмассовой ручки. Материал головки, как правило, обработан очищенными органическими растворителями. Головка прикреплена к ручке специальными методами термосварки, что исключает попадание в пробу посторонних веществ (например, компонентов клея).



Рисунок А.1 – Тампоны для смывов с поверхности остатков химических соединений [5].

А.1.5 Совместимость наиболее распространенных материалов, из которых изготавливаются головки тампонов, с различными растворителями при комнатной температуре приводится в таблице А.1 [6].

Таблица А.1 – Совместимость материалов с различными растворителями

Растворитель	Материал	
	пенополиуретан	полиэфир
уксусная кислота	устойчив	устойчив
ацетон	набухает	устойчив
ацетонитрил	устойчив	устойчив
аммиак безводный	устойчив	устойчив
анилин	набухает	устойчив
бензол	набухает	устойчив
хлороформ	набухает	устойчив

Окончание таблицы А.1

Растворитель	Материал	
	пенополиуретан	полиэфир
хлорфенол	разрушается	разрушается
хромовая кислота	разрушается	разрушается
циклогексан	набухает	устойчив
диметилформамид	разрушается	набухает
диметилсульфоксид	разрушается	набухает
этилацетат	набухает	устойчив
этанол	устойчив	устойчив
хлорэтил	набухает	устойчив
муравьиная кислота	разрушается	устойчив
Гексан	устойчив	устойчив
хлористоводородная кислота (48%)	разрушается	разрушается
пероксид водорода	разрушается	устойчив
изопропанол	устойчив	устойчив
метанол	набухает	устойчив
метилэтилкетон	набухает	устойчив
дихлорметан	набухает	устойчив
азотная кислота (100%)	разрушается	разрушается
нитробензол	набухает	устойчив
перхлорэтилен	устойчив	устойчив
фосфорная кислота (85%)	разрушается	устойчив
гидроксид натрия (36%)	набухает	устойчив
серная кислота (98%)	разрушается	разрушается
толуол	набухает	устойчив
трихлорэтилен	набухает	устойчив
винилацетат	набухает	устойчив
вода	устойчив	устойчив
ксилол	набухает	устойчив
	пенополиуретан	полиэфир

А.1.6 Как правило, для каждого участка отбора проб используется один тампон, однако для увеличения извлекаемости остатков загрязнений может оказаться полезным последовательное использование двух тампонов. Суть данного подхода заключается в следующей процедуре: вначале участок обрабатывается тампоном, увлажненным соответствующим растворителем, затем тот же участок протирают сухим тампоном. Обе головки тампона помещают в пробирку с растворителем для перевода в раствор исследуемого вещества. Необходимость применения нескольких тампонов устанавливается во время валидации методики количественного определения остатков продукции.

А.1.7 Площадь поверхности, с которой берутся смывы, исходя из практических соображений, обычно составляет 25 или 100 см². Для плоских или с равной кривизной поверхностей обычно используют гибкий трафарет, изготовленный из инертных материалов с вырезанным прямоугольником соответствующей площади. Трафарет должен постоянно очищаться соответствующим растворителем. Альтернативой использованию трафарета является тренинг персонала по визуальному определению необходимой для обработки площади поверхности. Поверхность небольших критических участков оборудования неправильной формы обрабатывается целиком, ее площадь определяется расчетным путем.

А.1.8 Техника отбора проб методом смывов должна быть по возможности стандартной. Во многих случаях головки тампонов имеют веслообразную форму и для протирки исследуемой поверхности необходимо использовать обе стороны тампона. Пример обработки поверхности приведен на рисунке А.2. После смачивания головки тампона раствором, избыток жидкости необходимо отжать, прижимая тампон к стенке контейнера (пробирки, флакона), или используя чистые перчатки.

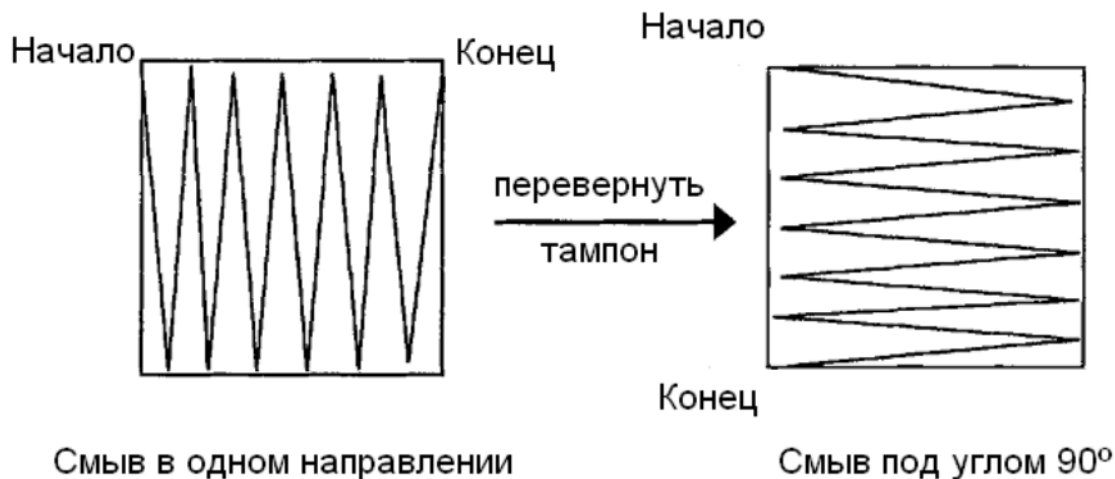


Рисунок А.2 – Пример обработки поверхности тампоном при отборе проб методом смывов [7]

А.1.9 Необходимо избегать контаминации подготовленных тампонов при обращении с ними. Степень осторожности зависит от применяемых методов анализа проб. Например, при определении содержания общего органического углерода следует обязательно использовать перчатки, избегать посторонних движений и длительного нахождения тампона на воздухе, соблюдать осторожность при срезании головки и помещении ее во флакон для десорбции. Следует контролировать время транспортировки пробы, температуру и другие условия извлечения исследуемых веществ из материала тампона.

А.1.10 При использовании метода смывов обязательно нужно готовить контрольные образцы. Для приготовления контролей выполняются те же манипуляции с тампонами за исключением контакта их с исследуемой поверхностью.

А.1.11 Все вышеприведенные требования и рекомендации относительно тампонов, их количества, типа растворителя, техники выполнения смывов, практики обращения с тампонами, приготовления контрольных образцов целесообразно включить в СОП по отбору проб.

А.2 Метод промывных растворов

А.2.1 Суть метода заключается в промывании всей поверхности оборудования, вступающей в контакт с продукцией, соответствующим растворителем. Содержание остатков загрязнений в промывном растворе анализируется соответствующим методом.

А.2.2 Преимуществом данного метода является возможность отбора проб в закрытых системах, доступ к которым затруднен или невозможен. Поскольку пробы отбираются со всей поверхности, нет необходимости определять критические участки оборудования.

А.2.3 Метод имеет ограниченную применимость, так как не подходит для всех типов оборудования и пригоден только для отбора проб веществ, которые хорошо растворимы в промывном растворе – обычно, воде. Одним из возражений против использования данного метода является то, что концентрация вещества в промывном растворе не обязательно соответствует количеству этой же субстанции на поверхности, поскольку удаление остатков основывается исключительно на процессе растворения. Использование больших объемов органических растворителей сопряжено с соблюдением мер безопасности и достаточно большими расходами.

А.2.4 Неприемлемо для целей валидации очистки выполнять анализ промывной воды на соответствие одному из видов воды, используемой для фармацевтических целей: воды очищенной или воды для инъекций. Пробы промывной воды должны анализироваться по показателям, связанным с наличием субстанций, входящих в состав загрязнений. Кроме того, необходимо

показать, что процедура промывки способна удалять исследуемые загрязнения с поверхности, используя модельные тесты на извлекаемость.

A.2.5 К основным требованиям при выполнении отбора проб методом промывных растворов относится следующее:

- хорошая растворимость исследуемой субстанции в используемом растворителе;
- остатки продукции не должны подвергаться высушиванию;
- следует определить предел обнаружения исследуемой субстанции;
- объем промывного раствора необходимо подбирать таким образом, чтобы допустимая концентрация остатков в растворе была выше предела количественного определения субстанции.

A.2.6 Применяются две разновидности данного метода:

- анализ последней порции промывного раствора;
- анализ дополнительного промывного раствора.

A.2.7 При использовании для отбора проб последней порции промывного раствора, как правило, анализируются водные растворы достаточно большого объема.

A.2.8 Дополнительная промывка используется после того, как полностью завершена процедура очистки оборудования, включая ополаскивание. В данном случае может использоваться промывной раствор, отличный от воды, что позволяет более полно извлечь остатки продукции/моющих средств с поверхности, используя их растворимость в соответствующей среде. Кроме органических растворителей может использоваться подкисленный или подщелоченный водный раствор с заданной величиной pH. Объем промывного раствора может быть меньшим, однако необходимо обеспечить его контакт со всей поверхностью оборудования.

A.2.9 Вследствие значительной вариабельности выполнения процедуры методом промывных растворов по сравнению с методом смывов, целесообразно установить только общие требования к ее выполнению в соответствующей СОП. Специфические требования к выполнению процедуры отбора проб данным методом для конкретного оборудования и анализируемых остатков загрязнений должны быть приведены в плане валидации очистки.

Приложение Б (рекомендуемое)

Пример группирования продукции и определения «наихудшего случая» для валидации очистки (по [8])

Б.1 Практика группирования разных видов продукции, процедуры очистки от которых одинаковы, может быть полезным способом уменьшения объема валидационных испытаний. Начальной стадией анализа рисков при планировании валидации очистки является отнесение той или иной продукции к определенной группе риска, учитывая физико-химические свойства лекарственного средства и фармакологические свойства субстанции. Для каждой группы риска рекомендуется установить лимитирующий критерий, на основании которого продукция будет определяться как критичная. В качестве одного из возможных подходов к группированию можно использовать таблицу Б.1:

Таблица Б.1 – Группирование продукции: распределение продукции по группам риска

Лекарственное средство	Группы риска			
	Растворимость	Фармакологические свойства	Состав	Отсутствие рисков
лимитирующий критерий→	фармацевтические субстанции трудно или практически нерастворимы	терапевтическая доза ≤ 100 мг	средство содержит в составе красители, вкусовые добавки или трудноудаляемые компоненты	не применим ни один из лимитирующих критериев
A	x	–	–	–
B	–	x	–	–
C	x	–	x	–
D	–	–	–	x
E	x	x	–	–
F	–	x	–	–
G	–	–	x	–
H	x	–	–	–
I	–	–	–	x
Т.д.

В данном примере продукция А, С, Е и Н может быть отнесена к группе риска по растворимости, так как фармацевтические субстанции, входящие в их состав, являются практически нерастворимыми в воде. Продукция В, Е и F содержит фармацевтические субстанции в терапевтической дозе менее 100 мг, следовательно, могут быть отнесены к группе риска по фармакологическим свойствам. Продукция С и G содержат в составе компоненты, которые являются трудноудаляемыми в процессе очистки, и поэтому включены в группу риска по составу вспомогательных компонентов. Продукцию D и I можно исключить на данной стадии из матрицы валидации очистки, так как эти лекарственные средства не соответствуют ни одному из критериев, используемых для включения в группы риска.

Примечание – Лимитирующий критерий 100 мг в группе риска по терапевтическим дозам выбран произвольно. На практике рекомендуется применять предел ниже 1/3 из имеющегося в наличии диапазона доз группируемой продукции.

Б.2 На следующей стадии для каждой группы риска, установленной при группировании, выбирается «наихудший случай» используя следующие критерии:

- в продукции самое высокое процентное содержание фармацевтической субстанции или нескольких субстанций;
- фармацевтическая субстанция, входящая в состав продукции, имеет самую низкую растворимость в своей группе риска;
- фармацевтическая субстанция, входящая в состав продукции в своей группе риска, применяется в самой низкой терапевтической дозе.

В таблице Б.2 показано, как можно осуществлять выбор «наихудшего случая» внутри различных групп риска, сформированных в таблице Б.1.

Таблица Б.2 – Группирование продукции: идентификация «наихудшего случая» для валидации очистки внутри групп риска

Идентификация критических лекарственных средств внутри групп риска				
Лекарственное средство	Содержание АФИ в ГЛС, %	Растворимость	Минимальная терапевтическая доза, мг	«Наихудший случай»
Группа риска по растворимости				
A	50	практически нерастворим	500	содержание АФИ, растворимость
C	20	практически нерастворим	200	–
E	5	практически нерастворим	10	растворимость, терапевтическая доза
H	30	практически нерастворим	150	–
Группа риска по фармакологическим свойствам				
B	25	растворим	50	–
E	5	практически нерастворим	10	растворимость, терапевтическая доза
F	50	растворим	75	содержание АФИ
Группа риска по составу				
C	2 % красителя в составе	водорастворимый краситель	неприменимо	краситель
G	1 % пигмента в оболочке	нерастворимый в воде краситель	неприменимо	пигмент

Б.2.1 В группу риска по растворимости по определению включены виды продукции, содержащие практически нерастворимые фармацевтические субстанции. Следовательно, дополнительными критериями отбора являются процентное содержание АФИ в составе и терапевтическая доза.

Продукция А представляет собой «наихудший случай» по содержанию фармацевтической субстанции (50 %) в данной группе, а продукция Е – «наихудший случай» по применяемой терапевтической дозе (10 мг).

Лекарственные средства С и Н могут быть исключены из дальнейшего рассмотрения, поскольку они менее критичны, чем лекарственное средство А по содержанию АФИ и применяются в большей чем лекарственное средство Е терапевтической дозе.

Б.2.2 Внутри группы риска по фармакологическим свойствам, лекарственное средство F имеет самое высокое процентное содержание фармацевтической субстанции (50 %). Лекарственное средство Е является «наихудшим случаем» в данной группе исходя из критерия растворимости и терапевтической дозы.

Б.2.3 В результате группирования и анализа рисков установлено, что продукция А, Е и F представляют «наихудший случай» по всем рассмотренным критериям (в данном случае, по содержанию фармацевтической субстанции, растворимости и терапевтической дозе).

Б.2.4 Валидация очистки выполняется только для установленных критических маркерных видов продукции. Положительные результаты валидации очистки от А, Е и F будут подтверждать эффективность процедур очистки для остальных лекарственных средств, в отношении которых была применена процедура группирования.

Б.2.5 Группа риска по составу представляет особый случай, когда учитываются остатки загрязнений вспомогательных веществ, а не фармацевтических субстанций. В состав лекарственного средства С входит водорастворимый краситель. Во время очистки образуется окрашенный раствор, который может при недостаточной промывке и последующем высыхании на поверхности приводить к нежелательному окрашиванию последующей продукции. В данном случае также рекомендуется выполнять валидацию очистки по критерию визуальной чистоты, не устанавливая количественный предел содержания остатков и избегая тем самым необходимости отбора проб и химического анализа. Достаточно эффективной мерой может быть применение теста с использованием влажной белой салфетки, позволяющего обнаружить малейшие следы красителя на поверхности.

Продукция G имеет пленочную оболочку с нерастворимым пигментом. В отличие от продукции С, водорастворимый краситель, входящий в состав которой, может загрязнить большое количество единиц оборудования, валидация очистки от G выполняется только для установки для нанесения пленочной оболочки. В данном случае также достаточно применить критерий визуальной чистоты, применяя тест на сухую салфетку, или салфетку, смоченную соответствующим растворителем.

Приложение В (рекомендуемое)

Расчет пределов допустимого содержания остатков загрязнений

В.1 Расчет предельного содержания остатков фармацевтической субстанции в последующей продукции

Отправной точкой для определения пределов содержания загрязнений на поверхности технологического оборудования или в аналитических пробах является расчет допустимого количества остатков предыдущей продукции, которая может попасть в последующую продукцию без ущерба для состояния здоровья пациента.

В.1.1 Метод, основанный на допустимом ежедневном воздействии PDE [9-14]

Для расчета максимально допустимого переноса какой-либо фармацевтической субстанции в последующую продукцию используются следующие критерии, основанные на допустимом ежедневном воздействии (PDE).

В.1.1.1 Расчеты могут быть выполнены по следующим формулам:

$$MACO = \frac{PDE_{previous} \times MBS_{next}}{TDD_{next}} \quad (B.1)$$

$$PDE = \frac{NOAEL \times BW}{F1 + F2 + F3 + F4 + F5} \quad (B.2)$$

где *MACO* – максимально допустимый перенос фармацевтической субстанции в последующую продукцию, мг;

PDE_{previous} – допустимое ежедневное воздействие предыдущего продукта (мг / день);

MBS_{next} – минимальный размер серии следующего продукта (мг);

TDD_{next} – стандартная терапевтическая дневная доза для следующего продукта (мг / день);

NOAEL – уровень, при котором не наблюдается вредное воздействие на здоровье человека (мг / кг / день);

BW – масса тела (кг);

F1 – коэффициент для учета экстраполяции между видами (значение коэффициента варьируется от 2 до 12);

F2 – коэффициент учета внутривидовой изменчивости (значение коэффициента варьируется в пределах 10);

F3 – коэффициент, учитывающий краткосрочные исследования токсичности (менее 4 недель) повторных доз (коэффициент принимается равным 10);

F4 – коэффициент, применяемый в случаях серьезной токсичности, например не генотоксическая канцерогенность, нейротоксичность или тератогенность. (значения коэффициента варьируется от 1 до 10);

F5 – коэффициент, учитывающий отсутствие данных о безопасной дозе (NOAEL, LOAEL). Если известен только наименьший наблюдаемый уровень воздействия (LOEL), то можно использовать значение коэффициента *F5* до 10 в зависимости от того, насколько токсично вещество.

В.1.1.2 Рекомендации по выбору значений коэффициентов *F1* и *F4* приводятся в [10], ТКП 596-2016 (33050) Производство лекарственных средств. Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье для идентификации рисков при производстве различных лекарственных средств на одном участке.

В.1.1.3 PDE рассчитывается как правило исходя из значения NOAEL. Если нет данных о NOAEL,

то может быть использовано значение LOAEL.

В.1.1.4 Примеры расчетов PDE приведены в [10-11, 13], ТКП 596-2016 (33050) Производство лекарственных средств. Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье для идентификации рисков при производстве различных лекарственных средств на одном участке.

В.1.2 Метод, основанный на терапевтических дозах [8,9]

В.1.2.1 Для расчета максимально допустимого переноса какой-либо фармацевтической субстанции в последующую продукцию может быть использован критерий, основанный на терапевтических дозах: в максимальной суточной дозе лекарственного средства может содержаться не более 0,1% минимальной терапевтической дозы фармацевтической субстанции любого произведенного перед ним лекарственного средства.

В.1.2.2 Расчеты могут быть выполнены по следующим формулам:

$$MACO = \frac{TDD_{previos} \times MBS_{next}}{SF \times TDD_{next}} \quad (B.4)$$

где $MACO$ – максимально допустимый перенос фармацевтической субстанции в последующую продукцию, мг;

SF – фактор безопасности, обычно равный 1000;

TDD_{next} – минимальная терапевтическая дневная доза для следующего продукта (мг / день);

MBS_{next} – минимальный размер серии следующего продукта (мг);

$TDD_{previos}$ – максимальная терапевтическая дневная доза предыдущего продукта (мг / день).

В.1.2.3 Формула (B.4) является универсальной.

С практической точки зрения возможно удобнее использовать формулы (B.5) и (B.6) для твердых и жидких лекарственных форм соответственно. Формула (B.7) может использоваться для инъекционных лекарственных средств, вводимых парентерально:

$$MACO = \frac{LTD_{previos} \times MBS_{next}}{SF \times (IF_{next} \times n_{ум.})} \quad (B.5)$$

$$MACO = \frac{LTD_{previos} \times MBS_{next}}{SF \times (IF_{next} \times v_{ампул})} \quad (B.6)$$

$$MACO = \frac{LTD_{previos} \times MBS_{next}}{SF \times TD_{next}} \quad (B.7)$$

$LTD_{previos}$ – минимальная терапевтическая доза предыдущей фармацевтической субстанции, мг или мг/кг (например, для инъекционных и инфузионных лекарственных средств);

MBS_{next} – минимальный размер серии следующего продукта, выраженный в разных единицах (г, мл, количество дозированных единиц – шт.);

IF_{next} – количество приемов в сутки последующего лекарственного средства;

MD_{next} – масса единичной дозы последующей продукции, г;

Примечание – BS_{next} и MD_{next} могут быть выражены в единицах массы фармацевтической субстанции, входящей в состав последующего лекарственного средства, например: 20 000 г ацетилсалициловой кислоты в составе серии таблеток аспирина – BS_{next} и 0,5 г ацетилсалициловой кислоты в составе одной таблетки аспирина – MD_{next} . Величина $BS_{next}/(IF_{next} \times MD_{next})$ является, по сути, количеством суточных доз в произведенной серии продукции.

n – количество дозированных единиц последующей продукции, принимаемых за один раз;

v – объем последующего лекарственного средства, принимаемого за один раз;

TD_{next} – максимальная суточная терапевтическая доза последующего лекарственного средства, мл/кг массы тела.

В.1.2.4 Нет необходимости рассчитывать по вышеприведенным формулам максимально допустимый перенос для всех комбинаций предыдущей и последующей продукции. Критическая субстанция или несколько фармацевтических субстанций, процедура очистки от которых будет подвергаться валидации, устанавливаются путем анализа рисков и применения практики группирования продукции. Из практических соображений достаточно выбрать «наихудший случай» для возможного переноса загрязнений: последующую продукцию с наименьшим отношением размера производимой серии к произведению ее терапевтической дозы и кратности приема. Максимально допустимый перенос критических субстанций рассчитывается для данного вида(ов) последующей продукции.

В.1.3 Метод, основанный на критерии 10 ppm [2, 3, 9, 13]

В.1.3.1 Максимально допустимый перенос какой-либо фармацевтической субстанции в последующую продукцию может быть рассчитан с использованием критерия не более 10 ppm в последующей продукции по следующей формуле:

$$MACO = 10 \times 10^{-6} \times MBS_{next} \quad (B.8)$$

где $MACO$ – максимально допустимый перенос фармацевтической субстанции в последующую продукцию, г;

MBS_{next} – минимальный размер серии следующего продукта (г);

В.1.3.2 Расчет по данному критерию более простой, так как при этом не учитывается комбинация предыдущей и последующей продукции. «Наихудшим случаем» для выполнения расчетов будет наименее возможный размер серии любого вида продукции.

В.1.3.3 При использовании критерия не более 10 ppm в последующей продукции не учитываются фармакологические свойства фармацевтических субстанций, поскольку терапевтические дозы не используются при расчетах.

В.1.4 Метод, основанный на среднелетальной дозе LD_{50} [9]

В.1.4.1 В случаях, когда недоступны такие данные, как PDE, OEL, TDD и др. в отношении, например, промежуточных продуктов, моющих веществ, химических реагентов и др. максимально допустимый перенос может быть рассчитан с использованием данных среднелетальной дозы LD_{50} :

$$MACO = \frac{NOEL_{previous} \times MBS_{next}}{SF_{next} \times TDD_{next}} \quad (B.9)$$

$$NOEL = \frac{LD_{50} \times BW}{2000} \quad (B.10)$$

где $MACO$ – максимально допустимый перенос фармацевтической субстанции в последующую продукцию, мг;

$NOEL$ – уровень, при котором не наблюдается какого-либо воздействия на здоровье человека (мг / кг / день);

BW – масса тела (кг);

MBS_{next} – минимальный размер серии следующего продукта (мг);

SF_{next} – фактор безопасности;

TDD_{next} – стандартная терапевтическая дневная доза для следующего продукта (мг / день);

LD_{50} – средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы, (mg/kg);

2000– эмпирический коэффициент.

В.1.4.2 Фактор безопасности (SF) варьируется в зависимости от пути введения лекарственного

средства. Как правило для пероральных форм введения используется коэффициент 200.

Фактор безопасности SF_{next} :

Для местного применения	10 - 100
Пероральные	100 - 1000
Парентеральные	1000 - 10 000.

В.2 Расчет предельного содержания остатков моющих/дезинфицирующих средств в последующей продукции

В.2.1 Расчет может быть выполнен с использованием тех же подходов: количественный критерий (10 ppm) и критерий, учитывающий токсикологические свойства ингредиентов моющего/дезинфицирующего средства.

В.2.2 Расчеты по методу, основанному на критерии 10 ppm, выполняются по формуле (В.8), приведенной в В.1.2.1.

В.2.3 Расчет, основанный на токсикологических характеристиках ингредиентов моющего/дезинфицирующего средства, выполняется по формуле (В.1.).

В.3 Расчет предельного содержания остатков загрязнений на поверхности технологического оборудования и в промывном растворе

В.3.1 Предельное содержание остатков критических фармацевтических субстанций, моющих/дезинфицирующих средств в аналитической пробе, потенциально опасных вспомогательных веществ (при необходимости) являются основными критериями приемлемости результатов валидации очистки. В качестве критериев в зависимости от выбранного метода отбора проб и практических соображений можно использовать: предел содержания остатков загрязнений на поверхности технологического оборудования, предельное содержание остатков в промывном растворе, предельное содержание остатков в аналитической пробе.

В.3.2 При отборе проб методом смывов, как правило, используются два предела, которые рассчитываются по следующим формулам:

$$C_{S_max} = RF_S \times \left(\frac{MACO}{A_{tot}} \right) \quad (B.11)$$

$$M_{S_max} = RF_S \times \frac{MACO \times A_{sample}}{A_{tot}} \quad (B.12)$$

где C_{S_max} – предельно допустимое содержание остатков загрязнений на поверхности, мкг/см²;

RF_S – коэффициент извлекаемости анализируемого вещества с поверхности данного материала методом смывов;

$MACO$ – максимально допустимый перенос анализируемого вещества в лекарственное средство, мкг;

A_{tot} – общая площадь поверхности оборудования, вступающая в контакт с продукцией, см²;

M_{S_max} – предельно допустимая масса анализируемого вещества в пробе, мкг;

A_{sample} – площадь поверхности, с которой выполняется смыв, см².

В.3.3 При отборе проб с использованием метода промывных растворов чаще всего применяется следующий предел:

$$C_{r_max} = RF_r \times \left(\frac{MACO}{V_r} \right) \quad (B.13)$$

где C_{r_max} – предельно допустимая концентрация остатков загрязнений в промывном растворе, мкг/см³;

RF_r – коэффициент извлекаемости анализируемого вещества с поверхности данного материала промывным раствором;

M_{ACO} – максимально допустимый перенос анализируемого вещества в лекарственное средство, мкг;

V_r – объем промывного раствора, см³.

Библиография

- [1] Guide to inspections of validation of cleaning processes – CDER/ CVM, 1993
(Руководство для инспекций по валидации процессов очистки, CDER/ CVM, 1993)
- [2] PI 006-3 Validation master plan. Installation and operational qualification. Non-sterile process validation. Cleaning validation – PIC/S, 2007
(Валидационный мастер-план. Аттестация монтажа и функционирования. Валидация нестерильных процессов. Валидация очистки, PIC/S, 2007)
- [3] WHO Technical Report Series, No. 937 – Annex 4. Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation – Appendix 3. Cleaning validation, 2006
(Серия технических отчетов ВОЗ, № 937 Приложение 4. Дополнительные руководства по надлежащей производственной практике: валидация. Приложение 3. Валидация очистки, 2006)
- [4] GUIDE-0028 Guidance Document: Cleaning Validation Guidelines – Health Products and Food Branch Inspectorate, Canada, 2008
(Руководящий документ №0028: Рекомендации по валидации очистки. Инспекторат по лекарственным, косметологическим и пищевым продуктам, Канада, 2008)
- [5] Products/Alpha® Series – Texwipe www.texwipe.com/products
(Продукты серии Alpha® – Texwipe)
- [6] Swab/Solvent Compatibility Chart – Texwipe
http://www.texwipe.com/pdf/product_comp_charts/eu/Swabs.pdf
(Таблица совместимости материалов тампонов с растворителями, Texwipe)
- [7] LeBlanc D.A. – Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing, Interpharm/CRC, pp. 304, 2000
(ЛеБлан Д.А. Валидированные процедуры очистки для фармацевтической промышленности, Interpharm/CRC, 304 с., 2000)
- [8] GMP Manual Good Manufacturing Practice & Implementation 8. Cleaning validation – Maas & Peither GMP Verlag, 2007
(Руководство по GMP Надлежащая производственная практика и ее применение. Раздел 8. Валидация очистки)
- [9] Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants. Active pharmaceutical ingredients committee (APIC), 2016
(Руководство по вопросам валидации очистки на производствах по выпуску активных фармацевтических ингредиентов. Комитет по активным фармацевтическим ингредиентам (APIC), 2016)
- [10] ICH, Q3C (R5) Impurities: Guideline for Residual Solvents (ICH, Feb. 4, 2011).
(Примеси: Руководство по остаточным растворителям)
- [11] ICH Q3D Guideline for elemental impurities (ICH, Dec. 16, 2014).
(Руководство по элементным примесям)
- [12] Walsh A. Cleaning Validation for the 21st Century: Acceptance Limits for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs): Part I, II
(Walsh A. Валидация очистки для 21-го века: предельные значения для активных фармацевтических ингредиентов (АФИ))
- [13] Подпрудников Ю.В. Сравнительный анализ критериев очистки в производстве лекарственных средств, Ремедиум, март 2016.

- [14] Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products. Risk-MaPP" , 2010. Volume 7 of Baseline00 Guides.
(Производство фармацевтической продукции на основе анализа рисков).

Директор Государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»,
д.м.н.

Гапанович В.Н.

Заведующий
отделом исследований и разработок Государственного
предприятия «НПЦ ЛОТИОС»

Потапова И.Н.

Ведущий научный сотрудник
отдела исследований и разработок Государственного
предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.т.н.

Шкут В.М.

Старший научный сотрудник
отдела исследований и разработок Государственного
предприятия «НПЦ ЛОТИОС»

Гирстун С.И.

Младший научный сотрудник
отдела исследований и разработок Государственного
предприятия «НПЦ ЛОТИОС»

Алиновский Е.Л.