

**Производство лекарственных средств
АСЕПТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
АСЕПТЫЧНЫЯ ПРАЦЭСЫ**

Издание официальное

Департамент фармацевтической
промышленности Министерства
здравоохранения Республики Беларусь

Минск

Ключевые слова: асептический процесс, зоны асептического производства, стерилизующая фильтрация, лиофилизация, очистка на месте, стерилизация на месте, изолирующая технология

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 Научно-производственным республиканским унитарным предприятием «ЛОТИОС» ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 ноября 2012 г. № 88

3 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Департамента фармацевтической промышленности

Издан на русском языке

Содержание

Введение	IV
1 Область применения	1
2 Нормативные ссылки.....	1
3 Термины и определения	1
4 Общие положения.....	3
5 Система управления качеством	4
6 Персонал	4
7 Проектирование помещений	5
8 Зоны асептического производства.....	6
9 Вспомогательные зоны за пределами зоны асептического производства	7
10 Системы вентиляции и кондиционирования воздуха и контроля	7
11 Переодевание	8
12 Очистка и дезинфекция зоны асептического производства	9
13 Аттестация оборудования, вспомогательных систем и валидация процессов	9
14 Материалы и оборудование, поступающие в зону асептического производства.....	10
15 Производство	10
16 Программа контроля окружающей среды	11
17 Пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер.....	12
18 Приготовление растворов.....	12
19 Фильтрация в технологическом процессе	14
20 Розлив (наполнение) продукции в асептических условиях.....	14
21 Лиофилизация.....	15
22 Очистка на месте (CIP).....	22
23 Стерилизация на месте (SIP)	29
24 Изолирующие системы.....	35
25 Технология формования-фасования-герметизации (BFS).....	44
Приложение А (справочное) Стерилизация паром на месте (Steam SIP).....	47

Введение

В настоящем техническом кодексе установившейся практики обобщен современный отечественный и зарубежный опыт асептического производства стерильных лекарственных средств.

Технический кодекс установившейся практики разрабатывался на основе требований [1]–[6].

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств
АСЕПТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Вытворчасць лекавых сродкаў
АСЕПТЫЧНЫЯ ПРАЦЭСЫ

Manufacture of medicinal products
Aseptic processes

Дата введения 2013–03–01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает основные требования к процессам производства стерильных лекарственных средств в асептических условиях. В дополнение к правилам GMP для стерильных лекарственных средств в техническом кодексе более подробно рассматриваются технологические и вспомогательные процессы, выполняемые в асептических условиях, такие как очистка и стерилизация на месте (CIP и SIP), асептический розлив, лиофилизация, изолирующая технология, технология формования-фасования-герметизации (BFS).

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические кодексы:

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

ТКП 095-2007 (09140) Надлежащая производственная практика. Порядок подготовки персонала

ТКП 096-2007 (09140) Надлежащая производственная практика. Порядок подготовки помещений и оборудования

ТКП 199-2009 (09140) Надлежащая производственная практика. Порядок подготовки и контроля чистоты пара, сжатого воздуха и газов

ТКП 433-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация процессов производства стерильных лекарственных средств

ТКП 434-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация процессов производства нестерильных лекарственных средств

ТКП 435-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Аттестация чистых помещений

ТКП 437-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация процессов очистки

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

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 термины, установленные в ТКП 030, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 асептическое производство (aseptic processing): Включает все технологические процессы, проводимые в асептических условиях, в том числе и асептическое наполнение контейнеров для продукции в контролируемой окружающей среде, в которой обеспечение воздухом, материалами, оборудованием и персоналом регулируется так, чтобы загрязнение микроорганизмами и частицами не выходило за установленные пределы.

3.2 асептическое фасование (aseptic filling): Часть асептического процесса, при котором предварительно стерилизованная продукция наполняется в стерильные контейнеры и укупоривается.

3.3 биологический индикатор (biological indicator): Готовый к применению инокулированный носитель в первичной упаковке, обеспечивающий определенную резистентность (устойчивость) к конкретному режиму стерилизации.

Примечание – Микроорганизмы часто используются на носителе, который представляет собой материал подложки с находящимися на нем тест-микроорганизмами.

3.4 деконтаминация от биологических загрязнений (bio-decontamination): Удаление микробиологического загрязнения с поверхностей или его снижение до приемлемого уровня.

3.5 другие производственные зоны (other processing zones): Производственные зоны, не относящиеся к критическим производственным зонам, в которых продукция не открыта для окружающей среды.

Примечание – Эти зоны включают зоны подготовки, транспортирования и хранения стерилизованных компонентов, контейнеров и продукции in bulk (нерасфасованной продукции – «ангро») в защитной таре; выгрузочные зоны автоклавов и производственные помещения, из которых производится доступ в критические зоны.

3.6 изолирующая система (isolator system): Изолятор с системой(-ами) передачи материалов и вспомогательное оборудование, используемое в асептическом производстве.

3.7 изолятор (isolator): Герметичная камера, способная предотвратить поступление загрязнений внутрь посредством полного физического разделения воздушной внутренней и внешней среды, а также способная подвергаться воспроизводимой процедуре деконтаминации от биологических загрязнений.

Примечания

1 Размер изолятора может варьировать от небольшого бокса до крупного помещения.

2 Физическое разделение может достигаться с помощью непроницаемой твердой стенки, полностью окружающей внутреннее пространство. Любые нарушения непрерывности стенки изолятора оборудованы устройствами, которые физически предотвращают поступление загрязнений внутрь. Примерами такой физической защиты являются: проходные воздушные шлюзы для стерильных и деконтаминированных материалов, фильтрованный через HEPA-фильтры или стерилизованный приточный воздух, выпускное отверстие минимального размера для обеспечения высокоскоростного потока воздуха. Операторы остаются всегда полностью отделенными от внутреннего пространства изолятора посредством абсолютного физического барьера.

3.8 критическая поверхность (critical surfaces): Поверхность в критической производственной зоне, находящаяся в непосредственной близости к асептическим операциям и представляющая риск для продукции.

3.9 критическая производственная зона (critical processing zone): Локальная зона в асептическом производстве, в которой продукция и поверхности, контактирующие с продукцией, открыты в окружающую среду.

Примечание – Асептические операции, выполняемые в критической производственной зоне, могут включать асептические соединения, наполнение контейнеров, надевание пробок и укупорку.

3.10 линия асептического фасования (aseptic filling line): Технологическое оборудование или установка, где в асептических условиях проводится наполнение контейнеров.

Примечание – Обычно линия асептического наполнения устанавливается так, что процесс наполнения контейнеров и/или медицинских изделий проходит вдоль линии (отсюда термин «линия»).

3.11 лиофилизация (lyophilization): Физико-химический процесс высушивания, предназначенный для удаления растворителей из водных и неводных систем путем сублимации и десорбции.

3.12 окончательная стерилизация (terminal sterilization): Процесс, при котором продукция стерилизуется в герметичной первичной упаковке и который позволяет проводить измерения и количественную оценку летального воздействия на микроорганизмы.

3.13 окружающая среда (surrounding environment): Пространство и элементы, являющиеся внешними по отношению к производству, но оказывающие на него влияние.

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

Примечание – CIP также включает удаление остатков моющих средств до допустимого уровня, который устанавливается исходя из природы продукции и допусков процесса.

3.15 первичная упаковка (primary packaging): Элемент упаковочной системы, который сохраняет стерильность продукции.

3.16 передаточная система (transfer system): Система, позволяющая осуществлять подачу внутрь и забор материалов из изолятора без нарушения качества окружающей среды в критической производственной зоне.

Примечание – Примеры: автоклав, печь, депирогенизационный туннель, лиофильная установка.

3.17 передаточное устройство (transfer device): Устройство, предназначенное для перемещения материала внутрь или наружу из изолятора и позволяющее свести к минимуму вход и выход нежелательных веществ и материалов.

3.18 передаточный порт (transfer port): Интерфейс между внутренним пространством изолятора и передаточным устройством, который может присоединяться и отсоединяться от данного оборудования без проникновения загрязнений в изолятор.

3.19 поверхности, контактирующие с продукцией (product contact surfaces): Поверхности, которые приходят в контакт со стерилизованной продукцией или контейнером/укупоркой.

3.20 стерилизация (sterilization): Валидированный процесс, обеспечивающий отсутствие живых микроорганизмов в продукции или в/на других объектах.

Примечание – Число микроорганизмов, которые выживают после процесса стерилизации, может быть выражено в вероятностном виде. Вероятность может быть снижена до очень малого значения, но никогда не может быть снижена до нуля.

3.21 стерилизация на месте; SIP (sterilization in place): Метод стерилизации частей оборудования или всей производственной системы in situ без необходимости разборки с применением соответствующих стерилизующих агентов.

Примечание – Стерилизация паром на месте часто обозначается как Steam SIP.

3.22 стерилизующий фильтр для продукции (product sterilizing filter): Пористый материал с номинальным размером пор 0,22 мкм, способный удерживать определенное количество микроорганизмов при определенных условиях и с использованием определенных методов контроля.

4 Общие положения

4.1 Асептические процессы широко используются в производстве стерильных лекарственных средств. К ним применимы все основные требования, содержащиеся в приложении 1 к правилам GMP (ТКП 030).

4.2 В асептическом производстве лекарственное средство, контейнеры и элементы укупорки должны подвергаться стерилизации по отдельности, а затем собираться вместе. Поскольку продукция впоследствии не стерилизуется в герметизированной первичной упаковке, является критически важным, чтобы контейнеры наполнялись и герметизировались в окружающей среде исключительно высокой чистоты.

4.3 Необходимо учитывать, что имеется гораздо больше переменных факторов, влияющих на процессы производства лекарственных средств в асептических условиях, чем при использовании стадии окончательной стерилизации продукции. Перед асептической сборкой все необходимые компоненты расфасованной продукции следует стерилизовать посредством различной обработки, например, стеклянные емкости – сухим жаром, резиновые пробки – влажным теплом, жидкие лекарственные формы – путем стерилизующей фильтрации.

4.4 Каждая из стадий производства в асептических условиях требует проведения тщательной валидации и контроля. В асептических процессах высока вероятность ошибок, которые в конечном итоге могут привести к выпуску некачественной продукции. Любая ручная или механизированная операция с предварительно стерилизованным лекарственным средством или первичными упаковочными материалами до или во время асептической сборки приносит свою долю риска контаминации и, поэтому, должна быть объектом пристального внимания и контроля. С другой стороны, окончательно стерилизуемые лекарственные средства, подвергаются единственному процессу стерилизации в герметичных емкостях, ограничивая тем самым возможность ошибки.

4.5 Асептическое производство требует особой аккуратности и ответственности. Для обеспечения стерильности готовой продукции в производстве должны использоваться аттестованные системы, соответствующим образом обученный персонал, контролируемая окружающая среда и полностью документированные и валидированные технологические процессы.

4.6 В отличие от производства с окончательной стерилизацией, где используются процессы с известной летальностью (эффективностью уничтожения микроорганизмов), стерильность в асептическом производстве может быть обеспечена только за счет помещений, оборудования и персонала, связанных с процессом. Для того чтобы сохранить стерильность в контейнере и/или закрытой системе в соответствии с асептическими принципами, следует также использовать данные о биологической загрязненности продукции.

4.7 В асептическом производстве необходимо учитывать следующие основные факторы:

- обучение персонала;
- планировочные решения и характеристики здания, помещений и оборудования;
- программу контроля загрязнений окружающей среды частицами и микроорганизмами;
- системы подготовки воды, пара, воздуха и других технологических сред;
- описание технологических операций и инструкции по их выполнению, включая персонал, материалы, потоки материалов, подготовку растворов и соответствующие критерии приемки;
- использование и валидацию процессов стерилизации, включая методы дезинфекции;
- методы валидации и требования к имитаторам наполнения и упаковочным материалам;
- критерии приемки, исследовательские отчеты и решения по выпуску/отзыву продукции.

5 Система управления качеством

Для того чтобы обеспечить контроль всех факторов, воздействующих на асептическое производство, должна быть организована система обеспечения качества, соответствующая характеру выполняемых операций и правилам GMP.

Примечание – В дополнение к требованиям к исходным материалам и продукции, технологической документации система управления качеством может включать письменные инструкции и требования в отношении:

- условий окружающей среды в зоне асептического производства;
- очистки и дезинфекции зоны асептического производства;
- стерилизации продукции, оборудования и упаковочных материалов;
- асептического производства нерасфасованной продукции, например лиофилизации, асептической кристаллизации, сушки порошков и т.д.;
- перемещения различных предметов в зону асептического производства или критическую производственную зону;
- порядка переодевания персонала;
- внутрипроизводственного контроля и оценки;
- обучения операторов и технического персонала;
- контроля изменений;
- валидации.

6 Персонал

6.1 Управление персоналом

6.1.1 Следует разработать, утвердить и применять на практике документированные процедуры, относящиеся к асептическому производству, включая обучение и контроль персонала.

6.1.2 Следует контролировать эффективность применения данных процедур.

6.1.3 Ключевой персонал должен отвечать за соответствие обучения требованиям, необходимым для допуска персонала к работе в асептической зоне согласно 6.2.

6.2 Обучение персонала, работающего в зонах асептического производства

6.2.1 Весь персонал, имеющий допуск к работе в зонах асептического производства, должен быть аттестован на соответствие требованиям 6.2.2 и 6.2.3. Обучение различным дисциплинам и выполняемым работам следует проводить с учетом индивидуальных обязанностей и специфики производимой продукции.

6.2.2 Критерии оценки соответствия персонала должны быть отражены в программе обучения (см. ТКП 095). Весь персонал, работающий в зонах асептического производства, в том числе занятый техническим обслуживанием, должен быть обучен, по крайней мере, следующему:

а) личной гигиене на территории асептических зон производственных помещений, а также при входе и выходе из них;

б) правилам, касающимся ношению ювелирных изделий или применения косметических средств;

в) асептической технике, например, персонал, работающий в зоне асептического производства, должен избегать:

1) лишних движений и контактов с критическими поверхностями;

2) лишних движений и разговоров, которые могут вызвать генерацию частиц и турбулентность воздушных потоков;

3) движений над открытыми контейнерами и открытой продукцией и компонентами;

4) создания препятствий движению воздуха над критическими поверхностями;

г) основам микробиологии;

д) процедурам переодевания;

е) производству стерильной продукции внутри зоны асептического производства;

ж) действиям по защите качества продукции в экстренных случаях, например, при отказах системы вентиляции и кондиционирования воздуха, системы энергоснабжения и пр.

6.2.3 Персонал, имеющий периодический доступ в зоны асептического производства, включая руководителей, сотрудников служб контроля и обеспечения качества, который имеет периодический доступ в зону асептического производства, должен быть обучен и аттестован согласно 6.2.2 следующим основным вопросам:

– гигиене персонала;

– правилам, касающимся ношения ювелирных изделий или применения косметики;

– основным элементам асептической техники;

– основам микробиологии;

– процедурам переодевания.

Если с учетом строгих ограничений зоны асептического производства это трудно осуществить на практике, то указанный персонал должен тщательно контролироваться опытными работниками.

6.2.4 Следует вести записи о прохождении обучения и аттестации.

6.2.5 Весь персонал, который непосредственно принимает участие в операциях наполнения или производства стерильной продукции в критических зонах, должен принимать участие в испытаниях по фасованию питательной среды в соответствии с правилами GMP не менее одного раза в шесть месяцев.

6.2.6 Вновь поступающий персонал, работающий в критических производственных зонах, должен принять участие не менее чем в одном испытании по фасованию питательной среды или эквивалентной асептической операции, которая может производиться в учебной обстановке, до того как он будет допущен к работе, выполняемой в критических производственных зонах.

6.2.7 Весь персонал должен проходить повторное обучение в соответствии с документированными процедурами как по выполняемым функциям, так и по соответствующим элементам системы обеспечения качества с определенной периодичностью или при необходимости.

6.3 Общее состояние здоровья персонала

6.3.1 Персонал должен сообщать об изменениях состояния своего здоровья, которые могут повлиять на асептическое производство (воспаление, повреждения кожи, обычная простуда, понос и др.).

6.3.2 При изменении состояния здоровья, влияющем на работу в асептическом производстве, работники не должны допускаться в критические производственные зоны, но могут работать в других зонах.

Примечание – Персонал, допускаемый к работе в асептических условиях, должен проходить первичное и периодическое медицинские обследования.

6.4 Контроль персонала

6.4.1 Работники, обученные и аттестованные для работы в зоне асептического производства, должны проходить микробиологический контроль по соответствующей программе микробиологического мониторинга, которая включает отбор проб с одежды и перчаток.

Примечание – Общим правилом является проведение микробиологического отбора проб с одежды и перчаток после их использования.

6.4.2 Результаты этого контроля должны использоваться для обнаружения тенденций изменения уровня контаминации и оценки необходимости повторного обучения персонала.

7 Проектирование помещений

7.1 Особенности проектирования помещений

При проектировании зон асептического производства необходимо учесть следующие особенности планировочных решений и конструкций:

- обеспечить приспособленность поверхностей стен, пола и потолка для очистки и их способность выдерживать обработку дезинфицирующими средствами;
- эффективно герметизировать поверхности и стыки стен, пола и потолка;
- избегать уступов и других горизонтальных поверхностей, на которых могут скапливаться частицы и которые могут нарушать потоки воздуха;
- выполнять монтаж трубопроводов, воздуховодов и прочих коммуникаций так, чтобы избежать образований труднодоступных мест или других поверхностей, трудно доступных для очистки;
- предусматривать достаточно места для зон переодевания, хранения чистой и загрязненной одежды и мытья рук;
- разделять зоны переодевания и подготовки от зоны асептического производства посредством воздушных шлюзов для персонала и воздушных шлюзов/передаточных камер для компонентов, материалов и оборудования;
- учитывать характер потоков воздуха, которые могут повлиять на продукцию и критические поверхности;
- устанавливать окна и другие средства наблюдения, где это необходимо;
- поддерживать соответствующий перепад давления воздуха между помещениями различных классов чистоты;
- оборудовать воздушные шлюзы блокировочными системами, исключающими нахождение обеих дверей в открытом состоянии;
- поддерживать температуру и, если необходимо, относительную влажность в допустимых пределах и, по возможности, с непрерывным контролем;
- размещать оборудование в зоне асептического производства таким образом, чтобы облегчить доступ к нему оператора и обслуживающего персонала и свести к минимуму возможность контакта компонентов первичной упаковки и продукции с окружающей средой;
- размещать оборудование, требующее частого вмешательства оператора или обслуживающего персонала, в удалении от критических производственных зон;

- учитывать потенциальные источники перекрестного загрязнения.

Примечания

1 Особое внимание должно быть уделено выбору места расположения зоны асептического производства относительно других зон в производственном здании. Обоснование выбора этого места должно быть документально оформлено.

2 В зданиях многоцелевого назначения зону асептического производства следует располагать вдали от зон с интенсивными транспортными потоками (материалов, оборудования и персонала) или отделять ее физическими барьерами.

3 Если в зоне асептического производства используются сенсibiliзирующие вещества, цитотоксические или другие опасные материалы, то в проекте помещения эти особенности должны быть учтены.

7.2 Аттестация проекта помещений

7.2.1 Аттестация проекта помещений должна быть выполнена и документально оформлена таким образом, чтобы показать соответствие проекта специфическим требованиям производства продукции в асептических условиях. Проект помещений следует рассматривать также при разработке новых процессов или постановке на производство новых видов продукции.

7.2.2 Для существующих производств следует провести ретроспективный анализ соответствия проекта асептическим условиям.

Примечание – Требования к выполнению аттестации проекта чистых помещений в производстве лекарственных средств приводятся в ТКП 435.

7.3 Поток материалов

В проекте помещений, имеющих зону асептического производства, следует предусмотреть контроль потоков материалов, для того чтобы:

- поддерживать микробиологическую чистоту в критических производственных зонах;
- свести к минимуму попадание загрязнений в зону асептического производства и обеспечить контроль загрязнений таким образом, чтобы не допустить их внесения в критические производственные зоны;
- исключить смешивание чистых и грязных предметов.

8 Зоны асептического производства

8.1 Общие положения

8.1.1 Асептические процессы согласно правилам GMP необходимо проводить в чистых зонах. Требования к чистоте воздуха в чистой зоне зависят от вида выполняемых операций (ТКП 030).

8.1.2 Зона асептического производства должна представлять собой контролируемое пространство, в котором загрязнение микроорганизмами и частицами находится в установленных пределах. Асептические зоны разделяются, как правило, на критические и вспомогательные производственные зоны.

8.1.3 Доступ в зону асептического производства должен быть ограничен; в нее может входить только аттестованный персонал, как указано в 6.2. Персонал должен перемещаться в зоны асептического производства через воздушные шлюзы, расположенные между помещениями разного класса чистоты.

8.1.4 Следует предусмотреть необходимый однонаправленный поток воздуха и/или положительный перепад давления, чтобы не допустить попадания загрязнений в зону асептического производства из соседних зон.

8.1.5 Должна быть разработана, документально оформлена, утверждена и применяться на практике программа мониторинга окружающей среды.

8.2 Критические производственные зоны

8.2.1 Должны быть определены критические производственные зоны и документально установлены требования к допустимому загрязнению этих зон микроорганизмами и частицами. К критическим зонам в асептическом производстве относятся производственные зоны, в которых стерильная продукция, компоненты первичной упаковки (контейнеры и элементы укупорки) подвергаются воздействию окружающей среды.

8.2.2 Должны быть предприняты необходимые меры по сведению к минимуму возможности загрязнения стерильной продукции, материалов или окружающей среды.

8.2.3 Содержание аэрозольных частиц размером $\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм в критической зоне должно соответствовать чистой зоне А согласно ТКП 030.

8.2.4 Критические производственные зоны подлежат текущему контролю на присутствие микроорганизмов, т.е. микрофлоры/изолятов в окружающей среде (16.3.1.1) и аэрозольных частиц (16.4).

Примечание – Критические производственные зоны подлежат постоянному контролю во время эксплуатации с целью своевременного выявления тенденций к изменению параметров окружающей среды. Согласно [7] пробы воздуха следует отбирать в непосредственной близости от места асептического фасования (приблизительно 0,3 м) во время выполнения технологических операций, ориентируя проботборное устройство в направлении потока воздуха. Для этих целей предпочтительно использовать стационарные системы

мониторинга, а не переносные счетчики частиц. Допускается, что не всегда возможно добиться соответствия чистоты критической зоны по частицам во время процесса фасования из-за выделения твердых частиц или капелек из дозирующего оборудования. В этом случае рекомендуется определить фоновый уровень загрязнения зоны частицами продукции, проводя замеры в различных условиях эксплуатируемого состояния: с фасованием продукции и без него.

8.3 Другие производственные зоны (внутри зоны асептического производства)

8.3.1 Должны быть определены другие производственные зоны и установлены требования к их загрязнению микроорганизмами и частицами.

8.3.2 Должны быть предприняты необходимые меры по сведению к минимуму возможности загрязнения стерилизуемых предметов, материалов или окружающей среды.

8.3.3 Содержание аэрозольных частиц размером $\geq 0,5$ мкм и ≥ 5 мкм в зоне, непосредственно окружающей критическую зону, должно соответствовать чистой зоне В согласно ТКП 030.

8.3.4 Другие производственные зоны внутри зоны асептического производства подлежат текущему контролю на присутствие микроорганизмов, то есть микрофлоры/изолятов в окружающей среде (16.3.1.1) и аэрозольных частиц (16.4).

9 Вспомогательные зоны за пределами зоны асептического производства

9.1 К вспомогательным зонам относятся чистые зоны, в которых выполняется подготовка нестерильных компонентов первичной упаковки, оборудования, приготовление продукции, подлежащей стерилизующей фильтрации. Чистота воздуха во вспомогательных зонах асептического производства должна соответствовать чистым зонам С или D согласно ТКП 030.

9.2 Дезинфекция и контроль окружающей среды этих зон могут проводиться реже и с использованием других дезинфицирующих средств, чем для асептических производственных зон.

9.3 Вспомогательные зоны подлежат текущему контролю на присутствие микроорганизмов, то есть микрофлоры/изолятов в окружающей среде.

10 Системы вентиляции и кондиционирования воздуха и контроля

Основные элементы системы вентиляции и кондиционирования воздуха и программы контроля требуют соответствующего подхода при проектировании и контроле асептических производственных зон, включая обеспечение необходимых параметров относительной влажности, температуры, скорости потока воздуха, высокоэффективной фильтрации, организации однонаправленных потоков воздуха и перепада давления между соседними помещениями.

10.1 Температура и относительная влажность

10.1.1 Значения температуры и, при необходимости, относительной влажности воздуха должны быть определены, контролироваться и регулироваться так, чтобы выполнялись требования к комфорту сотрудников и качеству продукции. Поддержание параметров микроклимата напрямую влияет на асептическую технологию и потенциальный уровень загрязнений.

10.1.2 Эти значения должны учитывать требования работающего персонала и эксплуатируемого оборудования.

Примечание – Оптимальными для условий асептического производства считаются следующие диапазоны показателей: температура от 19 °С до 21 °С, относительная влажность воздуха от 40 % до 50 %.

10.2 Воздух

10.2.1 Должен быть установлен постоянно контролируемый и регулируемый перепад давления воздуха между соседними зонами.

10.2.2 Во все критические производственные зоны должен подаваться воздух, прошедший фильтрацию через HEPA/ULPA-фильтры, скорость потока которого должна соответствовать требованиям, приведенным в ТКП 030. Воздушный поток в критической асептической зоне должен быть однонаправленным.

Примечание – В критических производственных зонах, как правило, устанавливаются фильтры классов H14 или U15 по классификации, приведенной в [8].

10.2.3 Скорость однонаправленного потока воздуха должна контролироваться для каждого HEPA/ULPA-фильтра в соответствии с программой мониторинга через определенные интервалы времени.

Примечание – Одним из важнейших тестов является измерение скорости воздушного потока и определение однородности потока воздуха: как по сечению отдельного фильтра, так и между расположенными рядом отдельными фильтрами. Вариабельность скорости может привести к турбулентности воздушного потока и увеличению риска контаминации критической зоны Согласно [7] скорость должна измеряться на расстоянии 15 см от поверхности фильтра, а также на уровне выполнения рабочих операций в критической зоне, если этому не мешает установленное оборудование. Мониторинг скорости воздушных потоков через определенный интервал времени (например, раз в неделю или чаще) может быть полезным для своевременной оценки производственной

среды. Как правило, отклонения в скорости потока воздуха от среднего значения не должны превышать 20 %. Значительное снижение скорости потока воздуха может привести к увеличению загрязнения. Фильтры с большими отклонениями подлежат замене.

10.2.4 Должны быть определены и документированы требования к потокам воздуха, чтобы показать соответствие потока воздуха технологическому процессу. Следует провести исследования влияния турбулентности на эффективность очистки критической зоны потоком воздуха.

10.2.5 В чистых помещениях асептического производства, непосредственно окружающих критические зоны, окончательная фильтрация воздуха должна осуществляться через HEPA фильтры, относящиеся к классу минимум H13 (см. ТКП 096).

10.3 Целостность воздушных фильтров

10.3.1 Сертификация

Поставщик фильтров должен представить сертификат на HEPA/ULPA-фильтры, подтверждающий их эффективность.

10.3.2 Первоначальный и периодический контроль

10.3.2.1 Целостность фильтров должна быть проверена соответствующим методом после их установки (см. ТКП 435).

10.3.2.2 Каждый HEPA/ULPA фильтр должен быть проверен после установки и аттестован при помощи соответствующего теста с использованием аэрозольной нагрузки, например, парафинового масла, химического аэрозоля и пр.

10.3.2.3 Скорость потока воздуха, проходящего через фильтры, должна проверяться с определенной периодичностью (см. 10.2.3).

10.3.2.4 После любого изменения конфигурации потока воздуха должна быть заново проведена проверка путем визуализации воздушных потоков.

10.3.2.5 Фильтры должны проверяться согласно документированной процедуре после возникновения любой ситуации, которая может повлиять на целостность фильтров, или когда результаты контроля окружающей среды указывают на возможность ухудшения целостности фильтров.

11 Переодевание

11.1 Обучение порядку переодевания

11.1.1 Персонал должен быть обучен соответствующему порядку переодевания, чтобы риск внесения загрязнения в зону асептического производства был минимальным.

11.1.2 Эффективность обучения должна быть проверена с помощью микробиологических методов.

Примечание – С целью демонстрации эффективности переодевания могут использоваться также общие методы оценки загрязнения частицами.

11.1.3 Результаты проверки умения переодеваться должны быть доведены до сведения персонала.

11.2 Требования к переодеванию

Примечание – В данном разделе приводятся основные требования к смене одежды при входе в асептические производственные зоны. Более подробно порядок переодевания персонала рассматривается в ТКП 096.

11.2.1 Персонал должен носить специальную одежду (первого переодевания), включая обувь, до того, как он войдет в зону переодевания, примыкающую к асептической зоне.

11.2.2 Во вспомогательных зонах персонал должен носить одежду, которая отвечает требованиям чистоты по частицам, установленным для этих зон.

11.2.3 Персонал, входящий в зону асептического производства, должен носить одежду из специальных тканей с минимальным выделением частиц и обработанную таким образом, чтобы на ней отсутствовали микроорганизмы.

Примечания

1 Стерильные пластмассовые очки часто надеваются поверх капюшона для защиты глаз и бровей. Следует тщательно следить за тем, чтобы в районе лодыжек ног, запястий или шеи не было открытых участков кожи. При выполнении в чистых помещениях некоторых операций используются нарукавники, высокие бахилы и двойные перчатки, чтобы свести к минимуму вероятность появления незакрытых участков или неплотностей при движении.

2 Одежду, проверенную на наличие микробного загрязнения (см. 6.4), можно использовать в зоне асептического производства только после соответствующей обработки.

11.3 Контроль одетого персонала

11.3.1 Порядок контроля того, что персонал не наносит вреда окружающей среде в зоне асептического производства, должен быть определен документированными процедурами.

11.3.2 Перчатки и одежду следует систематически проверять на соответствующее прилегание и целостность.

11.3.3 Персоналу, занятому во вспомогательных зонах вне зоны асептического производства,

запрещается доступ в зону асептического производства без соответствующего обучения и переодевания (см. 8.2).

Примечание – Персонал, выполняющий операции асептического фасования, не должен в течение смены заменяться работниками, выполняющими другие функции внутри зоны асептического производства.

12 Очистка и дезинфекция зоны асептического производства

12.1 Дезинфицирующие и моющие средства

Примечание – В данном разделе приводятся основные требования к очистке и дезинфекции асептических производственных зон. Более подробно порядок подготовки помещений и оборудования для производства стерильных лекарственных средств рассматривается в ТКП 096.

12.1.1 Следует проводить регулярную очистку и дезинфекцию асептических производственных зон в соответствии с документированными процедурами.

12.1.2 Следует использовать только проверенные и разрешенные к использованию моющие и дезинфицирующие средства.

12.1.3 Рабочие растворы моющих и дезинфицирующих средств, применяемых в асептической зоне, должны быть стерильными.

12.1.4 Следует вести и сохранять записи о выполнении очистки и дезинфекции.

12.1.5 Документированные процедуры по очистке и дезинфекции должны включать данные об используемых разрешенных средствах, графике очистки, применении дезинфицирующих средств, очистки после дезинфекции, если это требуется, мерах по защите персонала, требования к хранению моющих и дезинфицирующих средств и мерах предосторожности.

12.1.6 Следует выполнить валидацию методов удаления остатков моющих и дезинфицирующих средств с поверхностей, которые контактируют с продукцией.

12.1.7 Дезинфицирующие средства и приготовленные рабочие растворы должны иметь установленный срок годности.

Примечания

1 Емкости, в которых хранятся дезинфицирующие средства, должны быть тщательно очищены и, если необходимо, стерилизованы перед повторным использованием.

2 При хранении и использовании применяемых средств необходимо строго следовать инструкциям изготовителя.

3 При выборе дезинфицирующих средств и методов их применения следует принимать во внимание национальные требования к безопасности персонала.

4 Для предотвращения появления устойчивых штаммов микроорганизмов в окружающей среде асептической зоны следует предусматривать смену или ротацию дезинфицирующих средств.

5 Если контроль окружающей среды указывает на присутствие спорообразующих микроорганизмов, плесени и других видов грибов, может потребоваться применение спороцидных дезинфицирующих средств.

6 Емкости для дезинфицирующих и моющих средств и другое оборудование для очистки зон асептического производства должны использоваться только в этих зонах.

12.2 Валидация методов дезинфекции

12.2.1 Эффективность и периодичность проведения дезинфекции должны быть определены во время валидации.

12.2.2 Для каждого помещения и оборудования должны быть разработаны и быть доступными соответствующие документированные процедуры по оценке, валидации процесса дезинфекции и контролю использования дезинфицирующих средств.

Примечание – Оценку эффективности дезинфицирующих средств следует проводить с учетом уменьшения видов и количества микроорганизмов, выявленных на поверхностях во время текущего контроля окружающей среды (см. ТКП 433).

12.3 Контроль эффективности очистки и дезинфекции

12.3.1 Оценка эффективности очистки и дезинфекции должна быть составной частью общей программы контроля окружающей среды.

12.3.2 При появлении необычных результатов микробиологического контроля или необычной устойчивости микроорганизмов нужно провести и документально оформить исследование по обнаружению источника загрязнения.

13 Аттестация оборудования, вспомогательных систем и валидация процессов

13.1 Общие положения

13.1.1 Все выполняемые в асептической производственной зоне процессы, которые влияют на стерильность или качество продукции, должны быть валидированы.

Примечание – Более подробно валидация процессов производства стерильных лекарственных средств в асептических условиях рассматривается в ТКП 433.

13.1.2 Должны быть разработаны инструкции, описывающие все операции в критической зоне (на критическом оборудовании).

13.2 Аттестация технологического оборудования

Технологическое оборудование (смесители, стерилизаторы, моечные машины, фильтрационные установки, фасовочное оборудование, оборудование по укупорке, оборудование для герметизации, установки лиофильной сушки и т.п.) должно быть аттестовано на соответствие своему назначению.

13.3 Валидация стерилизации поверхностей оборудования, контактирующих с продукцией

13.3.1 Поверхности оборудования, контактирующие с продуктом, должны быть стерилизованы.

13.3.2 Процессы стерилизации, относящиеся к поверхностям вышеуказанного оборудования, должны быть валидированы.

13.4 Валидация вспомогательных систем, используемых в технологическом процессе

Системы подготовки и распределения сред, используемых в технологическом процессе, таких как вода очищенная, вода для инъекций, сжатый воздух для фармацевтических целей (и/или другие газы), чистый пар, а также системы очистки на месте (CIP) и обработки паром на месте (SIP) должны быть аттестованы для подтверждения пригодности для предназначенного использования.

14 Материалы и оборудование, поступающие в зону асептического производства

14.1 Стерилизация

Любой процесс стерилизации компонентов или материалов, используемых в асептической зоне, подлежит независимой валидации.

14.2 Газы

14.2.1 Сжатые газы, которые контактируют с продукцией, компонентами первичной упаковки или поверхностью, соприкасающейся с продукцией, подлежат стерилизации путем фильтрации через мембранные фильтры стерилизующего уровня с номинальным размером пор 0,22 мкм.

14.2.2 Сжатый воздух следует контролировать на влажность, загрязнение маслами, аэрозольными частицами, в том числе жизнеспособными микроорганизмами.

Примечание – Порядок контроля сжатого воздуха приводится в ТКП 199.

14.3 Биологические загрязнения

Следует периодически определять характеристики и резистентность к микробной инаktivации биологических загрязнений на поверхностях компонентов и оборудования, которые поступают в зону асептического производства.

14.4 Депирогенизация

При использовании процесса депирогенизации должно быть показано, что этот процесс может удалять большее количество эндотоксинов, чем их может изначально присутствовать в материалах или продукции.

Примечания

1 Следует установить количество эндотоксинов на материалах до проведения процесса депирогенизации.

2 Контейнеры из пластмассы могут проходить депирогенизацию полосканием (промыванием), и/или при высокотемпературном литье и/или экструзии до наполнения (технология формования-фасования-герметизации – BFS). Эти предметы должны быть стерилизованы как можно скорее после мойки, чтобы предотвратить повторное загрязнение эндотоксинами.

3. Резиновые пробки могут считаться свободными от пирогенов за счет многократных циклов мытья и полоскания перед окончательной стерилизацией паром.

15 Производство

15.1 Следует контролировать процесс приготовления и хранения нерасфасованных растворов чтобы предупредить повышение уровня загрязнения микроорганизмами и, возможно, эндотоксинами до того, как нерасфасованный раствор пройдет стерилизующую фильтрацию.

Примечание – Приготовление растворов должно проводиться во вспомогательных зонах (см.9.1), соответствующих чистым зонам типа С, в герметичных резервуарах, особенно если раствор должен храниться до фильтрации.

15.2 Общее время, затрачиваемое на фильтрацию продукции и ее розлив, а также время от окончания фильтрации до начала розлива не должно превышать установленного максимально допустимого предела.

Примечание – Время между операциями мойки и стерилизации должно быть минимальным и не превышать установленного максимально допустимого предела.

15.3 Все технологические процессы перемещения и переработки материалов и движения оборудования, поступающих в асептические зоны, должны быть оформлены документально.

16 Программа контроля окружающей среды

Примечание – В программах контроля окружающей среды приводится порядок текущего контроля загрязнения аэрозольными частицами или микроорганизмами в производственных и других зонах, а также меры, которые необходимо принять при превышении установленных пределов (раздел 17).

16.1 Документированные процедуры

16.1.1 Должны быть разработаны, документально оформлены и выполняться на практике процедуры контроля окружающей среды.

16.1.2 В этих процедурах должны быть указаны:

- периодичность контроля;
- вид контроля;
- точки контроля;
- пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер;
- предпринимаемые действия при нарушении установленных требований.

16.2 Отбор проб

16.2.1 Производственная зона и периодичность отбора проб

16.2.1.1 Участки критической производственной зоны, где происходит контакт с продукцией и материалами, должны контролироваться во время операции фасования и/или немедленно после ее завершения.

16.2.1.2 Отбор проб в критических производственных зонах следует проводить таким образом, чтобы риск загрязнения продукции был минимальным.

16.2.1.3 Контроль других производственных зон следует проводить с определенной периодичностью, основанной на классификации чистых зон и данных контроля.

16.2.1.4 Вспомогательные зоны вне зоны асептического производства следует контролировать с определенной периодичностью, но контроль в них может проводиться реже, чем в производственных зонах.

16.2.1.5 Периодичность такого контроля для различных помещений и оборудования должна основываться на данных контроля окружающей среды за прошедший период с учетом вида продукции и процесса.

16.2.2 Места отбора проб

Места отбора проб должны быть теми же, которые использовались при проведении аттестации помещений.

Примечание – Конкретные места отбора проб для каждой программы выбирает производитель с учетом различий в проекте помещений, конструкции оборудования и параметров процесса.

16.3 Программа микробиологического контроля окружающей среды

16.3.1 Общие положения

16.3.1.1 Зона асептического производства подлежит регулярному микробиологическому контролю, т.е. контролю микрофлоры/изолятов окружающей среды. Периодический контроль должен включать в себя соответствующие методы для дрожжеподобных, плесневых грибов и других микроорганизмов.

Примечание – Более подробно требования к программе микробиологического мониторинга и порядок выполнения микробиологического контроля асептических зон приводятся в ТКП 441.

16.3.1.2 Должны использоваться валидированные методы выявления микроорганизмов и калиброванное оборудование.

16.3.1.3 Следует отбирать пробы в зонах, в которых компоненты первичной упаковки и продукция открыты для окружающей среды, например, в критических производственных зонах и линиях наполнения.

16.3.1.4 Следует проводить дополнительный контроль загрязненности микроорганизмами и частицами после начала эксплуатации или после периодов длительного простоя или модернизации оборудования и помещения.

16.3.1.5 Газы, которые проходят стерилизующую фильтрацию и вступают в контакт с продукцией, первичной упаковкой или поверхностями, имеющими прямой контакт с продукцией, должны периодически контролироваться на присутствие микроорганизмов.

16.3.2 Дополнительные микробиологические характеристики

Программа микробиологического контроля окружающей среды должна включать идентификацию микрофлоры/изолятов окружающей среды, чтобы оценить риск для продукции.

16.3.3 Методы отбора микробиологических проб

Отбор определенного объема воздуха и другие методы отбора проб, например, методы с использованием седиментационных и контактных пластин, метод смывов, должны использоваться соответствующим образом, чтобы оценить микробную загрязненность внутри зоны асептического производства.

16.4 Программа контроля загрязненности окружающей среды частицами

Программа контроля загрязненности частицами должна разрабатываться для зон или оборудования, если частицы или условия окружающей среды могут влиять на качество продукции, безопасность персонала или достоверность контроля.

17 Пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер

17.1 Определение пределов предупреждения и пределов, требующих принятия мер

17.1.1 Для каждого объекта мониторинга в асептическом производстве должны быть установлены пределы предупреждения (тревоги – alert level) и пределы, требующие принятия мер (действия – action level). Пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер, должны устанавливаться для всех точек отбора проб в зоне асептического производства.

17.1.2 Пределы предупреждения и пределы, требующие принятия мер, должны устанавливаться исходя из результатов, полученных при валидации асептических процессов. Предшествующие данные текущего контроля также могут использоваться при установлении пределов предупреждения и пределов, требующих принятия мер.

17.1.3 Во многих случаях используется один предел, который выполняет роль как уровня предупреждения, так и уровня действия для критических производственных зон.

17.1.4 Возможна корректировка пределов предупреждения и пределов, требующих принятия мер, на основе периодических повторных оценок с использованием результатов имитации процесса путем фасования питательной среды и соответствующих данных контроля окружающей среды.

17.1.5 Рекомендуется устанавливать пределы на статистической основе и с учетом результатов аттестации помещений:

- средние результаты за относительно длительный период времени плюс 2 s (alert level) и плюс 3 s (action level), где s – стандартное отклонение (при нормальном распределении величин) или
- $\text{alert level} = C + 3 \sqrt{C}$ и $\text{action level} = \text{alert level} + 3 \sqrt{C}$, где C – среднее значение всех измерений (для распределения Пуассона).

17.2 Анализ данных

17.2.1 Результаты контроля окружающей среды должны своевременно анализироваться с учетом установленных для помещения и оборудования пределов предупреждения и пределов, требующих принятия мер. При этом следует проводить оценку влияния на качество продукции.

17.2.2 Следует предпринять соответствующие корректирующие действия, если результат контроля окружающей среды указывает на превышение установленных пределов.

17.3 Анализ изменения параметров окружающей среды

17.3.1 Следует постоянно проводить анализ тенденций изменения параметров окружающей среды.

17.3.2 Исходя из тенденций изменения параметров может потребоваться проведение расследования причин этого изменения.

18 Приготовление растворов

18.1 Сырьевые материалы

Примечание – Приготовление растворов, как правило, является начальной стадией асептического производства. Растворы содержат активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, равномерно диспергированные в растворителе в ионной или молекулярной форме.

Является стандартной практикой, что при приготовлении растворов с последующей их стерилизующей фильтрацией должно использоваться твердое сырье с содержанием микроорганизмов ≤ 100 КОЕ/г. Если стерилизующая фильтрация по ряду причин не возможна, для приготовления растворов следует использовать стерильные субстанции.

18.2 Помещения для взвешивания

Как правило, сырьевые материалы, чтобы предотвратить ухудшение их чистоты, следует взвешивать в чистых помещениях. Взвешивание необходимо выполнять в полностью отделенных зонах в зависимости от биологической активности вещества (отдельные вытяжные шкафы, схема воздушных потоков и накопление пыли). Класс помещений для взвешивания может варьировать: D, C, A в зависимости от требуемой степени чистоты сырья (от ≤ 100 КОЕ/г к стерильному). Стерильные субстанции должны

взвешиваться в предварительно стерилизованных контейнерах и переноситься на стадию приготовления растворов в асептических условиях в герметично закрытой таре. Окружающая среда для чистой зоны должна соответствовать классу чистоты В. Из-за выделения частиц из сухих веществ и возможного воздействия их на персонал, при обращении с этими веществами необходимо соблюдать общие требования безопасности. При взвешивании стерильных субстанций одежда персонала должна соответствовать классу чистоты В, выполняя также функции защиты персонала от взвешиваемых веществ. В зонах чистоты D могут применяться, при необходимости, противопылевые маски и защитные очки. В таких зонах рекомендуется использовать боксы для взвешивания, оборудованные специальными устройствами для вытяжки воздуха, примыкающими к весам, с отрицательным давлением воздуха по сравнению с окружающей средой чистой зоны. Это позволяет значительно снизить риск перекрестной контаминации. Для приготовления растворов может использоваться только разрешенное отделом контроля качества для использования в асептическом производстве сырье.

18.3 Приготовление растворов

В соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) и технологическими инструкциями необходимо осуществить визуальный контроль оборудования для приготовления растворов для подтверждения того, что стадии очистки и стерилизации всех компонентов и устройств, включая вентиляционные фильтры, были правильно выполнены и на оборудовании имеется соответствующая правильная маркировка. Лицо, ответственное за контроль, должно поставить свою подпись в соответствующем поле протокола производства серии.

Растворитель, как правило, должен подаваться в смеситель-реактор заранее. Количество растворителя может определяться путем измерения объема или путем взвешивания.

Примечание – Тест на наличие эндотоксинов в воде для инъекций, находящейся в смесителе-реакторе, (предел $\leq 0,25$ едЭ/мл) позволяет достаточно быстро оценить микробиологическую чистоту, как растворителя, так и самого резервуара.

Твердые компоненты следует добавлять в смеситель, максимально избегая возможной генерации пыли (необходимо предусмотреть наличие специальных систем аспирации). Предпочтительно использовать технологию вакуумной загрузки твердых веществ, если свойства текучести вещества и диаметр труб в контейнере позволяют сделать это.

Каждая операция (в соответствии с утвержденными инструкциями или СОП) должна быть авторизована (сопровождаться подписью выполнившего ее лица) непосредственно после выполнения. Любые распечатки (весов и другого измерительного оборудования) должны прикладываться к протоколам приготовления растворов. Внесение в смеситель ранее взвешенных компонентов раствора, соблюдение заданных параметров и установленных методов приготовления растворов (например, порядка добавления компонентов, температуры, продолжительности и скорости перемешивания, давления, отбора проб и измеряемых показателей) должно проверяться, контролироваться и подтверждаться подписями двух лиц (принцип «выполнил-проверил»). Любые отклонения от нормы и сбои в работе оборудования должны регистрироваться и быть рассмотрены. Особенно важным в процессе приготовления растворов является надежное функционирование и правильное маркирование оборудования.

По окончании стадии приготовления растворов необходимо сравнить реальный выход продукции с заданной величиной, указанной в производственной рецептуре. Любые отклонения от допустимого диапазона, а также повторяющиеся сдвиги к верхнему или нижнему пределу следует расследовать, установить их причину, разработать и выполнить корректирующие действия по их устранению.

Для транспортирования растворов по трубопроводам следует использовать отфильтрованный сжатый воздух или азот. Рекомендуется избегать применения насосов вследствие проблем с герметичностью и возможного попадания твердых частиц в раствор.

Отбор проб следует выполнять в соответствии с утвержденной документированной процедурой. В такой процедуре необходимо указать точную последовательность действий (например, открывания/закрывания клапанов, очередность и объем порции раствора для анализируемой пробы), правила обращения с полученной пробой.

Примечание – Отбрасывание первой порции раствора позволяет промыть застойные зоны в трубопроводах и вентилях и избежать получения ложных результатов анализа.

18.4 Определение бионагрузки

Необходимо определить бионагрузку приготовленных растворов перед их стерилизующей фильтрацией. Правила GMP не устанавливают количественных пределов содержания микроорганизмов в приготовленных растворах. Как правило, в качестве нормативного значения используется величина 10 КОЕ/100 мл раствора [9] (с учетом объема фильтруемого через один фильтр раствора). Для определения бионагрузки должен использоваться метод мембранной фильтрации, приведенный в [10], с обязательной валидацией полноты нейтрализации антимикробного действия компонентов раствора.

19 Фильтрация в технологическом процессе

19.1 План валидации процесса стерилизующей фильтрации

19.1.1 Подробный план должен быть разработан до проведения валидации и приемки фильтров.

Примечание – Более подробно валидация процесса стерилизующей фильтрации рассматривается в ТКП 433.

План валидации должен включать оценку следующего:

- данных изготовителя о фильтрах и их элементах (мембранах, картриджах, вспомогательных элементах, колпачках, прокладках, кольцах и пр.);
- инструкций по проверке целостности фильтров;
- совместимости фильтра и продукции;
- извлечений из фильтра, в том числе выделения частиц.

19.1.2 Фильтры, предназначенные для удержания бактерий (стерилизующие фильтры), должны проверяться соответствующим и определенным биологическим тестом.

Примечание – Микробиологический контроль может проводиться во время валидации в лабораторных условиях, если его проведение в производственных условиях может оказать отрицательное влияние на качество окружающей среды.

19.1.3 Следует оценить абсорбцию или адсорбцию фильтром фармацевтической субстанции или консервирующего вещества.

19.2 Оценка безопасности фильтра и фильтрующей системы

19.2.1 Общие положения

Безопасность фильтра и фильтрационной системы следует оценивать биологическими и химическими методами, чтобы убедиться, что они не выделяют нежелательных материалов в проходящие через них газы или жидкости.

19.2.2 Биологические тесты на безопасность

19.2.2.1 Если в фильтре (фильтрационной системе) используются любые пластмассы, то для каждого вида пластмассы следует провести контроль на биологическую безопасность. Контроль может быть проведен для всего фильтра (фильтрационной системы). Следует выполнить оценку фильтров на присутствие эндотоксинов.

19.2.3 Химические тесты

Для всех типов фильтров следует выполнять испытания на:

- восстанавливающие вещества;
- стабильность в процессе хранения;
- и другие тесты, если требуется фильтрация раствора или газа со специальными свойствами.

19.3 Проверка физической целостности в эксплуатации

19.3.1 Проверка физической целостности технологического фильтра должна производиться до и после его использования без нарушения корпуса и сборочных элементов фильтра. В качестве основы для метода проверки могут использоваться инструкции или рекомендации изготовителя. Приемлемыми тестами на физическую целостность технологического фильтра являются «диффузный поток», «поддержание постоянного давления», «точка пузырька».

19.3.2 Следует определить свойство фильтра или его корпуса сохранять целостность при стерилизации и прохождении через него газа или жидкости (учитывая изменения давления или объема фильтра).

19.4 Фильтрация в линиях наполнения

19.4.1 Части фильтра и уплотнительные прокладки должны проверяться перед сборкой.

19.4.2 Сборка фильтр-пресса, дисковой мембраны или картриджа и корпуса должна проводиться в соответствии с инструкцией изготовителя фильтра.

19.4.3 В протоколе производства серии должен быть указан номер партии/серии фильтра (от изготовителя).

20 Розлив (наполнение) продукции в асептических условиях

Розлив продукции в асептических условиях должен выполняться в критической асептической зоне с локальной защитой от контаминации путем применения изолирующей технологии, или устройств, обеспечивающих подачу однонаправленного потока стерильного воздуха, способного эффективно вытеснять частицы загрязнений, попадающие извне или генерируемые внутри зоны розлива.

Стерильный фильтрованный раствор может собираться в герметичные емкости, расположенные в помещении наполнения и присоединенные к оборудованию розлива, или подаваться непосредственно к дозирующим устройствам.

Все компоненты, контактирующие с продукцией, должны быть предварительно вымыты и стерилизованы перед их передачей в помещение розлива. Для стеклянных контейнеров (флаконов, ампул) предпочтительным методом является автоматическая машинная мойка с последующим прохождением через депирогенизационный туннель. Резиновые пробки и алюминиевые колпачки следует подвергать валидированным циклам мойки в барабанных моечных машинах и стерилизации в проходных паровых стерилизаторах с использованием стадий импульсного вакуумирования и высушивания. Газы, контактирующие с продукцией, применяемые, например, для барботирования, насаивания или передавливания, должны стерилизоваться путем прохождения через гидрофобные мембранные фильтры с номинальным размером пор от 0,2 до 0,22 мкм.

Все находящиеся в помещении розлива растворы и компоненты упаковки должны храниться в герметичных контейнерах. Вскрытие контейнеров следует проводить под защитой однонаправленного потока стерильного воздуха.

До начала розлива необходимо проверить перепад давления между помещением розлива (класс В) и смежными помещениями (классы D и С).

Сборка стерильных компонентов оборудования розлива и соединения трубопроводов должна выполняться с соблюдением правил асептики под защитой однонаправленного потока стерильного воздуха.

В начале процесса необходимо задать и отрегулировать скорость розлива, отцентрировать положение дозирующих игл и глубину их погружения в контейнер.

Во время розлива следует избегать избыточного пенообразования, так как это может привести к загрязнению верхних частей ампул и флаконов продукцией, попаданию раствора под пробки с последующей кристаллизацией или обугливанием стенок ампул во время их запаивания.

Следует регулярно контролировать скорость однонаправленного потока воздуха в ламинаре. Должен выполняться мониторинг концентрации аэрозольных частиц в критической асептической зоне (класс А) во время производства каждой серии продукции при работающем конвейере и оборудовании розлива. Содержание микроорганизмов в воздухе, на критических поверхностях оборудования, руках и одежде персонала необходимо проверять до начала производства и после окончания смены.

21 Лиофилизация

21.1 Общие положения

21.1.1 Производство лиофилизированной фармацевтической продукции включает ряд сложных технологических операций и является одним из современных этапов развития асептической технологии. Процесс лиофилизации применяется для удаления растворителей, как из водных, так и неводных растворов для обеспечения большей стабильности продукции.

21.1.2 Так как продукция во время лиофилизации подвергается прямому воздействию окружающей среды, лиофилизация должна проводиться в асептических условиях.

21.1.3 Характеристики лиофилизируемой продукции должны быть определены и документированы. Спецификация на продукцию должна включать следующее, но не ограничиваться этим:

- химические, физические и фармацевтические свойства, если необходимо;
- конфигурацию контейнера и укупорочных элементов.

21.1.4 После выполнения установленного процесса лиофилизации должно быть показано, что продукция соответствует специфицированным требованиям по безопасности, качеству и эффективности.

21.1.5 Требования к процессу лиофилизации должны быть составлены в документированной форме.

21.1.6 Необходимо разработать процесс лиофилизации, применимый для определенной продукции. Во время разработки должны быть определены критические параметры процесса.

21.1.7 Следует установить и документально оформить параметры процесса, включая их допустимые диапазоны. К наиболее важным параметрам относятся:

- диапазоны температуры и давления;
- скорость замораживания;
- время выдерживания при заданной температуре и давлении.

21.1.8 В течение всего процесса параметры должны контролироваться, поддерживаться в заданных пределах и регистрироваться.

21.1.9 Если требуется предварительное кондиционирование продукции, это должно быть определено и документально оформлено как составная часть процесса лиофилизации.

21.1.10 Необходимо исследовать следующие стадии процесса лиофилизации для определения максимального периода выдерживания или ожидания:

- время между началом розлива и началом цикла лиофилизации;
- время между окончанием цикла и началом выгрузки (в тех случаях, если контейнеры не укупориваются плотно внутри камеры лиофильной установки перед ее открытием);
- время между стерилизацией лиофилизатора и началом цикла;
- время между стерилизацией и использованием вспомогательных средств (таких как поддоны,

мешки, пинцеты и др.).

21.1.11 Должны быть установлены и документально оформлены требования к процессам очистки на месте (CIP) и стерилизации на месте (SIP), как указано в разделах 22 и 23.

21.2 Требования пользователя

В спецификации требований пользователя должны быть четко и ясно определены необходимые эксплуатационные характеристики оборудования. Документ должен быть согласован и утвержден пользователем.

Продукция и процесс ее лиофилизации должны быть разработаны до проектирования лиофильной установки. Условия проведения процесса и показатели продукции необходимо определить таким образом, чтобы лиофилизатор и вспомогательное оборудование обеспечивали выход надежной и безопасной продукции.

21.2.1 Определение параметров оборудования

21.2.1.1 Необходимо разработать и документально оформить проектные спецификации оборудования для выполнения процесса лиофилизации.

21.2.1.2 Оборудование следует проектировать, собирать и устанавливать так, чтобы обеспечить асептические условия, выполнение очистки, стерилизации и лиофилизации.

21.2.1.3 На стадии проекта необходимо учитывать такие аспекты, как внутренние поверхности и окружающую среду в месте загрузки-выгрузки продукции, уделяя особое внимание размещению оборудования, персоналу и критическим производственным зонам асептического производства.

21.2.1.4 Конструкция лиофильной установки должна обеспечивать эффективную очистку и стерилизацию камеры и холодильника.

21.2.1.5 Блоки, кассеты, рамы, полки, поддоны и т.п., необходимые для выполнения процесса должны быть определены и документально оформлены как часть процесса.

Примечание – Предпочтительно использовать неглубокие полки для обеспечения равномерного распределения температуры и механического усилия при окончательном укупоривании флаконов, а также для предотвращения образования конденсата.

21.2.1.6 Должно быть специфицировано максимальное значение проникновения воздуха внутрь камеры лиофилизатора.

21.2.1.7 Если в камеру лиофилизатора поступает воздух, азот или какой-либо другой газ, его чистота и скорость подачи не должны оказывать влияния на целостность продукции.

21.2.1.8 Наличие устройств, контролирующих процесс в критической производственной зоне, должно быть сведено к минимуму.

21.2.1.9 Следует разработать спецификацию помещения, в котором будет установлено оборудование и его компоненты, и которая должна включать (но не ограничиваться этим) следующее:

- обслуживание, которое требуется для лиофилизатора и зоны, в которой он устанавливается;
- конструкционные материалы вспомогательных систем, через которые транспортируются технологические среды для установки лиофилизации.

21.3 Параметры контроля процесса лиофилизации

21.3.1 Поскольку во время процесса лиофилизации воздух из камеры удаляется, а затем вновь в нее подается, места ввода патрубков удаления и подачи воздуха должны быть оснащены стерилизующими фильтрами. Если предусмотрена подача других газов (например, азота, углекислого газа) для сброса вакуума или защиты продукции, то пути прохождения этих газов также должны быть оснащены финишными стерилизующими фильтрами.

21.3.2 Чтобы показать способность оборудования контролировать и поддерживать процесс лиофилизации (давление, температуру, время) и обеспечить надежное воспроизведение приемлемого уровня влажности в готовой продукции, следует проводить анализ содержания влаги в готовой продукции и документально оформлять его результаты. Отклонения в поддержании требуемого уровня влажности в готовой продукции могут привести к тому, что готовая продукция будет менее активной и менее стабильной, чем это указано на этикетке.

21.4 Маршрут процесса

Планировка помещения, в котором размещено оборудование наполнения, лиофилизации и укупоривания, должна быть такой, чтобы перемещение открытой продукции было сведено к минимуму.

21.5 Открытые контейнеры и пробки

21.5.1 Контейнеры с подлежащей лиофилизации продукцией остаются открытыми во время процесса сушки. В связи с этим продукция должна быть защищена от загрязнения во время перемещения из зоны розлива в лиофильную установку, нахождения внутри морозильной камеры (сублиматора) и в конце процесса сушки до укупоривания.

21.5.2 Пробки, которые используются для лиофилизированной продукции, как правило, отличаются по конструкции от пробок, используемых в асептических процессах без лиофильной сушки, и пробок,

используемых в процессах с окончательной стерилизацией. Пробки с прорезью, применяемые при лиофилизации, могут потребовать специальных ограничительных элементов во время операции надевания, после которой пробка оказывается слегка надетой на флакон перед транспортированием в лиофильную установку. После завершения лиофилизации производится плотное укупоривание пробкой за счет давления противня или полки.

21.6 Обращение с продукцией

21.6.1 Перемещение к лиофильной установке и загрузка камеры

21.6.1.1 Должна быть разработана документированная процедура загрузки лиофилизатора, включая схему загрузки камеры.

21.6.1.2 Дополнительные защитные меры могут включать:

- закрытые или полузакрытые передаточные кассеты;
- камеры с однонаправленным потоком воздуха или камеры с избыточным давлением для перемещения кассет;
- обеспечение однонаправленного потока воздуха над зоной загрузки.

21.6.1.3 Автоматические или механические системы передачи являются предпочтительными по сравнению с перемещением, выполняемым вручную.

21.6.1.4 Перемещение к лиофилизатору и загрузка наполненной продукции, приспособлений и других предметов в камеру должны осуществляться в критической производственной зоне. Если для перемещения используются вспомогательное оборудование или контейнеры, валидированные условия, необходимые для этого, должны быть эквивалентны критической производственной зоне.

21.6.1.5 Создаваемый транспортным устройством поток воздуха, обдувающий зону загрузки, в которой негерметизированные контейнеры открыты воздействию окружающей среды, должен обеспечивать условия, соответствующие критической производственной зоне.

21.6.1.6 Принадлежности, используемые для перемещения и загрузки продукции, и которые могут ее контаминировать, должны подвергаться валидированному процессу стерилизации.

21.6.2 Выгрузка продукции из лиофилизатора

21.6.2.1 Выгрузка и перемещение к оборудованию для укупоривания

Должна быть установлена процедура по разгрузке лиофильной установки.

Процесс лиофилизации и период времени между завершением цикла и выгрузкой продукции после лиофилизации должны быть сокращены, насколько это возможно.

Сброс вакуума должен проводиться стерильным агентом, таким как воздух, азот или другой пригодный газ, который соответствует требованиям фармакопеи и прошел мембранную фильтрацию через фильтры стерилизующего уровня.

Перемещение открытой лиофилизированной продукции к оборудованию для укупоривания должно производиться в критической зоне.

Примечание – Если укупоривание флаконов выполняется внутри лиофильной установки, то перемещение может проводиться в менее критической зоне.

Принадлежности, используемые для выгрузки и перемещения продукции, должны подвергаться валидированному процессу дезинфекции и/или стерилизации.

21.7 Мониторинг окружающей среды

Следует разработать и документально оформить программу мониторинга загрязнения окружающей среды микроорганизмами и аэрозольными частицами во время перемещения продукции и ее лиофилизации.

21.8 Очистка и стерилизация

Необходимо проводить очистку, дезинфекцию и стерилизацию внутренних поверхностей лиофильной установки, включая линии стока водного конденсата.

21.8.1 Очистка на месте (CIP)

Требования к процессам очистки на месте приводятся в разделе 22.

21.8.2 Ручная очистка

21.8.2.1 Следует разработать подробные процедуры очистки, которые необходимо валидировать, используя условия «наихудшего случая», с учетом опыта текущей работы и очистки оборудования.

21.8.2.2 Процесс очистки должен предотвращать загрязнение продукции химическими веществами и частицами во время лиофилизации и удалять любые остатки, которые могут создать барьер между стерилизующим агентом и поверхностью оборудования.

Примечание – Автоматический процесс очистки является предпочтительным с точки зрения постоянства, надежности и безопасности персонала.

21.8.3 Стерилизация на месте (SIP)

21.8.3.1 Требования к процессам стерилизации на месте приводятся в разделе 23.

21.8.3.2 Лيوфилизатор необходимо стерилизовать перед каждой загрузкой или, при определенных

обстоятельствах, перед определенным количеством загрузок одного вида продукции, обрабатываемой в оборудовании по принципу кампаний. Количество загрузок в кампании должно быть точно определено и валидировано.

21.8.3.3 Должен быть определен максимально допустимый интервал времени между стерилизацией и началом цикла лиофильной сушки.

21.8.3.4 Методы стерилизации лиофильных установок должны быть валидированы.

Примечание – Методы стерилизации лиофильных установок паром или газом являются предпочтительными.

21.8.3.5 Необходимо обеспечить защиту лиофилизатора от контаминации после его стерилизации, эффективность такой защиты должна быть подтверждена во время валидации.

21.8.3.6 Если применяется автоматическая система плотного укупоривания флаконов, следует стерилизовать шток механизма укупоривания, выдвигаемый в камеру.

21.9 Система вентиляционных фильтров

21.9.1 При сбросе вакуума для сохранения целостности лиофильной установки должна использоваться система фильтрации газов. Следует контролировать скорость потока газа и/или перепад давления на фильтре.

Примечание – Если применяются стационарные газовые линии, должна быть предусмотрена система определения наличия в них газа.

21.9.2 Конструкция системы фильтрации должна допускать ее стерилизацию. По возможности, предпочтительно проводить контроль и стерилизацию на месте, чтобы не прибегать к асептической замене фильтров.

21.9.3 Необходимо точно определить и обосновать частоту проверки фильтров на целостность, все выполненные испытания следует документировать. Рекомендуется проверять целостность фильтров после каждого цикла лиофильной сушки.

21.10 Испытание камеры лиофильной установки на герметичность

21.10.1 Лиофильная установка должна соответствовать установленным пользователем процедурам испытаний и пределам.

21.10.2 Процедуры должны быть документированными и должны включать такие аспекты, как частота текущих испытаний, задаваемые условия вакуума (глубина и продолжительность), максимально допустимая утечка воздуха в камеру или конденсор лиофильной установки, кроме того, предел предупреждения и обоснование для возможных корректирующих действий.

Примечание – Рекомендуется выполнять тест на утечку спустя некоторое время после стерилизации, возможно, в начале цикла сушки или непосредственно перед плотным укупориванием контейнеров.

21.11 Валидация

Общие положения

Необходимо разработать план(-ы) в письменной форме, в котором необходимо точно и подробно определить, как будет проводиться аттестация и валидация. План(-ы) должен быть согласованы и утверждены, в них должны быть установлены критические параметры и критерии приемлемости. Аттестация проекта, монтажа, функционирования и эксплуатации, валидация процессов должна выполняться квалифицированным персоналом, согласно утвержденным планам. Любое отклонение от планов должно документироваться, расследоваться и письменно разрешаться назначенными для этого лицами.

Процесс замораживания-высушивания с использованием лиофильной установки должен обеспечить постепенное и плавное удаление растворителя (до уровня определенной остаточной влажности) из продукции, расфасованной в контейнеры в асептических условиях, исключив при этом ее микробную контаминацию. Выполнение этого требования достигается посредством технического проектирования и аттестации лиофильной установки. Во время аттестации лиофилизатора необходимо учесть следующее:

- материалы;
- соединения трубопроводов;
- электрические компоненты;
- функционирование;
- мониторинг;
- документация;
- порядок загрузки и выгрузки продукции;
- перемещение продукции с линии наполнения в лиофильную установку (соответствие требованиям чистоты окружающей среды);

– равномерная передача тепла и обеспечение условий для замораживания-высушивания по всей площади контактных зон контейнера/транспортной емкости/поддона.

21.11.1 Аттестация проекта

На данной стадии необходимо подтвердить пригодность проекта системы, проекта помещений,

вспомогательных систем, оборудования и материалов для предназначенного использования.

21.11.2 Аттестация монтажа (IQ)

На данной стадии оценивается соответствие оборудования «монтажным» спецификациям. Выполнение проверок и тестов следует подробно документировать, чтобы, при необходимости, их можно было впоследствии повторить.

21.11.2.1 Монтаж

Необходимо проверить и документально оформить соответствие оборудования и места установки спецификациям. Следует документально подтвердить, что оборудование установлено согласно инструкциям по монтажу. Должно быть документально подтверждено, что сервисное обслуживание оборудования соответствует спецификации.

Необходимо проверить калибровку всех измерительных цепей (включая любые измерительные приборы), используемых для мониторинга, управления, индикации или записи параметров. Должны быть разработаны инструкции по эксплуатации оборудования, в которых следует указать последовательность операций, впоследствии проверяемых во время аттестации функционирования.

Примечание – Требования могут быть выполнены в начале стадии аттестации функционирования.

21.11.2.2 Аттестация компьютерной системы и программного обеспечения

Компьютеризированные системы контроля и связанное с ними программное обеспечение должны быть валидированы до начала выполнения функциональных испытаний оборудования.

21.11.2.3 Системы предупреждения

Необходимо аттестовать систему предупреждения, продемонстрировав соответствие ее спецификациям (подтвердить, что соответствующая система контроля реагирует на аварийные ситуации должным образом).

При аттестации монтажа установки лиофилизации проверяется [11]:

- размещение оборудования (в зоне К, чистой зоне D/C);
- герметизация камеры лиофилизатора со стороны зоны В;
- присоединения трубопроводов для пара, азота, сжатого воздуха, горячей и холодной воды;
- соединение с дренажной системой в полу;
- электрические соединения;
- функциональное управление механическими компонентами (клапаны, вакуумная система и т.д.).

21.11.2.4 Калибровка измерительного оборудования

Во время IQ определяются точки измерений, тип измерений, рабочий диапазон, точки регулировки, интервалы калибровки и степень точности. Наиболее важными видами измерений в установке лиофилизации являются:

- температура (в конденсоре, лотках, продукции);
- удельная электропроводность водных растворов лиофилизируемой продукции;
- давление (разрежение, избыточное атмосферное давление).

При калибровке измеряемые значения должны сравниваться с эталонными системами более высокого класса точности. Если измеряемая величина выходит за пределы допустимого допуска, необходимо отрегулировать измерительную цепь и выполнить повторную калибровку. Как правило, успешная начальная калибровка приборов должна быть завершена до стадии аттестации функционирования.

Примечание – Температурные датчики, как правило, калибруются при температуре 0 °С. Калибровка манометров выполняется в зависимости от их назначения: в диапазоне от 10⁻⁴ до 1000 мБар – для измерения вакуума или 1,1 и 2,1 Бар – для измерения повышенного давления во время стерилизации.

21.11.3 Аттестация функционирования (OQ)

Необходимо документально подтвердить, что на установленном оборудовании можно выполнять разработанные процессы в пределах определенных допусков. Имитируются режимы и рабочие состояния лиофильной установки, близкие к предельным значениям, полученные результаты документально регистрируются.

К критическим функциям, подвергаемым проверке, относятся [11]:

- достижение требуемой глубины вакуума;
- достижение заданной температуры теплоносителя с помощью холодильной установки;
- скорость охлаждения/нагрева;
- автоматическое регулирование температуры замораживания в заданных пределах;
- охлаждение продукции при давлении выше специфицированного диапазона, нагрев продукции при давлении ниже установленного предела;
- автоматическое отображение на дисплее ошибки после выхода за установленные пределы критических параметров (давления, температуры), автоматическая корректировка;
- полное удаление талой воды из конденсора;
- корректное функционирование механических компонентов установки (герметичность камеры, гидравлический механизм системы окончательного укупоривания, переходные клапаны, реле уровня

охлаждающих агрегатов и т.д.);

– герметичность всей системы.

21.11.3.1 Испытание герметичности камеры

Следует выполнить тест на утечку/целостность для подтверждения соответствия спецификации.

Проникновение воздуха в камеру лиофильной установки не должно превышать установленных пределов.

21.11.3.2 Система(-ы) контроля температуры

Должна быть аттестованы система(-ы), которые контролируют температуру, с целью подтверждения того, что степень контроля температуры и предельные возможности системы соответствуют спецификации(-ям).

Примечание – Система(-ы) контроля температуры используется для контроля таких переменных, как температура полок, температура конденсора, температура кожуха.

21.11.3.3 Вакуумная система

Необходимо аттестовать вакуумную систему, подтвердив, что скорость и глубина создания вакуума, а также предельные возможности системы соответствуют спецификации.

Примечание – обычно за 20-30 мин достигается степень разрежения 13,33 Па, минимальные значения давления могут быть 2,7 Па и ниже.

21.11.3.4 Система охлаждения

Производительность системы охлаждения и скорость изменения температуры должны быть аттестованы на соответствие спецификации.

Примечания

1 Проверка производительности конденсора может быть выполнена с использованием референсного растворителя, например воды. Производительность конденсора может быть выражена в единицах массы льда образуемого в единицу времени (например, час) или нормализована в пересчете на единицу площади поверхности полок в камере. Значение производительности позволяет определить максимальный размер серии лиофилизированной продукции.

2 Для большинства современных лиофилизаторов средние значения скорости охлаждения/нагрева находятся в диапазоне от 0,5 до 1 °С/мин.

21.11.3.5 Размораживание

При использовании в цикле стадии размораживания необходимо выполнить последовательность операций для подтверждения их соответствия спецификации.

21.11.3.6 Цикл лиофилизации

Следует выполнить всю последовательность операций цикла лиофилизации для подтверждения их соответствия спецификации.

21.11.3.7 Цикл очистки на месте CIP

Необходимо выполнить аттестацию функционирования системы очистки на месте как указано в 22.7.5.

21.11.3.8 Цикл стерилизации на месте SIP

Необходимо выполнить аттестацию функционирования системы стерилизации на месте как указано в 23.8.4.

21.11.3.9 Система окончательного укупоривания

При наличии в лиофильной установке системы окончательного укупоривания флаконов необходимо ее аттестовать, продемонстрировав соответствие системы спецификации.

21.11.3.10 Распределение температуры

Следует изучить распределение температуры на различных полках для установления вариации между различными участками камеры и подтверждения ее соответствия спецификации.

В идеальном случае, эти испытания должны быть выполнены в камере при атмосферном давлении и включать диапазон температуры, охватывающий стадии охлаждения и нагрева в цикле лиофилизации.

Должно быть определено число используемых температурных датчиков.

Примечания

1 Для современных лиофильных установок является вполне достижимой разница температуры между различными полками в камере в стационарном состоянии ± 1 °С.

2 Проверка равномерного распределения тепла по различным уровням камеры и теплопередачи к лиофилизируемым объектам особенно важна для образования и ровности сублимированных брикетов во всех контейнерах. Подходящими веществами для тестовых прогонов являются, например, декстран или маннитол (5 %).

21.11.4 Аттестация эксплуатации (PQ)

Необходимо проанализировать данные, полученные во время аттестации монтажа и аттестации функционирования, до начала выполнения стадии аттестации эксплуатации. Обычно аттестация эксплуатации выполняется с использованием реальной продукции. Тем не менее, если имеется хорошо охарактеризованный эквивалентный плацебо, его можно использовать для целей аттестации.

21.11.4.1 Лиофилизация

Необходимо продемонстрировать пригодность оборудования для предназначенного использования

№ 2023113112641, 194883, 34800, 34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минскинтеркаш" для Сиволош Юрий Николаевич
 Дата печати: 13.11.2023 11:26:41

или процесса.

Лиофильная установка должна быть загружена продукцией или плацебо в соответствии с документированной процедурой. Во время обработки загруженного материала оценивается соответствие эксплуатационных параметров оборудования предварительно установленным параметрам цикла.

21.11.4.2 Цикл стерилизации на месте SIP

Необходимо выполнить аттестацию эксплуатации системы стерилизации на месте как указано в 23.8.5.

21.11.5 Валидация процесса

Следует выполнить валидацию процесса, продемонстрировав, что процесс лиофилизации приводит к получению продукции, соответствующей заданным характеристикам и показателям качества.

Примечание – Составными частями валидации являются имитация процесса, валидация очистки и испытания продукции во время текущего производства.

Во время валидации проверяются все конфигурации загрузки, которые могут быть реализованы в текущем производстве с учетом конструктивных особенностей камеры. В частности, проверяется наличие интенсивного контакта с охлаждаемой поверхностью поддона во всех точках для обеспечения равномерного замораживания и, следовательно, образования однородных «кусков льда» в каждом контейнере. Разница температуры охлаждающей и нагревающей среды на входе и выходе из полок должна быть минимальной. Это достигается равномерной загрузкой поддонов и достаточной циркуляцией среды теплоносителя. Низкая температура, которая поддерживается в поддонах на стадии замораживания, должна быть приспособлена к физико-химическим свойствам лекарственного средства. Следует регистрировать электрическое сопротивление для оценки степени кристаллизации или рекристаллизации и использовать данный показатель в качестве переменного параметра управления процессом.

21.11.5.1 Валидация очистки

Очистка лиофильной установки должна быть валидирована. Процессы SIP должны валидироваться согласно требованиям, приведенным в 22.7.

21.11.5.2 Имитация процесса

Примечания

1 Имитация процесса лиофилизации может представлять определенные трудности во время наполнения питательными средами (имитатором) из-за повышенного числа манипуляций и вмешательства персонала.

2 Проблемы, связанные с внесением микробиологической питательной среды в лиофилизатор, могут быть сведены к минимуму путем комбинации методов обработки, очистки, дезинфекции и стерилизации, что делает использование жидких питательных бульонов в лиофилизаторах приемлемым.

Испытания с использованием питательной среды должны имитировать условия окружающей среды и ход технологического процесса, включая: наполнение продукции, предварительное надевание колпачков (пробок), перемещение к лиофильной установке и загрузку, выгрузку, выдержку в лиофильной установке, процесс вакуумирования, плотное укупоривание пробкой за счет давления противня или полки.

В течение процесса могут производиться ручные манипуляции, включая удаление крышек противней или поддонов в камере при загрузке флаконов и ампул, установку температурных датчиков и разгрузку камеры. Во время выполнения регламентной работы по наполнению средами должны быть учтены все ручные манипуляции и вмешательства.

Наполнение средами должно дублировать процесс лиофилизации настолько это возможно, за исключением стадии замораживания, исходя из практических соображений, включая частичное вакуумирование и продолжительность, соответствующую среде.

При валидации методов очистки, дезинфекции и стерилизации должно быть показано, что пролитые среды во время проведения работ с имитатором удаляются.

Примечание – Необходимо учитывать возможную потерю влаги питательной средой.

Следует избегать фактического замораживания или «закипания» жидкой питательной среды.

Примечание – Если лиофилизация нерасфасованной продукции проводится не во флаконе или ампуле, то вмешательство персонала в процесс лиофилизации увеличивается. В таких случаях лиофилизацию проходят целые противни с материалом. Материал должен измельчаться, чтобы продукция превратилась в однородную пудру до продолжения дальнейшего асептического процесса. При этом продукция оказывается открытой окружающей среде в течение более длительного времени, что может повлиять на уровень гарантии стерильности продукции.

Во время валидации следует учитывать факторы, приводящие к ситуации «наихудшего случая»:

- использование воздуха вместо азота;
- максимальный интервал времени между повторными стерилизациями установки;
- максимальный интервал времени между стерилизацией и лиофилизацией;
- количество загружаемых поддонов, продолжительность операций загрузки, продолжительность стадии сушки.

21.11.5.3 Испытания продукции

Лиофилизированную продукцию следует подвергать тестированию для подтверждения того, что предварительно определенные показатели качества соответствуют спецификации и выполняются

требования, предъявляемые к качеству, безопасности, подлинности и чистоте продукции.

Лиофилизированная продукция должна быть испытана для подтверждения соответствия специфицированным показателям, таким как стерильность, стабильность, остаточное содержание растворителя, способность к растворению (реконституция), внешний вид, активность и однородность.

Испытания должны выполняться согласно утвержденному плану отбора проб.

21.11.6 Оценка и утверждение валидации

Информацию, собранную во время аттестации лиофильной установки и валидации процесса, необходимо проанализировать и оценить на соответствие критериям приемки, установленным для каждого элемента валидации. Результаты такой оценки должны быть документированы.

21.12 Текущий мониторинг и контроль

Целью текущего мониторинга и контроля является подтверждение валидированного и специфицированного статуса процесса.

21.13 Обучение операторов

Операторы должны быть обучены согласно установленным процедурам.

Необходимо проводить специальное обучение персонала в соответствии с документально оформленной программой. Обучение должно показать, что персонал:

- понимает основы процесса, включая эксплуатационные и конструкционные особенности;
- способен выполнять текущие операции;
- понимает, какие действия следует предпринять, если в процессе обнаружатся сбои и неполадки;
- понимает аспекты безопасности системы.

21.14 Стандартные операционные процедуры

Установленные и документированные операционные процедуры, основанные на валидированных параметрах, должны включать следующее:

- пошаговые рабочие инструкции;
- критерии приемлемости для эксплуатационных параметров цикла, а также действия, которые следует выполнить, если параметры не соответствуют критериям;
- обязанности и ответственность;
- инструкции по калибровке, уходу и обслуживанию.

21.15 Повторная аттестация/валидация

Должна выполняться повторная аттестация оборудования/валидация асептического процесса через определенные интервалы времени в соответствии с утвержденным планом.

Необходимо сохранять записи по оценке данных, полученных во время повторной аттестации/валидации, по всем предпринятым корректирующим действиям, если данные не соответствуют критериям приемки.

21.16 Техническое обслуживание оборудования

21.16.1 В связи с тем, что при лиофилизации используются большие перепады температуры и давления, должна быть принята программа профилактического технического обслуживания

21.16.2 Следует проводить регулярные проверки, чтобы убедиться, что клапаны открываются и закрываются в нужное время и в нужном порядке.

21.17 Контроль изменений

21.17.1 Любое изменение в оборудовании, продукции, упаковке, схеме загрузки или ориентации в лиофилизаторе должно оцениваться по своему воздействию на эффективность процесса.

21.17.2 Следует учитывать степень изменения при определении объема работ по повторной аттестации и валидации.

21.17.3 Результаты такой оценки, включая обоснование любого решения и объем работ по валидации, должны быть документированы.

22 Очистка на месте (CIP)

Процедуры очистки на месте позволяют очищать внутренние поверхности технологического оборудования или целых систем, вступающие в контакт с продукцией, без его разборки или с минимальной разборкой. Технология CIP позволяет свести к минимуму необходимость соединений и сборки компонентов в асептических условиях во время выполнения очистки.

Основными преимуществами процедуры CIP, выполняемой автоматически, являются:

- устранение возможности человеческих ошибок, гарантия однообразия и воспроизводимости процессов очистки, ополаскивания, санитарной обработки, невозможная при выполнении ручных процедур;

- предотвращение случайной контаминации внутренней поверхности оборудования;
- увеличение безопасности продукции и персонала;
- увеличение производительности путем уменьшения времени простоя оборудования;
- автоматическая запись параметров процесса очистки.

22.1 Элементы системы качества

22.1.1 Применимы требования разделов 5-14.

22.1.2 Необходимо разработать и применять на практике документированные процедуры для каждой стадии разработки, валидации, текущего мониторинга и управления процессом CIP.

22.1.3 Документация по очистке на месте должна быть согласована и утверждена назначенным для этого персоналом.

22.1.4 Следует сохранять записи по разработке, валидации, текущему мониторингу для подтверждения соответствия требованиям раздела 22.

22.1.5 Должна быть установлена ответственность и полномочия по применению и выполнению процедур.

22.1.6 Во время проектирования должна быть приведена характеристика моющих средств, метода очистки, оборудования системы CIP и оборудования, подвергаемого очистке, согласно документально оформленному плану. Необходимо предусмотреть пересмотр проекта на определенных стадиях и документировать все внесенные изменения.

Примечание – Для достижения большей эффективности процесса CIP необходимо проектировать технологическое оборудование и компоненты CIP одновременно, учитывая требования технологического процесса и методы автоматизированной очистки.

22.1.7 Должна быть разработана документированная система калибровки всех измерительных приборов и средств измерений.

22.1.8 Следует обосновать погрешность и допустимые пределы отклонений показаний измерительных приборов с учетом требований процесса очистки.

22.2 Характеристика оборудования и процесса

22.2.1 Общие положения

22.2.1.1 Детальное описание (СОП) процесса CIP должно включать (но не ограничиваться этим) следующее:

- физические и химические свойства материалов, которые необходимо удалить во время очистки, сила сцепления их с поверхностью очищаемого оборудования;
- физические и химические свойства, механизм действия моющих средств;
- совместимость оборудования с моющими средствами и условиями обработки;
- интервал времени до очистки и условия, в которых выдерживается оборудование перед очисткой;
- число циклов (очистка за один цикл или за несколько циклов);
- период заполнения объема очищаемого оборудования или погружения его в раствор моющего средства;
- перемешивание (встряхивание) или разбрызгивание раствора моющего средства;
- удаление моющего средства;
- сушка оборудования;
- защита очищенного оборудования;
- максимальный период выдержки очищенного оборудования и условия хранения.

22.2.1.2 Моющие средства должны воспроизводимым образом и в эффективном количестве и концентрации доставляться ко всем участкам внутренней поверхности очищаемого оборудования (систем).

22.2.1.3 Чтобы обеспечить эффективную очистку на месте, должны быть установлены и документально подтверждаться все параметры, необходимые для контроля условий, в которых выполняется очистка.

22.2.1.4 Если CIP подвергается крупная система с разделением ее на несколько частей, эти части должны перекрываться для обеспечения того, что все компоненты системы адекватно и эффективно очищены.

Примечание – Хотя вся производственная система может быть очищена во время CIP как единое целое, может быть полезным разделить систему на несколько частей для упрощения процедур очистки.

22.2.1.5 Обычно в системах CIP применяется сложная последовательность открывания и закрывания клапанов в трубопроводах. Если этот процесс управляется вручную, следует установить подробное документальное описание отдельных действий. Если переключение клапанов осуществляется автоматически, средства автоматического управления необходимо тщательно проектировать и валидировать.

22.3 Эффективность CIP

22.3.1 Необходимо установить и документально подтвердить необходимый уровень чистоты оборудования. В документацию должно быть включено обоснование параметров процесса очистки и допустимых пределов содержания остатков загрязнений. Не должно оставаться на поверхности остатков веществ, имеющих высокий риск для безопасности пациентов.

Примечания – Остатки веществ могут относиться к предыдущей продукции или продуктам ее разложения, а также моющим средствам.

22.3.2 Критерии чистоты определяются, в частности, природой продукции, обрабатываемой ранее в очищаемом оборудовании, с учетом ее активности, токсичности, биологической совместимости, карциногенности, мутагенности, способности к сенсибилизации тканей. Если удаление остатков продукции с достаточной эффективностью невозможно, следует использовать оборудование, специально предназначенное для производства данной продукции.

22.4 Оборудование

22.4.1 Оборудование, подвергающееся CIP

22.4.1.1 Оборудование следует проектировать и конструировать таким образом, чтобы обеспечить возможность его очистки на месте с учетом физико-химических свойств продукции, которая будет в нем обрабатываться. Наличие трудных для очистки мест должно быть сведено к минимуму посредством использования гладких, водонепроницаемых, без углублений и выемок, сплошных и полированных поверхностей.

Примечание – «Мертвые зоны», участки с застойной водой в трубопроводах, фланцы, сложные, неправильные внутренние поверхности, например, уплотнительных прокладок, обычно считаются наихудшими для очистки участками.

22.4.1.2 Особенности проектирования, которые необходимо учитывать, следующие:

- гладкость внутренней поверхности оборудования;
- распределение моющего средства по всем очищаемым поверхностям (например, клапаны, соединения, фильтры);
- необходимость применения специального оборудования, такого как распыляющее устройство, их количество и площадь обрабатываемой поверхности;
- отсутствие застойных зон в системе трубопроводов;
- способность системы к осушению (например, наклон трубопроводов для полного удаления жидкости из системы);
- совместимость материалов конструкции (например, трубопроводов, резервуаров, клапанов, выпускных отверстий и распылительных насадок, фильтров, прокладок, датчиков) с моющими средствами и выбранными условиями обработки;
- возможность мониторинга условий очистки в определенных участках;
- защита очищенного оборудования от повторного загрязнения.

22.4.1.3 Спецификация оборудования должна включать следующее (но не ограничиваться этим):

- физическое описание оборудования, вместе со всеми необходимыми вспомогательными компонентами, включая материалы конструкции и чертежи в построенном состоянии;
- требования к моющему средству и способу его подачи, включая любые добавки или предшествующие компоненты, необходимые для его подачи;
- описание инструментов для мониторинга и управления процессом очистки, включая характеристики датчиков и их размещение, приборы для записи и индикации параметров;
- описание способности обеспечить безопасность персонала и окружающей среды;
- описание требований к монтажу, если применимо;
- документированное подтверждение того, что программное обеспечение, используемое для управления и контроля процесса, разработано в соответствии с системой качества и пригодно для предназначенного применения;
- схема технологического процесса, на которой приведен план очищаемого оборудования, включая последовательность срабатывания клапанов во время цикла.

22.4.2 Оборудование, используемое для CIP

22.4.2.1 Оборудование следует проектировать и конструировать таким образом, чтобы оно эффективно выполняло и контролировало процесс очистки на месте технологического оборудования. Первоочередные функции, которые необходимо верифицировать во время аттестации, должны включать следующее:

- приготовление и хранение моющих средств(-а);
- подача моющих средств(-а) в очищаемое оборудование управляемым и безопасным способом;
- распределение моющих средств(а) внутри очищаемого оборудования;
- поддержание условий для эффективной очистки оборудования (например, давления подачи и

температуры моющего средства).

22.4.2.2 Спецификация оборудования должна включать следующее (но не ограничиваться этим):

- физическое описание оборудования, вместе со всеми необходимыми вспомогательными компонентами, включая материалы конструкции и чертежи в построенном состоянии;
- требования к моему средству и способу его подачи, включая любые добавки или предшествующие компоненты, необходимые для его подачи;
- описание инструментов для мониторинга и управления процессом очистки, включая характеристики датчиков и их размещение, приборы для записи и индикации параметров;
- описание способности обеспечить безопасность персонала и окружающей среды;
- описание требований к монтажу, если применимо.

Примечание – описание может включать, например, место нахождения и окружающую среду, в которой следует устанавливать оборудование, обслуживание, которое требуется для CIP и зоны, в которой устанавливается система CIP;

– документированное подтверждение того, что программное обеспечение, используемое для управления и контроля процесса, разработано в соответствии с системой качества и пригодно для предназначенного применения.

22.4.2.3 Обнаружение неполадок (сбоев в работе)

Должны быть предусмотрены средства, гарантирующие, что сбой функции управления системой CIP не приведет ни к какой ошибке в записи параметров процесса для предотвращения ошибочного принятия решения об эффективности выполненного процесса очистки.

22.5 Характеристика моющего средства

22.5.1 Выбор моющего средства

22.5.1.1 Должны применяться только те моющие средства, которые пригодны для предназначенного использования. При выборе наиболее подходящего моющего средства следует учитывать, по крайней мере, следующее:

- физические и химические свойства остатков веществ, которые необходимо удалить;
- очищающая способность моющих средств(-а);
- совместимость с производственным оборудованием;
- способность к удалению остатков моющих средств(-а), включая метод обнаружения их (его) остатков.

22.5.1.2 Может потребоваться удалить остатки моющих средств(-а) путем использования вторичных моющих агентов, таких, как вода очищенная или вода для инъекций.

Примечание – Примерами моющих средств могут быть вода, горячая вода, растворы детергентов, щелочной раствор, горячий щелочной раствор, органические растворители или кислоты.

22.5.2 Качество моющих средств(-а)

Должны быть установлены, обоснованы и документально оформлены требования к качеству моющих средств(-а). При составлении спецификации, необходимо учитывать, по крайней мере, следующее:

- подлинность моющих средств(-а);
- химический состав и бионагрузка;
- обеспечение активности или концентрации;
- срок хранения.

22.5.3 Безопасность и окружающая среда

22.5.3.1 Необходимо иметь в наличии паспорт безопасности вещества (MSDS) или аналогичную информацию по безопасности.

22.5.3.2 Должна быть выполнена оценка возможного воздействия моющего средства на окружающую среду.

22.6 Процесс CIP

22.6.1 Параметры процесса

22.6.1.1 Следует определить метод очистки с учетом особенностей конструкции очищаемого оборудования и физико-химических свойств остатков удаляемых веществ.

22.6.1.2 Должны быть определены и документально оформлены параметры процесса, как указано в 22.3, включая минимальный и максимальный пределы. Параметры процесса должны быть адекватными для обеспечения очистки оборудования до предварительно установленного приемлемого уровня.

Следует определить по мере необходимости следующие параметры:

- скорость потока и давление;
- тип и концентрация моющих средств(-а);
- температура моющих средств(-а);
- время заправки системы, выполнения процесса CIP, инактивации/промыывания и дренирования/высушивания поверхностей, вступающих в контакт с продукцией;

- общее время очистки, включая промывание и высушивание (если применимо);
- движения мешалки;
- объем моющего средства и воды для ополаскивания.

22.6.1.3 Необходимо выполнить и документально оформить оценку наихудшего случая для очистки при производстве на одном и том же оборудовании многих видов продукции. В результате такой оценки следует идентифицировать наиболее трудноудаляемое, а также наиболее токсичное вещество.

Примечание – В качестве альтернативы валидации для каждого отдельного вещества часто используются индикаторная продукция.

22.6.2 Контроль процесса

22.6.2.1 Общие положения

Должны быть установлены и документально оформлены средства контроля и управления параметрами процесса.

22.6.2.2 Выбор метода отбора проб

Должен быть установлен с обоснованием метод(ы) отбора проб с учетом конструктивных особенностей оборудования, а также физических и химических свойств продукции. Основные методы отбора проб приводятся в ТКП 437.

Примечание – Как правило, применяется комбинация визуального осмотра, метода смывов и промывных растворов. Примерами аналитических методов количественного определения остатков веществ являются HPLC, TLC, TOC, УФ-спектрофотометрия, pH, ионная сила, удельная электропроводность, осмотическое давление, методов обнаружения остатков веществ - цвет, запах и/или визуальный осмотр.

22.6.2.3 Валидация аналитического метода и метода отбора проб

Необходимо определить и валидировать специфичность и чувствительность аналитических методов, а также степень извлечения анализируемого вещества при использовании установленного метода отбора проб. Метод должен быть действенным в присутствии других веществ (например, входящих в состав лекарственного средства или компонентов моющего средства). Результаты эффективности извлечения исследуемого вещества должны учитываться при расчете результатов испытаний действительных проб.

22.6.2.4 Критерии приемлемости

Критерии приемлемости должны основываться на расчетах теоретического переноса анализируемого вещества в последующую продукцию. Необходимо документально оформить обоснование с расчетом критерия приемлемости для очистки. При расчете переноса в последующую продукцию следует учитывать возможное распределение остатков веществ во всем объеме промывного раствора или только в первоначальном объеме (эффект первого прохождения).

Примечание – Критерии приемлемости могут основываться также на данных по токсичности, пределе обнаружения и возможности процесса CIP.

22.6.2.5 Визуальный осмотр

Визуальный осмотр необходимо выполнять, используя утвержденные процедуры, и обученных для обнаружения видимых загрязнений операторов. Процедуры должны включать требования к освещению или приспособлениям для визуального осмотра.

22.6.2.6 Химический анализ

Должен быть разработан метод определения остатков химических веществ в очищаемом оборудовании для определения эффективности процедуры CIP.

Остатки химических веществ должны определяться:

- прямым методом, путем подсчета количества остатков на поверхности оборудования или в промывном растворе;
- косвенным методом, путем измерения показателей, коррелирующих с содержанием остатков, например, электропроводности или содержания общего органического углерода.

Критерии приемлемости необходимо рассчитывать для всех видов продукции и приводить их в протоколе валидации с соответствующим обоснованием.

22.6.2.7 Микробиологические испытания

В валидацию процесса CIP возможно следует включить проверку способности процесса CIP удалять микробиологические загрязнения, используя методы смывов с поверхности или анализ промывных растворов.

Критерии приемлемости должны основываться на эффективности любой последующей обработки (стерилизации).

Валидация должна представить доказательство того, что текущая очистка на месте и последующее хранение оборудования не способствуют размножению микроорганизмов.

22.6.2.8 Эндотоксины

Для продукции, в спецификацию которой включено наличие эндотоксинов, необходимо оценить уровень содержания эндотоксинов в оборудовании во время валидации процесса CIP.

Для продукции, в спецификацию которой включено наличие эндотоксинов, уровень содержания эндотоксинов на поверхности оборудования должен соответствовать фармакопейным требованиям.

22.6.2.9 Твердые частицы

Процесс СІР должен удалять все частицы и посторонние материалы до установленного предела, согласованного с требованиями продукции, которая будет обрабатываться на очищенном оборудовании.

Примечание – Визуальный осмотр является основным методом подтверждения отсутствия ворсинок, мелких осколков и т.п. материалов. Для более мелких частиц (ниже порога визуального обнаружения) необходимо отобрать пробы промывного раствора для валидации способности процесса достигать приемлемых и воспроизводимых результатов.

22.6.2.10 Остатки моющих средств(-а)

После окончания процесса СІР любое моющее средство должно быть удалено из системы. Следует точно определить и обосновать допустимый уровень содержания остатков моющих средств(-а).

22.7 Валидация**22.7.1 План и протоколы валидации**

Требования к документации по валидации приведены в ТКП 437.

22.7.2 Оценка процесса СІР

Критерии приемлемости результатов валидации процесса СІР должны устанавливаться на основе оценки степени чистоты и способности к удалению остатков моющих средств(-а).

22.7.3 Аттестация проекта

Система СІР должна быть спроектирована таким образом, чтобы соответствовать своему назначению. Пригодность проекта системы, разработанного процесса, проекта помещений, оборудования и используемых материалов должна быть подтверждена во время начальной стадии аттестации.

22.7.4 Аттестация монтажа (IQ)**22.7.4.1 Общие положения**

Должна быть выполнена аттестация монтажа для демонстрации того, что используемое оборудование для проведения СІР, а также оборудование, подвергающееся СІР, и любые вспомогательные приспособления поставлены и установлены в соответствии со своими спецификациями.

22.7.4.2 Монтаж

Должно быть проверено, что:

- размещение оборудования соответствует своей спецификации;
- оборудование установлено согласно инструкциям по монтажу;
- вспомогательные системы, присоединенные к оборудованию СІР, соответствуют спецификациям.

Следует проверить и при необходимости выполнить калибровку всех критических для процесса очистки измерительных приборов, используемых для мониторинга, управления, индикации или записи параметров процесса.

Примечание – В противном случае калибровка должна быть выполнена в начале аттестации функционирования.

Компьютеризированные системы контроля и связанное с ними программное обеспечение после их установки должны быть валидированы для подтверждения соответствия [12] или другим соответствующим руководствам по производству продукции.

22.7.5 Аттестация функционирования (OQ)

22.7.5.1 Аттестация функционирования должна подтвердить, что установленное оборудование способно выполнять специфицированный процесс СІР в рамках установленных параметров.

22.7.5.2 Необходимо подтвердить, что СОП(-ы) для работы оборудования СІР соответствуют установленным требованиям. Эти операционные процедуры должны включать:

- пошаговые рабочие инструкции;
- метод, с помощью которого может быть идентифицирован сбой в достижении рабочих параметров цикла, и действия, которые необходимо в этом случае предпринять;
- инструкции по очистке, калибровке и обслуживанию;
- способы идентификации ошибки результатов измерений приборов контроля, индикации и записи;
- сведения по контакту со службой технической поддержки.

22.7.5.3 Последствия сбоя результатов любого измерительного прибора, встроенного в систему СІР должны быть определены для основных частей системы.

22.7.6 Аттестация эксплуатации (PQ)

22.7.6.1 Данные, полученные во время выполнения стадий IQ и OQ, должны быть утверждены до начала аттестации эксплуатации.

22.7.6.2 Необходимо установить успешный цикл СІР посредством выполнения процесса в диапазоне специфицированных рабочих параметров. При этом должны достигаться определенные критерии приемлемости чистоты, подтверждаемые методами визуального осмотра, анализа смыслов и промывных растворов.

22.7.6.3 Аттестация эксплуатации должна включать серию последовательных успешных прогонов (по меньшей мере, три) процесса СІР для демонстрации воспроизводимости и эффективности процесса.

Примечание – Если причиной сбоя или несоответствия являются факторы, не имеющие отношения к эффективности валидируемого процесса СІР, данное испытание может быть документально оформлено как

несвязанное с эксплуатационными характеристиками системы СІР. В этом случае требование относительно трех последовательных успешных прогонов может не выполняться. Примерами такого типа сбоев могут быть отключение электроэнергии, невыполненное обслуживание или сбой внешней контрольной аппаратуры.

22.7.6.4 Испытания во время аттестации эксплуатации должны проводиться с применением параметров цикла, приближенным к наименее благоприятным пределам (для гарантии того, что будет достигаться приемлемая эффективность СІР при наихудших для очистки условиях и для наиболее трудных для очистки участков поверхности). Результатом таких исследований должно быть документированное подтверждение того, что выполнение процесса СІР приводит к достижению установленных требований к чистоте оборудования.

22.7.6.5 Аттестация эксплуатации системы СІР должна выполняться спустя максимально возможный период после использования очищаемого оборудования.

22.7.6.6 Необходимо точно определить количество и местонахождение участков отбора проб для подтверждения чистоты оборудования. Следует предоставить документированные доказательства того, что количество и место участков является достаточным для демонстрации соответствия требованиям к чистоте оборудования. Следует обязательно отбирать пробы из участков, очистка которых затруднена.

22.7.7 Оценка и утверждение валидации

22.7.7.1 Информацию, собранную во время аттестации установки СІР и валидации процесса, необходимо проанализировать и оценить на соответствие критериям приемки, установленным для каждого элемента валидации. Результаты такой оценки должны быть документированы.

22.7.7.2 Должны быть подтверждены все технические требования к процессу, включая рабочие параметры и их диапазоны. Подробное изложение процесса также должно включать критерии, предназначенные для оценки соответствия процесса.

22.7.7.3 Необходимо составить отчет(-ы) об аттестации установки СІР. Отчет(-ы) должен быть подписан лицами, ответственными за составление, согласование и утверждение этого документа, на основе оценки соответствия результатов критериям приемлемости, указанным в плане и протоколах аттестации.

22.7.7.4 В отчете об аттестации должна содержаться верификация статуса калибровки средств измерений, встроенных датчиков, записывающих устройств на момент выполнения аттестации эксплуатации.

22.7.8 Повторная аттестация

22.7.8.1 Повторную аттестацию установки СІР следует выполнять через определенные промежутки времени и в ответ на сбои и неполадки в процессе СІР.

22.7.8.2 Данные по процессу СІР должны периодически подвергаться анализу на соответствие установленным критериям приемлемости согласно документированным процедурам. Необходимо сохранять записи такой проверки, а также любых корректирующих действий, предпринимаемых при наличии несоответствий установленным критериям чистоты.

22.7.8.3 Отчеты о повторной аттестации должны быть документально оформлены и храниться в установленном месте.

22.8 Текущий мониторинг и контроль

22.8.1 Контроль процесса СІР

Должен выполняться текущий мониторинг и контроль каждого процесса СІР. Необходимо записывать данные для демонстрации того, что система СІР обеспечивает необходимые специфицированные параметры процесса очистки технологического оборудования на месте.

22.8.2 Процедуры

Письменные процедуры мониторинга должны быть согласованными с процедурами, используемыми при валидационных испытаниях. Эти процедуры должны включать следующее:

- пошаговые рабочие инструкции;
- обязанности и ответственность;
- критерии приемлемости рабочих параметров цикла и действия, которые необходимо предпринять при выявлении несоответствия этим критериям;
- инструкции по очистке, калибровке и обслуживанию;
- подробное описание процесса СІР.

22.8.3 Записи по процессу СІР

22.8.3.1 Записи по процессу СІР должны включать:

- дату выполнения процесса;
- название процесса и номер серии, которая обрабатывалась перед СІР;
- имя оператора(-ов);
- параметры процесса СІР и их подтверждение.

Записи могут включать распечатки времени контакта, температуры, давления, измеренного в предварительно определенных участках, сигналы тревоги или другие параметры, которые влияют на эффективность очистки, такие как определение наличия и концентрации моющего средства.

22.8.3.2 Записи по процессу СІР должны подвергаться анализу, на основании которого принимается решение о допуске оборудования к производству следующей серии продукции.

22.8.4 Контроль изменений

22.8.4.1 Изменения в оборудовании, мощных средствах, параметров процесса или продукции, обрабатываемой на очищаемом оборудовании должны оцениваться по потенциальному воздействию на эффективность процесса СІР и необходимости повторной аттестации.

22.8.4.2 Необходимо учитывать значительность изменений при определении степени и объема работ, необходимых при повторной аттестации.

22.8.4.3 Результаты оценки изменений, включая обоснование принятых решений, и объем аттестации должны быть документально оформлены в соответствии с процедурой контроля изменений.

22.8.5 Обслуживание и калибровка

Профилактическое обслуживание, включая калибровку средств измерений, необходимо планировать, выполнять и документально оформлять в соответствии с документированными процедурами.

22.9 Обучение персонала

22.9.1 Персонал должен быть обучен согласно установленным процедурам.

22.9.2 Следует разработать, утвердить, применять и документально оформлять специальную программу обучения персонала. Обучение должно показать, что персонал:

- понимает теорию и практику процесса СІР, включая конструкционные особенности;
- способен выполнять текущие операции, обслуживание или тестирование при необходимости;
- понимает, какие действия следует предпринять, если в процессе или какой-то стадии процесса обнаружатся сбой и неполадки;
- понимает аспекты безопасности мощного средства и системы СІР.

23 Стерилизация на месте (SIP)

23.1 Общие положения

Оборудование, которое нельзя стерилизовать в камере стерилизатора из-за больших размеров или особенностей конфигурации, стерилизуется на месте (in situ).

Стерилизация на месте позволяет выполнять стерилизацию всей технологической системы производства лекарственных средств как единого целого, исключив или уменьшив необходимость сборки в асептических условиях. Примерами могут служить резервуары, танки, линия наполнения, передаточные линии, системы фильтрации или система подготовки воды для инъекций.

В процессах SIP стерилизующий агент оказывает воздействие на поверхность оборудования, вступающую в контакт с обрабатываемой продукцией.

Примечание – В процессах SIP стерилизация выполняется путем прямого контакта поверхностей с паром или другими газами, или жидкими стерилизующими агентами. Специальные требования к стерилизации паром на месте приводятся в Приложении А.

23.2 Элементы системы качества

23.2.1 Применимы требования раздела 5.

23.2.2 Необходимо разработать и применять на практике документированные процедуры для каждой стадии разработки, валидации, текущего мониторинга и управления процессом SIP.

23.2.3 Документация по стерилизации на месте должна быть согласована и утверждена назначенным для этого персоналом.

23.2.4 Следует сохранять записи по разработке, валидации, текущему мониторингу для подтверждения соответствия требованиям раздела 23.

23.2.5 Должна быть установлена ответственность и полномочия по применению и выполнению утвержденных процедур.

23.2.6 Во время проектирования должна быть приведена характеристика стерилизующего средства, процесса стерилизации, оборудования системы SIP и оборудования, подвергаемого SIP согласно документально оформленному плану. Необходимо предусмотреть пересмотр проекта на определенных стадиях и документировать все внесенные изменения.

23.2.7 Должна быть разработана документированная система калибровки всех измерительных приборов и средств измерений.

23.2.8 Следует обосновать погрешность и допустимые пределы отклонений показаний измерительных приборов с учетом требований процесса очистки.

23.3 Характеристика оборудования и процесса

23.3.1 Общие положения

23.3.1.1 Детальное описание (СОП) процесса SIP должно включать (но не ограничиваться этим) следующее:

- совместимость оборудования со стерилизующим агентом(-и) и условиями обработки;

- предварительные процедуры очистки в случае необходимости;
- способ введения стерилизующего средства, однородность, распределение и время контакта со стерилизующим агентом;
- физические и химические свойства стерилизующего средства;
- демонстрацию эффективности процесса;
- остаточное количество стерилизующего агента и продуктов его разложения;
- высушивание поверхностей, вступающих в контакт с продукцией;
- поддержание стерильности после завершения процесса;
- допустимые пределы содержания любых потенциальных остатков загрязнений, которые могут попасть в последующую продукцию;
- испытание физической целостности и установление пределов.

23.3.1.2 Должны быть определены, документально оформлены и периодически пересматриваться параметры процесса и их диапазоны.

23.3.1.3 Следует контролировать параметры стерилизации, выдерживать их в установленных пределах и регистрировать их на протяжении процесса стерилизации.

23.3.1.4 Несмотря на то, что вся производственная система может стерилизоваться как единое целое путем SIP, предпочтительно разделить систему на несколько частей для упрощения выполнения процедур стерилизации. Если стерилизации подвергается крупная система, с разделением ее на несколько частей, эти части должны перекрываться для обеспечения того, что все компоненты системы адекватно и эффективно простерилизованы.

23.3.1.5 Может потребоваться сложная последовательность открывания и закрывания клапанов в трубопроводах системы. Если этот процесс управляется вручную, следует установить подробное документальное описание отдельных действий. Если переключение клапанов осуществляется автоматически, средства автоматического управления необходимо тщательно проектировать и валидировать.

23.4 Эффективность стерилизации на месте (SIP)

Необходимо установить и документально оформить уровень гарантии стерильности. В документацию следует включить обоснование параметров процесса стерилизации.

23.5 Оборудование

23.5.1 Оборудование, подвергающееся SIP

23.5.1.1 Оборудование следует проектировать и производить таким образом, чтобы обеспечить возможность его стерилизации на месте и обеспечить доступ стерилизующего агента ко всем внутренним поверхностям, вступающим в контакт с продукцией (например, корпуса фильтров, патрубки и клапаны).

23.5.1.2 Необходимо учитывать следующие особенности проектирования:

- гладкость внутренней поверхности оборудования;
- доступность стерилизующего агента ко всем соответствующим поверхностям;
- правильное размещение каналов для ввода стерилизующего агента и, если применимо, стравливания воздуха для лучшего распределения стерилизующего агента;
- отсутствие застойных зон в системе трубопроводов;
- способность системы к осушению (например, наклон трубопроводов для полного удаления остатков жидкости из системы);
- правильное размещение портов для ввода устройств, предназначенных для мониторинга процесса;
- если применимо, выпускной канал для безопасного удаления газообразного стерилизующего агента;
- если применимо, устойчивость оборудования к давлению, вакууму и теплу;
- совместимость материалов конструкции (например, трубопроводов, резервуаров, клапанов, выпускных отверстий и распылительных насадок, фильтров, прокладок, датчиков) со стерилизующим агентом, на протяжении запланированного количества стерилизационных циклов;
- обеспечение поддержания стерильности во время и после завершения SIP (например, путем создания повышенного давления).

Материалы, изготовленные из полимеров, такие как прокладки, требуют особого внимания.

Внутренние части или фланцы резервуаров и/или сосудов системы должны проектироваться таким образом, чтобы в них не удерживался воздух, что может служить причиной незавершенной стерилизации из-за образования воздушных карманов.

Клапаны, соединения и другое оборудование (такое как теплообменники) должны проектироваться с целью уменьшить недоступные поверхности и удержание воздуха.

23.5.1.3 Спецификация оборудования должна включать следующее (но не ограничиваться этим):

- физическое описание оборудования, вместе со всеми необходимыми вспомогательными компонентами, включая материалы конструкции и чертежи в построенном состоянии;

- требования к стерилизирующему агенту и способу его подачи, включая любые добавки или предшествующие компоненты, необходимые для его подачи;
- описание инструментов для мониторинга и управления процессом стерилизации, включая характеристики датчиков и их размещение, приборы для записи и индикации параметров.

Примечание – Температура обычно контролируется в месте наиболее медленного разогрева;

- описание способности обеспечить безопасность персонала и окружающей среды;
- описание требований к монтажу, если применимо;
- документированное подтверждение того, что программное обеспечение, используемое для управления и контроля процесса, разработано в соответствии с системой качества и пригодно для предназначенного применения;
- технологическая схема процесса, на которой приведен план стерилизуемого оборудования, включая последовательность срабатывания клапанов во время цикла.

23.5.2 Оборудование, используемое для SIP

23.5.2.1 Оборудование следует проектировать и производить таким образом, чтобы оно эффективно выполняло и контролировало процесс стерилизации на месте технологического оборудования. Первоочередные функции, которые необходимо верифицировать во время аттестации, должны включать следующее:

- наработку стерилизирующего агента, если применимо;
- подача стерилизирующего агента в стерилизуемое оборудование контролируемым и безопасным способом;
- распределение стерилизирующего агента внутри стерилизуемого оборудования;
- поддержание условий для эффективной стерилизации оборудования;
- контроль условий стерилизации в определенных участках оборудования;
- безопасное удаление стерилизирующего агента;
- поддержание стерильного состояния оборудования.

23.5.2.2 Спецификация оборудования должна включать следующее (но не ограничиваться этим):

- физическое описание оборудования, вместе со всеми необходимыми вспомогательными компонентами, включая материалы конструкции и чертежи в построенном состоянии;
- требования к стерилизирующему агенту и способу его подачи, включая любые добавки или предшествующие компоненты, необходимые для его подачи;
- описание инструментов для мониторинга и управления процессом стерилизации, включая характеристики датчиков и их размещение, приборы для записи и индикации параметров;
- описание способности обеспечить безопасность персонала и окружающей среды;
- описание требований к монтажу, если применимо.

Примечание – Описание может включать, например, место размещения и окружающую среду, в которой следует устанавливать оборудование, обслуживание, которое требуется для SIP и зоны, в которой устанавливается система SIP;

- документированное подтверждение того, что программное обеспечение, используемое для управления и контроля процесса, разработано в соответствии с системой качества и пригодно для предназначенного применения.

23.5.2.3 Обнаружение неполадок (ошибок)

Должны быть предусмотрены средства, гарантирующие, что сбой функции управления системой SIP не приведет ни к какой ошибке в записи параметров процесса для предотвращения ошибочного принятия решения об эффективности выполненного процесса стерилизации.

Этого можно добиться путем использования независимой системы контроля или системы перекрестной проверки показаний приборов контроля и управления, которая идентифицирует любые расхождения и сигнализирует об ошибке.

23.6 Характеристика стерилизирующего агента

23.6.1 Выбор стерилизирующего агента

23.6.1.1 Используемый стерилизирующий агент должен быть совместим с обрабатываемым оборудованием, способен обеспечить заявленный уровень гарантии стерильности в пределах установленных параметров стерилизации, остатки агента не должны относиться к запрещенным веществам.

23.6.1.2 При выборе стерилизирующего агента необходимо уделить должное внимание его потенциальному взаимодействию с остатками продукции.

23.6.2 Качество стерилизирующего агента

23.6.2.1 Необходимо иметь данные, показывающие способность стерилизирующего агента оказывать летальное действие на микроорганизмы.

23.6.2.2 Должна быть разработана и документально оформлена спецификация стерилизирующего агента, включающая требования к его чистоте.

23.6.3 Безопасность и окружающая среда

23.6.3.1 Необходимо иметь в наличии паспорт безопасности вещества (MSDS) или аналогичную информацию по безопасности стерилизующего агента.

23.6.3.2 Следует выполнить оценку возможного воздействия на окружающую среду любого, кроме пара, стерилизующего агента.

23.7 Процесс SIP

23.7.1 Параметры процесса

23.7.1.1 Должны быть определены и документально оформлены параметры процесса, как указано в 23.2, включая минимальный и максимальный пределы. Параметры процесса должны быть адекватными для обеспечения стерилизации технологического оборудования.

23.7.1.2 Следует определить по мере необходимости следующие параметры:

- число стадий эвакуации и их переменные;
- концентрация стерилизующего агента;
- влажность, температура, давление;
- время выдержки в условиях стерилизации;
- поддержание условий стерилизации (например, постоянное замещение инактивированного стерилизующего агента, испытание целостности вентиляционных фильтров, положительное давление);
- тип стерильной среды для продувки, время, скорость потока и температура, необходимые для продувки и высушивания системы после сборки.

23.7.1.3 Должны быть определены и документально оформлены средства контроля и управления переменными величинами процесса.

23.7.2 Разработка цикла

23.7.2.1 Необходимо получить предварительную информацию о процессе стерилизации, такую как эффективность против тестовых микроорганизмов и определение летальности процесса. Процесс SIP должен планироваться и разрабатываться на основе этой информации.

23.7.2.2 Операционные процедуры стерилизации должны быть утверждены, необходимо определить параметры процесса, необходимые для соответствия валидированным условиям стерилизации.

23.7.2.3 Необходимо определить наиболее трудные для стерилизации участки оборудования. Следует показать, что в этих участках стерилизация является достаточно эффективной для соответствия предварительно установленному уровню.

Примечание – К таким участкам относятся замкнутые поверхности или пространства, для которых трудно достичь условий стерилизации.

23.7.3 Целостность системы после стерилизации

23.7.3.1 После стерилизации должна поддерживаться целостность системы.

23.7.3.2 Газы (воздух или азот), вводимые в систему, должны быть стерильными.

23.7.3.3 Из системы должен быть удален стерилизующий агент (например, пар и конденсат), в системе должен поддерживаться положительный перепад давления до начала ее использования.

Примечание – Подача стерильного газа (например, воздуха или азота) может высушить систему до использования, что очень важно при производстве продукции, не содержащей воду.

23.8 Валидация

23.8.1 План и протоколы валидации

Требования к документации по валидации приводятся в ТКП 434.

23.8.2 Аттестация проекта

Система SIP должна быть спроектирована, чтобы соответствовать своему назначению. Пригодность проекта системы, разработанного процесса, проекта помещений, оборудования и используемых материалов должна быть подтверждена во время начальной стадии аттестации.

23.8.3 Аттестация монтажа (IQ)

23.8.3.1 Общие положения

Должна быть выполнена аттестация монтажа для демонстрации того, что используемое оборудование для проведения SIP, а также оборудование, подвергающееся SIP, и любые вспомогательные приспособления поставлены и установлены в соответствии со своими спецификациями.

23.8.3.2 Монтаж

Должно быть проверено, что:

- размещение оборудования соответствует своей спецификации;
- оборудование установлено согласно инструкциям по монтажу;
- обслуживание оборудования соответствует спецификациям.

Следует проверить и при необходимости выполнить калибровку всех критических для процесса стерилизации измерительных приборов, используемых для мониторинга, управления, индикации или записи параметров процесса.

Примечание – В противном случае калибровка должна быть выполнена в начале аттестации функционирования.

Компьютеризированные системы контроля и связанное с ними программное обеспечение после их установки должны быть валидированы для подтверждения соответствия [12] или другим соответствующим руководствам по производству продукции.

23.8.4 Аттестация функционирования (OQ)

23.8.4.1 Аттестация функционирования должна подтвердить, что установленное оборудование способно выполнять специфицированный процесс SIP в рамках установленных параметров.

23.8.4.2 Необходимо подтвердить, что операционные процедуры для работы оборудования SIP соответствуют установленным требованиям. Эти операционные процедуры должны включать:

- пошаговые рабочие инструкции;
- метод, с помощью которого может быть идентифицирован сбой в достижении рабочих параметров цикла, и действия, которые необходимо в этом случае предпринять;
- инструкции по очистке, калибровке и обслуживанию;
- способы идентификации ошибки результатов измерений приборов контроля, индикации и записи;
- сведения по контакту со службой технической поддержки.

23.8.4.3 Потенциальные наиболее трудные для стерилизации участки оборудования должны быть определены с учетом индивидуальных физических и/или химических свойств стерилизующего агента и характеристик инактивации микроорганизмов в процессе стерилизации.

Примечание – Застойные зоны и фланцы резервуаров могут рассматриваться в качестве участков, представляющих «наихудший случай» для стерилизации.

23.8.4.4 Необходимо получить данные, подтверждающие, что во всей системе SIP достигаются определенные условия стерилизации (например, время, давление, температура, концентрация стерилизующего агента и его распределение) в рамках установленных допусков.

23.8.4.5 Последствия сбоя результатов любого измерительного прибора, встроенного в систему SIP, должны быть определены для основных частей системы.

23.8.4.6 Количество и местоположение датчиков, используемых для аттестации, например, датчиков давления и температуры, должно быть подробно определено и документировано. Следует представить документированные доказательства того, что количество и место размещения датчиков является достаточным для демонстрации соответствия требованиям к стерилизации оборудования.

23.8.5 Аттестация эксплуатации (PQ)

23.8.5.1 Данные, полученные во время выполнения стадий IQ и OQ, должны быть утверждены до начала аттестации эксплуатации.

23.8.5.2 Должен быть установлен и документально оформлен способ предъявления оборудования для стерилизации.

23.8.5.3 Должны быть получены данные, показывающие достижение определенных физических и/или химических условий внутри допустимых допусков в течение всего времени выдержки. Необходимо установить пригодность любых позиций или приборов текущего мониторинга. Это достигается путем картирования достижения специфицированных условий во время стерилизационной обработки.

23.8.5.4 Во время аттестации эксплуатации проводится сравнение и оценка параметров процесса с данными, полученными во время проектирования системы SIP. Приемлемость любого отклонения от параметров, установленных на стадии проекта следует подтвердить путем ссылки на имеющиеся данные и тесты.

23.8.5.5 Следует предоставить документированное подтверждение достаточности количества датчиков, измеряющих критические параметры во время аттестации эксплуатации, для демонстрации соответствия техническим требованиям процесса стерилизации на месте оборудования.

23.8.5.6 Во время аттестации эксплуатации необходимо использовать биологические индикаторы или инокулированные носители. Они должны соответствовать требованиям [13] и любой другой соответствующей части ISO 11138, если применимо. Количество и место закладки биологических индикаторов должно быть точно определено. Необходимо предоставить документированное подтверждение достаточности количества и позиций биологических индикаторов для демонстрации выполнения требований SIP в участках, представляющих ситуацию «наихудшего случая» для стерилизации.

23.8.5.7 Если во время аттестации эксплуатации используются химические индикаторы, они должны соответствовать требованиям [14] и любой другой соответствующей части ISO 11140, если применимо. Количество и место закладки химических индикаторов должно быть точно определено. Необходимо предоставить документированное подтверждение достаточности количества и позиций химических индикаторов для демонстрации выполнения требований SIP в участках, представляющих ситуацию «наихудшего случая» для стерилизации.

23.8.5.8 Аттестация эксплуатации должна включать серию последовательных успешных прогонов (по меньшей мере, три) процесса SIP для демонстрации воспроизводимости и эффективности процесса. Успешные прогоны SIP должны быть определены путем измерения физических параметров и инактивации биологических индикаторов или инокулированных носителей, что должно демонстрировать требуемую летальную эффективность.

Примечание – Если причиной сбоя или несоответствия являются факторы, не имеющие отношения к эффективности валидируемого процесса SIP, данное испытание может быть документально оформлено как несвязанное с эксплуатационными характеристиками системы SIP. В этом случае требование относительно трех последовательных успешных прогонов может не выполняться. Примерами такого типа сбоев могут быть отключение электроэнергии, невыполненное обслуживание или сбой внешней контрольной аппаратуры.

23.8.6 Эффективность летального воздействия на микроорганизмы

Во время исследования летальной эффективности необходимо добиться следующего:

23.8.6.1 Продемонстрировать, что летальность стерилизующего агента по отношению к устойчивым тестовым организмам достаточна для достижения уровня гарантии стерильности (SAL) – 10^{-6} .

Примечание – Это может быть продемонстрировано достижением полной гибели соответствующих устойчивых биологических индикаторов путем создания условий стерилизации в частичном цикле.

Для валидации эффективности цикла может использоваться одна или больше биологических модельных систем. Выбор микроорганизмов должен основываться на характеристиках цикла и соображениях «наихудшего случая». Обоснование выбора тестовых микроорганизмов должно быть документально оформлено.

23.8.6.2 Установить эмпирическую математическую зависимость, характеризующую кинетику микробной инактивации идентифицированных устойчивых микроорганизмов и подтвердить, что летальное действие может быть экстраполировано для прогнозирования вероятности выживания микроорганизмов после их обработки стерилизующим агентом.

Необходимо определить и документально оформить характеристики штамма, используемого для демонстрации летального воздействия на микроорганизмы стерилизующего агента в определенных условиях (такие, как величина D, количество спор). Это может быть выполнено путем самостоятельных испытаний или получением сертификата поставщика. Методы испытаний, критерии приемлемости и результаты испытаний должны быть документально оформлены.

23.8.6.3 Идентифицировать переменные процесса, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на летальное действие стерилизующего агента.

23.8.6.4 Оценить факторы, которые могут неблагоприятно воздействовать на подачу и распределение стерилизующего агента.

Примечание – К таким факторам могут относиться, например, взаимодействие с материалами и остатками, продуктами разложения или инактивированными веществами, образовавшимися из стерилизующего агента, (такими, как водный конденсат из пара) или моющих/дезинфицирующих средств.

23.8.7 Оценка и утверждение валидации

23.8.7.1 Информацию, собранную во время аттестации установки SIP и валидации процесса, необходимо проанализировать и оценить на соответствие критериям приемки, установленным для каждого элемента валидации. Результаты такой оценки должны быть документированы.

23.8.7.2 Должны быть подтверждены все технические требования к процессу, включая рабочие параметры и их диапазоны. Подробное изложение процесса также должно включать критерии, предназначенные для оценки соответствия процесса SIP.

23.8.7.3 Необходимо составить отчет(-ы) об аттестации установки SIP. Отчет(-ы) должен быть подписан лицами, ответственными за составление, согласование и утверждение этого документа, на основе оценки соответствия результатов критериям приемлемости, указанным в плане и протоколах аттестации.

23.8.7.4 В отчете об аттестации должна содержаться верификация статуса калибровки средств измерений, встроенных датчиков, записывающих устройств на момент выполнения аттестации эксплуатации.

23.8.8 Повторная аттестация

23.8.8.1 Повторную аттестацию установки SIP следует выполнять через определенные промежутки времени и в ответ на сбои и неполадки в процессе SIP.

23.8.8.2 Данные по процессу SIP должны периодически подвергаться анализу на соответствие установленным критериям приемлемости согласно документированным процедурам. Необходимо сохранять записи такой проверки, а также любых корректирующих действий, предпринимаемых при наличии несоответствий установленным критериям чистоты.

23.8.8.3 Отчеты о повторной аттестации должны быть документально оформлены и храниться в установленном месте.

23.9 Текущий мониторинг и контроль

23.9.1 Контроль процесса SIP

Должен выполняться текущий мониторинг и контроль каждого процесса SIP. Необходимо записывать данные для демонстрации того, что система SIP обеспечивает необходимые специфицированные параметры процесса очистки технологического оборудования на месте.

23.9.2 Процедуры

Письменные процедуры мониторинга должны быть согласованы с процедурами, используемыми при

валидационных испытаниях. Эти процедуры должны включать следующее:

- пошаговые рабочие инструкции;
- обязанности и ответственность;
- критерии приемлемости рабочих параметров цикла и действия, которые необходимо предпринять при выявлении несоответствия этим критериям;
- инструкции по очистке, калибровке и обслуживанию;
- подробное описание процесса SIP;
- способы идентификации ошибки результатов измерений приборов контроля, индикации и записи;
- сведения по контакту со службой технической поддержки.

23.9.3 Записи по процессу SIP

23.9.3.1 Записи по процессу SIP должны включать:

- дату выполнения процесса;
- название процесса и номер цикла SIP;
- имя оператора(-ов);
- параметры процесса SIP и их подтверждение.

Примечание – Записи могут включать распечатки времени контакта, температуры, давления, измеренного в предварительно определенных участках, сигналы тревоги или другие параметры, которые влияют на эффективность очистки, такие как определение наличия и концентрации моющего средства.

23.9.3.2 Можно представлять дополнительные свидетельства (с помощью биологических и химических индикаторов) того, что процесс стерилизации был выполнен в пределах допустимых допусков.

23.9.3.3 Записи по процессу SIP должны подвергаться анализу, на основании которого принимается решение о допуске оборудования к производству следующей серии продукции.

23.9.4 Контроль изменений

23.9.4.1 Изменения в оборудовании, стерилизующем агенте, параметров процесса или продукции, обрабатываемой на стерилизуемом оборудовании должны оцениваться по потенциальному воздействию на эффективность процесса SIP и необходимости повторной аттестации.

23.9.4.2 Необходимо учитывать значительность изменений при определении степени и объема работ, необходимых при повторной аттестации.

23.9.4.3 Результаты оценки изменений, включая обоснование принятых решений, и объем аттестации должны быть документально оформлены в соответствии с процедурой контроля изменений.

23.9.5 Обслуживание и калибровка

Профилактическое обслуживание, включая калибровку средств измерений, необходимо планировать, выполнять и документально оформлять в соответствии с документированными процедурами.

23.10 Обучение персонала

23.10.1 Персонал должен быть обучен согласно установленным процедурам.

23.10.2 Следует разработать, утвердить, применять и документально оформлять специальную программу обучения персонала. Обучение должно показать, что персонал:

- понимает основы процесса SIP, включая конструкционные особенности;
- способен выполнять текущие операции, обслуживание или тестирование при необходимости;
- понимает, какие действия следует предпринять, если в процессе или какой-то стадии процесса обнаружатся сбои и неполадки;
- понимает аспекты безопасности, связанные со стерилизующим агентом и системой SIP.

24 Изолирующие системы

24.1 Элементы системы качества

24.1.1 Применимы требования раздела 5.

24.1.2 Необходимо разработать и применять на практике документированные процедуры для каждой стадии разработки, валидации, текущего мониторинга и управления изолирующими системами.

24.1.3 Документация по изолирующим системам должна быть согласована и утверждена назначенным для этого персоналом.

24.1.4 Следует сохранять записи по разработке, валидации, текущему мониторингу для подтверждения соответствия требованиям раздела 24.

24.1.5 Должна быть установлена ответственность и полномочия по применению и выполнению утвержденных процедур.

24.1.6 Проектирование изолирующих систем следует выполнять согласно документально оформленному плану. Необходимо предусмотреть пересмотр проекта на определенных стадиях и документировать все внесенные изменения.

24.1.7 Должна быть разработана документированная система калибровки всех измерительных приборов и средств измерений. Необходимо разработать и утвердить процедуры контроля всех измерительных приборов и средств измерений, обозначенных как имеющие недопустимые отклонения, и процедуры корректирующих действий.

24.1.8 Следует обосновать погрешность и допустимые пределы отклонений показаний измерительных приборов с учетом требований процесса.

24.2 Конструкция изолирующих систем

24.2.1 Общие положения

24.2.1.1 При проектировании изолирующих систем должны применяться требования, приведенные в [15].

Принципы проектирования герметичных камер (боксов) приведены в [16].

24.2.1.2 Проект изолирующих систем должен быть обоснован и документально оформлен, для того чтобы установить важные рабочие параметры или ключевые спецификации. Обоснование должно включать оценку риска для идентификации критических стадий.

Примечания

1 Перемещение оборудования и материалов являются наиболее сложной проблемой для процессов с использованием изоляторов.

2 В тех ситуациях, когда требуются как асептические условия, так и защита оператора, например, в производстве биологически опасной, цитотоксической или радиоактивной продукции, в проекте изолирующих систем следует учитывать давление (отрицательное или положительное), размещение и целостность системы. В проекте, основанном на оценке риска, обычно учитывают требования безопасности, относящиеся к размещению и окружающей среде.

24.2.2 Типы изоляторов

24.2.2.1 «Закрытые» изоляторы

Замкнутые изоляторы эксплуатируют с целью исключения контаминации извне из воздуха или других источников. Воздух из помещения вначале должен пройти через фильтр, как правило, HEPA, прежде чем поступить в изолятор. Все материалы, используемые в изоляторе, должны пройти деконтаминацию или стерилизацию. Оператор находится снаружи изолятора и работает без прямого контакта с материалом, размещенным внутри изолятора. Закрытые изоляторы должны оставаться закрытыми во время поступления и выхода материалов во время работы.

24.2.2.2 «Открытые» изоляторы

Открытые изоляторы похожи на закрытые за исключением того, что допускается непрерывная или периодическая передача материалов в изолятор и из него во время выполнения производственных операций. Проектные требования должны включать меры по защите целостности внутреннего пространства изолятора. Передаточные устройства должны быть защищены однонаправленным потоком воздуха и/или путем поддержания избыточного давления.

24.2.3 Материалы конструкции

24.2.3.1 Конструкционные материалы, включая материалы прокладок, лопасти вентиляторов, вентиляционные системы, трубопроводы, смотровые окна, сопряженные фитинги должны быть химически и механически совместимы с предполагаемыми процессами, обрабатываемыми материалами и предполагаемым применением. Эти материалы должны быть совместимы с моющими и деконтаминирующими средствами и хорошо очищаемыми. При выборе материалов необходимо учитывать их защитные свойства против коррозии, деградации, огня и тепла, если необходимо. При необходимости должны быть проверены тепловые характеристики используемых материалов, их сорбционные и дегазационные свойства. Материалы смотровой панели (окна) должны оставаться прозрачными и устойчивыми к деградации для обеспечения внутреннего обзора.

24.2.3.2 Гибкие стены должны иметь достаточную толщину, чтобы противостоять возможным проколам и, в то же время, гибкость, позволяющую оператору безопасно и эффективно работать.

24.2.4 Система подготовки воздуха

24.2.4.1 Воздухообмен

Скорость (кратность) воздухообмена должна быть приемлемой для конкретного применения. Она должна быть достаточной для такой вентиляции изолятора, которая позволяет избежать накопления частиц, других загрязнений и осуществлять отвод тепла.

Примечание – Увеличенная скорость воздухообмена обычно используется для более быстрого удаления деконтаминирующих средств из воздушного пространства изолятора.

24.2.4.2 Картина воздушных потоков

Следует продемонстрировать, что картина воздушных потоков способствует поддержанию чистоты воздушной внутренней среды изолятора.

Примечание – Предпочтительно использовать однонаправленный поток воздуха над критической зоной.

24.2.4.3 Температура/влажность

Необходимо контролировать температуру и влажность на соответствие диапазонам, пригодным для

конкретных процессов, в которых используется изолирующая система.

Примечание – Эти диапазоны могут быть различными в зависимости от стадии использования (например, работа, биологическая деконтаминация и т.д.).

24.2.4.4 Аэрозольные частицы

Чистота воздуха должна соответствовать предварительно составленным спецификациям требований пользователя. Воздух должен, как минимум, фильтроваться через HEPA-фильтры. Обычно, критическая производственная зона классифицируется как класс 5 ISO по частицам, размер которых равен или больше 0,5 мкм, в оснащенном и эксплуатируемом состоянии (ГОСТ ИСО 14644-1). В некоторых ситуациях может потребоваться использование нескольких последовательных фильтров.

24.2.4.5 Рециркуляция воздуха

Воздух, рециркулирующий в изоляторе, должен пройти, как минимум через HEPA-фильтр при повторном поступлении во внутреннее пространство изолятора. Удаляемый воздух, как правило, также фильтруется через HEPA-фильтры.

24.2.4.6 Перепады давления

Следует контролировать перепады давления, по крайней мере, во время работы и биологической деконтаминации. Подача сигнала тревоги или другие предупреждающие устройства должны извещать оператора о выходе перепада давления за допустимые пределы. Большинство изоляторов эксплуатируются при повышенном давлении. Отрицательный перепад давления обычно используется для обработки в изоляторах опасных материалов.

Примечание – Положительный перепад давления между внутренним пространством изолятора и окружающей средой, как правило, находится в диапазоне 17,5-50 Па [7].

24.2.4.7 Обслуживание фильтров

Воздушные фильтры необходимо периодически обслуживать и заменять (см. 24.6.6).

24.2.5 Область контакта с оператором

24.2.5.1 Узлы перчатки-рукава

Узлы перчатки-рукава должны быть сконструированы таким образом, чтобы обеспечивать гибкость и свободное движение оператора во время работы, но, в то же время, должны быть устойчивыми к разрывам и проколам. Материалы перчаток-рукавов должны быть совместимыми со средствами для очистки и деконтаминации. Узлы перчатки-рукава изолятора следует регулярно (в зависимости от частоты использования) проверять на целостность.

Чтобы свести к минимуму возникновение разрывов и дыр, приводящих к контаминации изолирующей системы, и по гигиеническим причинам оператор может использовать двойные перчатки. Двойные перчатки включают дополнительные перчатки, используемые оператором для ношения, и расположенные под перчатками изолятора.

Если вторая пара перчаток надевается поверх перчаток изолятора для механической защиты, эти перчатки должны быть из подходящего материала и стерилизоваться в соответствии с валидованными процессами.

24.2.5.2 Костюм\полукостюм

Конструкция костюма\полукостюма должна обеспечивать комфорт, гибкость и свободное движение оператора во время работы. Костюм\полукостюм должен быть устойчивым к разрывам и проколам. Материалы, из которых изготовлены костюм\полукостюм, должны быть совместимыми со средствами для очистки и деконтаминации. Костюм\полукостюм, включая перчатки, следует регулярно (в зависимости от частоты использования) проверять на целостность.

Костюмы\полукостюмы следует очищать, причем не только внешнюю поверхность, вступающую в контакт с воздухом внутри изолятора, но, по гигиеническим причинам, и внутреннюю поверхность.

24.2.5.3 Доступ в изолятор

Проектируя изолятор, необходимо учитывать, каким образом материалы (включая продукцию в процессе производства), оборудование и другие предметы будут перемещаться внутрь и из изолятора. Как правило, предметы перемещают через передаточные системы (например, автоклав, печь, депирогенизационный туннель, лиофилизатор) и/или передаточные порты.

Если требуется, необходимо обеспечить наличие портов доступа для использования контрольного оборудования во время эксплуатации изолятора, без помещения такого оборудования внутри изолятора целиком. Количество таких портов должно быть минимальным.

24.2.6 Вспомогательное оборудование

24.2.6.1 Переносное и мобильное оборудование

Переносное и мобильное оборудование, которое необходимо для работы внутри изолятора, должно иметь конструкцию, совместимую с требованиями процедур очистки, стерилизации и/или деконтаминации. К переносному и мобильному оборудованию относят перемещаемые устройства, которые могут быть пристыкованы к изолятору путем использования передаточных портов.

Контейнеры для отходов должны иметь такую конструкцию, чтобы отходы не попадали обратно в изолятор, и чтобы пространство внутри изолятора не загрязнялось во время удаления контейнера с отходами.

24.2.6.2 Передаточные порты

Интерфейсные передаточные порты должны обеспечивать свободное присоединение/стыковку переносного или мобильного оборудования к изолятору без нарушения чистоты внутренней среды изолятора. Эти порты должны обеспечивать воздушную герметичность изолятора.

Примечание – Передаточные порты могут контаминироваться вследствие контакта с окружающей средой.

Передаточные порты следует дезинфицировать/очищать до начала процесса передачи материалов. Операторы должны перемещать материалы через передаточные порты, соблюдая асептическую технику, чтобы избежать возможной контаминации и повреждения порта.

24.3 Требования к помещениям

24.3.1 Классификация окружающих помещений

24.3.1.1 В помещение, в котором размещена изолирующая система, должен быть ограниченный доступ, оно должно поддерживаться как чистая зона.

В зависимости от применения изолирующей системы используется обычно помещение класса 8 ISO в соответствии с ГОСТ ИСО 14644-1 или более высокого класса чистоты. Для помещений, являющихся окружающей средой для изоляторов с отрицательным перепадом давления, устанавливаются специальные требования.

Примечание – Окружающая среда для систем изоляторов, как правило, должна соответствовать типу чистой зоны С или D в зависимости от конструкции изолятора. При использовании изоляторов для выполнения испытания на стерильность допускается устанавливать их в неклассифицированных помещениях.

Температура и влажность воздуха в помещении оказывают влияние на процесс деконтаминации, если эти факторы не контролируются специально внутри изолятора и/или в самом помещении.

24.3.1.2 Изолирующие системы, предназначенные для выполнения испытания на стерильность, могут размещаться в неклассифицированном помещении с ограниченным доступом.

24.3.2 Вспомогательные системы

Конструкция всех присоединений вспомогательных систем к изолятору должна предотвращать контаминацию во время соединения и использования. Для всех жидкостей и сжатых газов должны применяться стерилизующие фильтры. Целостность фильтров необходимо постоянно проверять и вовремя их заменять. Вакуумные системы, при их наличии, должны быть оборудованы устройствами, предотвращающими обратное движение воздуха. Все порты доступа вспомогательных систем необходимо проверять на отсутствие утечек и обратного потока. Требования к электрическим соединениям в помещении должны основываться на требованиях изолятора и вспомогательного оборудования.

24.4 Требования пользователя

24.4.1 Заказ оборудования с учетом лекарственного средства/процесса

Основные параметры заказываемого оборудования следует составить до проектирования изолятора, с учетом природы лекарственного средства и особенностей процесса его обработки. Необходимо определить такие условия процесса, при которых применение изолятора и вспомогательного оборудования приведет к производству надежной и безопасной продукции. Должна быть выполнена оценка риска для определения возможных контрольных точек процесса и факторов, связанных с оборудованием, которые могут неблагоприятно воздействовать на изолирующую систему или качество продукции.

24.4.2 Эргономика

Изоляторы, интерфейсы с оператором и вспомогательное оборудование должны быть спроектированы таким образом, чтобы обеспечить необходимый доступ ко всем рабочим зонам без нарушения качества продукции, безопасности и комфорта оператора, или целостности изолятора.

Примечание – Модельные макеты изоляторов и другого оборудования, или использование компьютерного моделирования могут способствовать оценке эргономических характеристик.

24.4.3 Очистка

24.4.3.1 Общие положения

Все предварительно определенные внутренние поверхности изолятора необходимо очищать с установленной периодичностью. Процессы очистки должны быть точно определены и валидированы с целью достижения известного, подсчитываемого, воспроизводимого снижения количества остатков загрязнений в участках, определенных как «наихудший случай».

24.4.3.2 Очистка на месте

Если для очистки поверхностей, вступающих в контакт с продукцией, используется CIP, применяются требования раздела 22. Автоматизированная процедура CIP является предпочтительной по сравнению с ручными методами по причине большей надежности и безопасности.

24.4.3.3 Ручная очистка

Если используется ручная очистка изолятора и оборудования, ее следует выполнять в соответствии с валидированной процедурой. Предпочтительно проводить очистку без разборки изолятора.

24.4.3.4 Средство для очистки

Средство для очистки должно быть совместимым со всеми материалами (включая перчатки, прокладки, внутренние поверхности и т.д.), используемыми в изолирующей системе. Остатки моющего средства необходимо удалять до приемлемого уровня до начала процедуры деконтаминации от биологических загрязнений. При выборе наиболее подходящих средств для очистки, следует учитывать, по крайней мере, следующее:

- физические и химические свойства потенциального средства для очистки;
- совместимость с изолирующей системой;
- физические и химические свойства остатков веществ, которые должны быть удалены;
- способность к удалению остатков моющего средства;
- эффективность очистки.

Любые остающиеся на поверхности остатки моющего средства могут быть удалены, например, с использованием воды определенного качества (например, дистиллированной, воды для инъекций).

24.4.4 Деконтаминация от биологических загрязнений**24.4.4.1 Общие положения**

Необходимо разработать и валидировать процесс деконтаминации изолятора и всех передаточных устройств.

При разработке и валидации процессов деконтаминации от биологических загрязнений следует учитывать, по крайней мере, следующее:

- предыдущую очистку и высушивание внутренних поверхностей изолятора;
- соответствующий выбор биологического индикатора или инокулированного носителя;
- соответствующий выбор химического индикатора;
- диапазон температуры обработки;
- диапазон влажности и точки росы;
- время экспозиции, концентрация и давление внутри изолятора;
- доступность и однородное распределение средства для деконтаминации от биологических загрязнений ко всем поверхностям (особенно перчаткам, костюмам, выбору рукавов);
- биологическое загрязнение;
- предварительно определенная схема загрузки дополнительного материала.

24.4.4.2 Стерилизация на месте

Если для очистки поверхностей, вступающих в контакт с продукцией, используется SIP, применяются требования раздела 23.

24.4.4.3 Выбор средства для деконтаминации от биологических загрязнений

Выбранное средство для деконтаминации от биологических загрязнений должно быть совместимо с материалами изолятора, средством для очистки, назначением процесса, объемом и конфигурацией загрузки, биологическим загрязнением внутренней среды изолятора. Необходимо оценить средство с точки зрения безопасности персонала. Паспорта безопасности веществ должны находиться в непосредственной близости от зоны, где используется средство для деконтаминации от биологических загрязнений.

Примечание – Наиболее распространенным средством для деконтаминации от биологических загрязнений является пероксид водорода в парообразной фазе. Другими примерами могут быть надуксусная кислота, диоксид хлора и озон.

К другим аспектам безопасности относится следующее:

- установка специального ящика для хранения легковоспламеняющихся веществ;
- использование герметичных аппаратов для дыхания;
- наличие средств защиты персонала (очки, перчатки, наушники и т.д.);
- устройство для промывания глаз в экстренных случаях в непосредственной близости;
- знаки предупреждения для конкретного вещества, используемого для деконтаминации от биологических загрязнений;
- знаки предупреждения по уровню шума, вывешенные снаружи помещения;
- наличие огнетушителя в помещении.

24.4.4.4 Генерация средства для деконтаминации от биологических загрязнений и его тестирование

Следует проверить подлинность, состав и концентрацию действующего вещества. Концентрация агента деконтаминации должна проверяться при возможности во время процесса деконтаминации. Оборудование по распылению средства для деконтаминации от биологических загрязнений (генераторы) считается независимым оборудованием и должно быть аттестовано.

Примечание – Средство для деконтаминации от биологических загрязнений обычно подается в изолятор с использованием генератора (например, жидкий пероксид водорода переводится в парообразное состояние).

Концентрация и распределение (доступ) средства для деконтаминации могут быть определены путем использования химических индикаторов или другими валированными методами.

24.4.4.5 Параметры деконтаминации от биологических загрязнений

Внутренние поверхности изолятора должны подвергаться воздействию средства для деконтаминации. Критические параметры следует идентифицировать во время валидации, впоследствии проводить их мониторинг во время текущего производства. К этим параметрам относятся следующее:

- концентрация газа внутри изолятора;
- температура изолятора;
- влажность и давление воздуха в изоляторе;
- расход средства для деконтаминации;
- температура и влажность в помещении;
- поток воздуха;
- время отдельных стадий процесса.

В идеальном случае, весь объем средства для деконтаминации входит через всасывающий патрубок и выходит через вытяжные фильтры.

Для распределения средства внутри изолятора могут использоваться вентиляторы или другие методы.

Должна быть активирована система предупреждения для извещения оператора об отклонении параметра от допустимого диапазона.

24.4.4.6 Аэрация и пределы содержания остатков

После окончания периода экспозиции средство для деконтаминации должно быть удалено из изолирующей системы путем механических методов или продувки изолирующей системы свежим, фильтрованным через HEPA-фильтры воздухом. Время аэрации должно быть валидировано и основываться на допустимых пределах содержания остатков. Возможно проникновение средства в материал, что необходимо учитывать при установлении времени аэрации.

Остатки средства для деконтаминации от биологических загрязнений должны быть удалены до приемлемого уровня после деконтаминации.

24.4.4.7 Снижение количества спор

Во время валидации процесса деконтаминации от биологических загрязнений следует выполнить испытания с использованием биологических индикаторов и/или инокулированных носителей. Биоиндикаторы или инокулированные носители должны содержать известное количество спор, устойчивость используемых микроорганизмов к средству для деконтаминации от биологических загрязнений должна быть точно определена. Пользователю следует установить специфицированное значение снижения количества микроорганизмов (в пересчете на log). Необходимо использовать достаточное количество биоиндикаторов и/или инокулированных носителей для доказательства статистической воспроизводимости и адекватного распределения деконтаминирующего агента. Для поверхностей, не вступающих в контакт с продукцией, целевое значение этого показателя должно находиться в диапазоне от 3lg до 6lg. Для поверхностей, вступающих в контакт с продукцией, оно должно быть не менее 6lg.

24.4.4.8 Деконтаминация поверхности материалов

Необходимо выполнять деконтаминацию поверхности материалов, чтобы свести к минимуму вероятность биологического загрязнения при перемещении их в изолятор. Должно быть показано, что средство для деконтаминации от биологических загрязнений не воздействует неблагоприятно на упаковку и сам материал. Процесс деконтаминации не должен применяться в качестве замены процесса стерилизации изделий или продукции.

В специальных случаях, части оборудования могут быть деконтаминированы *in situ*.

24.4.4.9 Деконтаминация поверхности контейнеров со стерильной продукцией

Для контейнеров со стерильной продукцией необходимо подтвердить, что процесс деконтаминации от биологических загрязнений не оказывает влияния на их содержимое. Должно быть продемонстрировано, что агент для деконтаминации не проникает в контейнеры.

24.5 Валидация**24.5.1** Общие положения

24.5.1.1 Валидация изолирующих систем должна включать аттестацию проекта, монтажа, функционирования и эксплуатации.

24.5.1.2 Необходимо разработать письменные планы, в которых должно быть точно и подробно определено, как будет выполняться аттестация и валидация. Планы должны быть согласованы и утверждены, в них следует указать критические стадии и критерии приемлемости результатов проверок и испытаний. Все работы по аттестации следует выполнять согласно утвержденным планам. Любое отклонение от плана должно быть документально оформлено, исследовано и разрешено.

24.5.2 Аттестация проекта

Изолирующие системы должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать предназначенному использованию, основанному на спецификациях требований пользователя. Пригодность проекта системы, разработанного процесса, проекта помещений, оборудования и

используемых материалов должна быть подтверждена во время начальной стадии аттестации.

24.5.3 Аттестация монтажа (IQ)

24.5.3.1 Общие положения

Должна быть выполнена аттестация монтажа для демонстрации того, что изолирующие системы и любые вспомогательные приспособления поставлены и установлены в соответствии со своими спецификациями. Аттестации монтажа должно подвергаться все оборудование, требуемое для работы изолирующей системы, и окружающая его среда.

24.5.3.2 Монтаж

Аттестация монтажа должна включать следующее, но не ограничиваться этим:

- соответствие проектным спецификациям;
- комплектность оборудования и устройств;
- фильтроэлементы;
- материал конструкции;
- состояние внутренних поверхностей;
- система трубопроводов;
- материал перчаток;
- руководство для операторов;
- достаточность освещения;
- сертификаты поставщиков средств измерений;
- соответствие макету/модели;
- автоматизированные системы;
- комплектность чертежей;
- энергоснабжение в случае отключения подачи электроэнергии.

Должно быть подтверждено, что:

- размещение оборудования соответствует своим спецификациям;
- оборудование установлено согласно инструкциям по монтажу;
- вспомогательные системы для оборудования соответствуют техническим спецификациям.

Следует проверить и при необходимости выполнить калибровку всех критических для процесса измерительных приборов, используемых для мониторинга, управления, индикации или записи параметров процесса.

Примечание – В противном случае калибровка должна быть выполнена в начале аттестации функционирования.

Компьютеризированные системы контроля и связанное с ними программное обеспечение после их установки должны быть валидированы для подтверждения соответствия [12] или другим соответствующим руководствам по производству продукции.

24.5.4 Аттестация функционирования (OQ)

24.5.4.1 Аттестация функционирования должна быть выполнена после аттестации монтажа.

24.5.4.2 Следует оценить функционирование каждого компонента системы, который является критическим для качества продукции, для демонстрации того, что при применении операционных процедур оборудование работает в рамках установленных пределов. Полученные результаты должны быть документально оформлены.

24.5.4.3 Операционные процедуры для изолирующих систем должны быть верифицированы на соответствие установленным требованиям. Эти операционные процедуры должны включать, по крайней мере, следующее:

- пошаговые рабочие инструкции;
- перепад давления воздуха;
- расход воздуха/скорость потока воздуха;
- схема потока воздуха;
- распределение агента деконтаминации (например, визуальный тест с туманом);
- температура;
- относительная влажность;
- процедуры деконтаминации от биологических загрязнений;
- мониторинг окружающей среды (механические частицы и микроорганизмы);
- обслуживание, включая калибровку и процедуры очистки;
- остаточные количества агента для деконтаминации;
- компоненты передаточных систем;
- целостность установленных HEPA, ULPA и мембранных стерилизующих фильтров;
- целостность/скорость утечки воздуха из изолятора;
- целостность перчаток, рукавов, костюмов;
- метод, с помощью которого может быть идентифицирован сбой в достижении рабочих параметров цикла, и действия, которые необходимо в этом случае предпринять.

24.5.4.4 Последствия сбоя результатов любого измерительного прибора, встроенного в изолирующую систему, должны быть определены для основных частей системы.

24.5.5 Аттестация эксплуатации (PQ)

24.5.5.1 Общие положения

После аттестации функционирования изолирующая система как целое должна быть подвергнута аттестации эксплуатации. Должны быть получены документированные доказательства того, что оборудование, установленное и эксплуатируемое согласно операционным процедурам, постоянно работает в соответствии с заданными критериями и обеспечивает получение продукции, соответствующей своей спецификации.

Во время аттестации эксплуатации, должны быть разработаны, валидированы и окончательно утверждены процедуры очистки/CIP, деконтаминации и асептического производства.

Кроме того, должно быть выполнено следующее:

- проверка минимальной и максимальной конфигурации загрузки изолятора;
- изучение способности обнаруживать отверстия разных размеров в материалах изолятора;
- установление пределов предупреждения и пределов, требующих принятия мер, для показателей кратности воздухообмена, давления, содержания частиц, микроорганизмов и т.д.;
- установление предельно допустимого воздействия агента для деконтаминации внутри помещения, в котором размещена изолирующая система во время проведения циклов деконтаминации.

24.5.5.2 Очистка

Процедуры очистки изолирующей системы должны быть подробно определены и валидированы для достижения известного, подсчитываемого, воспроизводимого снижения количества постороннего материала в ситуации наихудшего случая. Методы очистки, частота, оборудование, средства для очистки и материалы необходимо документально оформить.

Следует использовать валидированную процедуру сушки перед деконтаминацией, если на эффективность агента для деконтаминации влияет присутствие влаги. Необходимо определить максимальный временной период между очисткой и деконтаминацией от биологических загрязнений.

24.5.5.3 Деконтаминация от биологических загрязнений

Валидация процесса деконтаминации во время разработки цикла должна включать изучение распределение температуры и паров вещества, использующегося для деконтаминации, провокационные биологические испытания, проверку эффективности аэрации. Следует точно определить и документально подтвердить эффективность процесса деконтаминации от биологических загрязнений, а именно, добиться воспроизводимого снижения на установленную величину количества тестовых микроорганизмов в виде спор с известной и высокой устойчивостью к действию используемого средства для деконтаминации. Воспроизводимость должна подтверждаться путем выполнения трех успешных последовательных валидационных циклов с приемлемыми результатами. Размещение биологических проб должно быть репрезентативным и включать участки, в которые проникновение средства для деконтаминации может быть затруднено или для которых затруднительно достичь заданных критических параметров (например, температуры, влажности). Во время валидации необходимо выполнить картирование параметров, критических для процесса деконтаминации. Следует продемонстрировать эффективность аэрации и снижения содержания вещества, используемого для деконтаминации, до приемлемого уровня.

Во время валидации следует выполнить микробиологические и химические тесты деконтаминации предметов, завернутых в упаковку, и контейнеров со стерильной продукцией. Необходимо показать, что процесс не воздействует на находящиеся внутри упаковки предметы, и что вещество, используемое для деконтаминации, не проникает внутрь контейнеров. Должно быть показано, что ростовые свойства питательной среды/сред не ухудшаются после воздействия веществ, используемых для деконтаминации.

Все компоненты, материалы и части оборудования должны быть стерильными или деконтаминироваться перед передачей или перемещением их в изолятор, деконтаминированный от биологических загрязнений.

24.5.5.4 Испытания с использованием имитации процесса

Валидация асептического процесса с применением изолирующей системы должна продемонстрировать, что процесс постоянно соответствует заданным техническим условиям (требованиям). Валидация должна включать передачу оборудования и материалов, имитацию процесса(-ов) и поддержание целостности изолятора в течение определенного периода.

Если применимо, необходимо показать, что процесс с применением изолирующей системы соответствует требованиям, приведенным в ТКП 433 для испытаний путем розлива питательной среды.

24.5.6 Оценка и утверждение результатов валидации

24.5.6.1 Информация, собранная и полученная во время аттестации проекта, монтажа, функционирования и эксплуатации, должна быть документально оформлена и проанализирована. Результаты такой оценки необходимо документально оформить.

24.5.6.2 Должны быть подтверждены все технические требования к процессу, включая рабочие параметры и их диапазоны. Подробное описание процесса также должно включать критерии, предназначенные для оценки соответствия отдельных стадий процесса с применением изолирующей

системы.

24.5.6.3 Необходимо составить отчет(-ы) об аттестации изолирующей системы. Отчет(-ы) должен быть подписан лицами, ответственными за составление, согласование и утверждение этого документа, на основе оценки соответствия результатов критериям приемлемости, указанным в плане и протоколах аттестации.

24.5.6.4 В отчете об аттестации должна содержаться верификация статуса калибровки средств измерений, встроенных датчиков, записывающих устройств на момент выполнения аттестации эксплуатации.

24.5.7 Повторная аттестация

24.5.7.1 Повторную аттестацию следует выполнять через определенные промежутки времени и в ответ на сбои и неполадки в изолирующей системе.

24.5.7.2 Данные по процессу с применением изолирующей системы должны периодически подвергаться анализу на соответствие установленным критериям приемлемости согласно документированным процедурам. Необходимо сохранять записи такой проверки, а также любых корректирующих действий, предпринимаемых при наличии несоответствий установленным критериям чистоты.

24.5.7.3 Отчеты о повторной аттестации должны быть документально оформлены и храниться в установленном месте.

24.6 Текущий мониторинг и контроль

24.6.1 Процедуры

Письменные процедуры эксплуатации изолирующей системы должны быть согласованными с процедурами, используемыми при валидационных испытаниях.

24.6.2 Целостность системы

24.6.2.1 Следует проверять целостность изолирующей системы через постоянные интервалы (регулярно) и перед выполнением каждого процесса деконтаминации от биологических загрязнений. Методы проверки на утечку изолированных камер приводятся в [15] и [17].

24.6.2.2 Целостность перчаток, костюмов и т.п. необходимо проверять через постоянные интервалы. Целостность можно проверить, используя микробиологические и/или физические методы.

Примечание – Целостность системы необходима для поддержания асептических условий, а также для защиты персонала во время обращения с опасными материалами или во время деконтаминации.

24.6.3 Мониторинг процесса деконтаминации от биологических загрязнений

Необходимо подробно определить и контролировать соответствующие параметры обычного цикла деконтаминации, например, температуру, влажность, распределение газа, измеряемые в установленных точках. Критические параметры изолирующей системы и выполняемого процесса должны контролироваться и записываться.

Референсные точки определяются во время валидации. К ним относятся участки системы, в которых наиболее затруднительно достичь условий, необходимых для деконтаминации от биологических загрязнений.

24.6.4 Мониторинг окружающей среды

24.6.4.1 Следует постоянно контролировать систему подготовки воздуха, по крайней мере, такой показатель, как перепад давления. Повседневно необходимо контролировать содержание аэрозольных частиц. Частота мониторинга должна основываться на результатах валидационных испытаний. Рекомендуется выполнять постоянный мониторинг для демонстрации надлежащей работы системы фильтрации воздуха. Все параметры, подвергающиеся мониторингу, должны записываться. Необходимо иметь систему предупреждения, сигнализирующую о выходе параметров за установленные пределы.

24.6.4.2 Микробиологический мониторинг должен выполняться согласно установленному графику и схеме участков отбора проб, как определено во время валидации и повседневной эксплуатации. Участки отбора проб должны включать поверхности внутри изолятора, перчатки и предметы, перемещаемые внутрь изолятора. Обнаружение микроорганизмов требует расследования и применения корректирующих действий. Результаты расследования необходимо документально оформить.

24.6.4.3 Питательная среда должна поддерживать рост специфицированных штаммов микроорганизмов после процесса деконтаминации при перемещении ее внутрь изолятора.

24.6.5 Контроль изменений

24.6.5.1 Изменения в оборудовании или параметрах процесса должны оцениваться по потенциальному воздействию на качество системы, эффективность процессов очистки и деконтаминации от биологических загрязнений и необходимости повторной аттестации.

24.6.5.2 Необходимо учитывать значительность изменений при определении степени и объема работ, необходимых при повторной аттестации.

24.6.5.3 Результаты оценки изменений, включая обоснование принятых решений, и объем аттестации должны быть документально оформлены в соответствии с процедурой контроля изменений.

24.6.6 Обслуживание и калибровка

24.6.6.1 Профилактическое обслуживание, включая калибровку средств измерений, необходимо

планировать, выполнять и документально оформлять в соответствии с документированными процедурами и инструкциями по безопасности.

24.6.6.2 Применение перчаток, костюмов и передаточных устройств связано с повышенным риском контаминации, поэтому они должны исследоваться на регулярной основе. Рекомендуется выполнять их превентивную замену по установленному графику. Фильтры должны подвергаться тестированию после установки и впоследствии периодически. Испытания фильтров должны включать проверку целостности и скорости потока воздуха.

Примечание – Внутреннюю поверхность встроенных перчаток следует регулярно обрабатывать антисептическим раствором. Персонал должен использовать вторую пару тонких дополнительных перчаток.

24.7 Обучение персонала

24.7.1 Персонал должен быть обучен согласно установленным процедурам.

24.7.2 Следует разработать, утвердить, применять и документально оформлять специальную программу обучения персонала. Обучение должно включать:

- надлежащее использование перчаток и костюмов;
- деконтаминацию перчаток, костюмов и самой изолирующей системы;
- испытание целостности перчаток, костюмов и самой системы;
- передачу материалов в изолятор и из изолятора;
- работу оборудования, действия, связанные с мониторингом, и процедуры обслуживания;
- аспекты безопасности используемых средств для деконтаминации и вопросы эргономики;
- СОП, относящиеся к процессу;
- физико-химические свойства средств для очистки и деконтаминации и применяемые методы при хранении этих средств и обращении с ними;
- использование генератора.

25 Технология формования-фасования-герметизации (BFS)

Применение технологии BFS позволяет избежать необходимости подготовки компонентов первичной упаковки, снизить до минимума вмешательство в процессы асептической сборки персонала. В данном разделе будут рассмотрены критические контрольные точки технологии BFS.

25.1 Конструкция оборудования и качество воздуха

25.1.1 Спецификации на машину BFS должны включать следующие технические характеристики:

25.1.1.1 Материалов конструкции всех компонентов, особенно тех, которые вступают в контакт с продукцией, например:

- трубопроводы машины;
- внутренние компоненты поставляемых фитингов, например, автоматических клапанов, включая эластомерные и механические прокладки;
- прокладки в соединениях трубопроводов;
- сварочные материалы;
- фильтры и корпуса фильтров;
- оборудование для экструзии полимеров.

25.1.1.2 Конфигурацию трубопроводов, особенно тех, по которым движется стерильная продукция:

- исключение застойных зон;
- размещение термодатчиков;
- конструкция корпусов фильтров.

25.1.1.3 Размер пор фильтрационных материалов для растворов и воздуха.

25.1.1.4 Конструкцию форм (матриц), в том числе диапазон объема наполнения и незаполняемого объема, толщина стенки контейнера, форма, особенности вскрытия контейнера и другие характеристики.

25.1.2 Критические стадии автоматизированного процесса BFS должны выполняться под защитой однонаправленного потока стерильного воздуха. Наибольший риск контаминации упаковочных материалов и продукции вследствие их экспозиции окружающей среде проявляется на трех стадиях:

- разрезание парисона;
- перемещение парисона в узел формования-фасования;
- удаление узла перед герметизацией контейнеров.

25.1.3 Машина BFS и ее ограждения должны быть сконструированы таким образом, чтобы предотвратить возможность контаминации извне. Как и для любого асептического процесса, является критичным, чтобы поверхности, контактирующие с продукцией, были стерильными. Необходимо применять валидированный SIP-цикл или эквивалентный ему процесс для стерилизации пути перемещения продукции внутри оборудования. Кроме того, любая другая поверхность, которая представляет потенциальный риск контаминации стерильной продукции, должна быть стерильной.

25.1.4 Окружающая среда для оборудования BFS, как правило, должна соответствовать классу

чистоты D или выше, в зависимости от конструкции машины и других факторов.

Примечание – В асептическом производстве рекомендуется класс чистоты C помещения в оснащённом состоянии.

25.1.5 На стадиях процесса BFS, в которых стерильная продукция или материалы подвергаются воздействию окружающей среды (например, образование парисонов, формование контейнеров и их наполнение) следует использовать фильтрованный через HEPA-фильтры или стерильный сжатый воздух, поступающий через мембранные фильтры. Воздух в критической зоне должен соответствовать классу чистоты A по микробиологическим параметрам. В надлежащим образом спроектированной и сконструированной машине BFS обычно достигается предел по содержанию аэрозольных частиц для чистой зоны A. К работе на машине BFS должен допускаться только квалифицированный персонал в одежде, соответствующей классу чистоты B.

25.1.6 При проектировании оборудования BFS следует предусмотреть меры для снижения уровня выделяемых частиц во время процесса, которые могут контаминировать открытую продукцию.

Контроль качества воздуха является критическим для продукции, подвергающейся воздействию окружающей среды. Следует контролировать количество и размеры частиц, выделяющихся во время экструзии пластмассы, процессов разрезания и герметизации. Необходимо обеспечить тщательно контролируемые воздушные потоки, защищающие продукцию путем удаления генерируемых частиц наружу и предотвращения любого попадания частиц снаружи в критическую зону. Зона наполнения контейнеров должна быть отделена от окружающей среды, обеспечивая дополнительную защиту продукции.

Примечание – Различные методы визуализации воздушных потоков и измерения частиц в различных участках критической зоны могут применяться во время аттестации оборудования BFS для документированного доказательства чистоты критической зоны.

25.1.7 В дополнение к требованиям к конструкции оборудования важно разработать и применять программу профилактического обслуживания.

Примечание – Например, вследствие своего потенциального воздействия на стерильность продукции, должна поддерживаться и постоянно контролироваться герметичность систем нагрева, охлаждения и других вспомогательных систем, связанных с BFS-машиной.

25.2 Персонал

Необходимо сохранять документально оформленные свидетельства обучения и соответствующей квалификации всего персонала, занятого в производстве и контроле качества продукции, изготавливаемой по технологии BFS.

Инженерно-технический персонал должен быть полностью обученным и компетентным в области эксплуатации и обслуживания машины BFS и вспомогательного оборудования. Они также должны пройти основное обучение правилам GMP применительно к стерильному производству.

25.3 Средства измерений

25.3.1 Диапазон измерений, воспроизводимость и время отклика всех контрольных и записывающих приборов, встроенных в машину BFS и вспомогательное оборудование, должны быть адекватными для обеспечения постоянства условий протекания (параметров) процесса.

25.3.2 Все контрольные и записывающие приборы необходимо калибровать в соответствии с письменными процедурами согласно утвержденному графику.

25.3.3 Инструменты, калибровка которых необходима, включают:

- температурные регистраторы и датчики;
- датчики давления/разрежения (для гидравлической/вакуумной системы, линии розлива, измерения перепада давления на фильтрах и т.п.);
- таймеры;
- расходомеры для систем пара, воды, охлаждающей воды;
- индикаторы уровня для буферных емкостей.

25.3.4 После любого обслуживания и ремонта прибора следует выполнить его повторную калибровку.

25.3.5 Необходимо сохранять записи по каждой калибровке, включая действительно полученные результаты.

25.4 Аттестация/валидация

25.4.1 Только при использовании надлежащим образом функционирующего процесса можно реализовать преимущества технологии BFS. Особое внимание следует уделять настройке параметров при эксплуатации машины, диагностике и устранению неполадок в работе оборудования и асептическим процедурам с участием персонала. Основными задачами при выполнении работ по аттестации и валидации являются:

- подтверждение эффективности и воспроизводимости процесса стерилизации оборудования;
- выполнение розлива питательной среды;

- проверка процесса экструзии/стерилизации полимера;
- совместимость продукции с пластмассовыми материалами;
- постоянная толщина стенки полимерного контейнера;
- целостность и герметичность наполненных контейнеров;
- вариация массы наполненных контейнеров.

25.4.2 Данные, полученные во время аттестации, должны с высокой степенью уверенности гарантировать, что продукция в пластмассовых контейнерах, произведенная по технологии BFS, является стерильной и апиrogenной. Апиrogenность продукции может быть подтверждена путем проверки воздействия таких параметров как температура расплава и время экструзии на эндотоксиновую или спорую нагрузку в полимерном материале.

25.4.3 Выбор подходящего полимерного материала для процесса BFS должен включать оценку фармацевтической чистоты материала, безопасности, соответствия требованиям фармакопеи к пластмассовым контейнерам. Поставщиков полимерного гранулята следует аттестовать и постоянно контролировать качество сырьевых материалов.

25.5 Контроль в процессе производства

25.5.1 Различные технологические параметры (например, изменение массы контейнера, масса/объем содержимого контейнера, количество негерметичных контейнеров, давление воздуха и разливаемого раствора) предоставляют информацию для текущего контроля процесса BFS. Необходимо подвергать мониторингу микробиологическое загрязнение воздуха в помещении, в котором установлена машина BFS. Пробы должны отбираться согласно подробному и полному плану отбора проб, обеспечивающему репрезентативность проб для всего процесса наполнения. Непрерывный мониторинг содержания аэрозольных частиц также может предоставить ценную информацию по контролю операций BFS.

25.5.2 Различные дефекты в контейнерах и колпачках представляют серьезную проблему при выполнении операций BFS. Операции должны быть разработаны и настроены таким образом, чтобы постоянно и единообразно производить герметичные единицы продукции. В качестве последней меры необходимо выполнить испытание каждой единицы продукции в серии чувствительным и надежным методом, позволяющим идентифицировать дефектные контейнеры. Значительные дефекты, вызванные воздействием тепла или механических нагрузок (например, толщина стенки за пределами допуска, дефекты в области контакта контейнера и колпачка или другие отклонения геометрических параметров) должны быть расследованы согласно утвержденным документированным процедурам.

Приложение А (справочное)

Стерилизация паром на месте (Steam SIP)

А.1 Введение

А.1.1 Настоящее приложение содержит специальное руководство по выполнению стерилизации паром на месте (Steam SIP). В нем рассматриваются фундаментальные вопросы, уникальные для SIP с использованием пара, которые не представляют, однако, исчерпывающую информацию по данному виду SIP.

А.1.2 Данное руководство по проектированию, требованиям к конструкции и контролю во время SIP с использованием пара основывается на действительной практике применения стерилизации паром на месте. При проектировании процессов SIP с использованием пара рекомендуется принимать во внимание новые разработки в этой области.

А.1.3 Данное руководство необходимо рассматривать совместно с нормативными требованиями, приведенными в разделе 23, применимыми к SIP с использованием пара.

А.1.4 Процесс обработки паром на месте требует строгого соблюдения процедур по удалению воздуха и конденсата, а также сохранения целостности системы после завершения обработки. Незначительные отклонения от установленной процедуры могут привести к нарушениям в технологическом процессе, которые могут остаться незамеченными. При обработке паром на месте необходимо обеспечить следующее:

- удаление воздуха гравитационным или вакуумным методами;
- постоянную продувку (опорожнение) или паровые трапы (ловушки) во всех нижних точках с целью исключения образования конденсата;
- строгое соблюдение процедур обработки паром на месте;
- соответствующее поддержание целостности системы после обработки;
- строгое соблюдение требований к фильтрам по максимальным величинам температуры, давления и скорости потока;
- исключение случаев обратного давления на фильтрах во время обработки паром на месте.

А.1.5 Если отсутствует автоматическая система обработки паром на месте (SIP), то должны выполняться и документально оформляться ручные процедуры.

А.2 Определение параметров процесса и оборудования

А.2.1 Критическими параметрами процесса SIP с использованием пара являются время, температура и давление пара. Следует точно определить минимальный и максимальный пределы этих параметров и контролировать их на протяжении всего цикла стерилизации.

А.2.2 Конструкция системы SIP с использованием пара должна обеспечивать:

- полное вытеснение или удаление воздуха;
- выпуск пара в нижних точках, чтобы исключить накопление конденсата;
- поддержание стерильности оборудования после завершения процесса стерилизации.

А.2.3 При проектировании процесса SIP с использованием пара следует учесть следующие факторы:

- пар необходимо подавать таким образом, чтобы облегчить его распределение ко всем частям системы;
- конструкция резервуара и/или емкости должна быть спроектирована так, чтобы исключить удержание в них воздуха;
- устройства для слива конденсата пара должны устанавливаться в нижних точках системы;
- клапаны, отводы для слива, застойные зоны, нижние точки, газовые фильтры и их корпуса внутри системы являются участками, в которых может удерживаться воздух и/или накапливаться конденсат. Они представляют типичные наиболее трудные для стерилизации участки (также называемые «наихудшими» участками или «холодными пятнами») в системе SIP с использованием пара;
- трубопроводы должны иметь наклон в сторону дренажного слива с целью полного удаления конденсата. Другие части, в которых может удерживаться конденсат, должны иметь конструкцию, облегчающую их полный дренаж;
- вытеснение воздуха паром должно достигаться благодаря надлежащим образом спроектированной системе и тщательно продуманному размещению отводов для стравливания. Часто используется гравитационное вытеснение воздуха паром, хотя может использоваться также предварительное вакуумирование;
- отводы для стравливания после удаления воздуха должны быть закрытыми, если они не используются также для удаления конденсата;

– после завершения цикла стерилизации в систему обычно вводится стерильный газ (воздух или азот) через стерилизующий фильтр. В это время система находится под повышенным давлением. Газ используется для продувки системы от пара и конденсата и поддержания небольшого положительного давления до начала работы оборудования. По мере того как трубопроводы остывают после стерилизации, в них создается частичный вакуум, поэтому важно поддерживать положительное давление с помощью стерильного газа.

A.2.4 При применении SIP с использованием пара для стерилизации фильтров следует учитывать следующие факторы:

- слив для конденсата должен размещаться в нижней части как стерильной, так и нестерильной стороны каждого корпуса фильтра;
- отводы для стравливания пара должны размещаться, при необходимости, в той части корпуса, в которой может удерживаться воздух;
- перепад давления на фильтроэлементе при температуре стерилизации не должен превышать значений, рекомендованных производителем фильтров;
- необходимо контролировать давление пара и перепад давления на фильтре;
- температуру следует измерять во внутренней зоне фильтрационного картриджа;
- картриджные фильтры должны быть ориентированы таким образом, чтобы конденсат мог сливаться с обеих сторон фильтра.

A.3 Качество пара

A.3.1 Необходимо контролировать содержание неконденсируемых газов в паре, жидкой воды, масла из компрессоров и других загрязнений согласно утвержденной спецификации пара.

A.3.2 Конденсат пара должен соответствовать по химическим показателям требованиям к воде очищенной.

A.3.3 Конденсат пара должен соответствовать спецификации воды для инъекций если система SIP используется в производстве парентеральной продукции (и других системах производства, в которых используется вода для инъекций).

A.3.4 Пар, использующийся для SIP, должен быть сухим, насыщенным и не перегретым.

A.4 Эффективность летального действия на микроорганизмы

A.4.1 Обычно применяются высокоустойчивые споры для проверки эффективности SIP с использованием пара, такие, как биологические индикаторы *Geobacillus stearothermophilus* в количестве 10^6 , которые инактивируются посредством частичного цикла.

A.4.2 Как правило, при выполнении SIP с использованием пара используется цикл стерилизации, разработанный на основе избыточной обработки (см. ТКП 433).

A.5 Текущий мониторинг и контроль

Записи должны включать распечатки параметров цикла SIP с использованием пара (времени, температуры и давления), измеряемых в предварительно установленных участках стерилизуемого оборудования.

Библиография

- [1] ISO 13408-1:2008 Aseptic processing of health care products – Part 1: General requirements
(ISO 13408-1:2008 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования)
- [2] ISO 13408-2:2003 Aseptic processing of health care products – Part 2: Filtration
(ISO 13408-2:2003 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 2. Фильтрация)
- [3] ISO 13408-3:2006 Aseptic processing of health care products – Part 3: Lyophilization
(ISO 13408-3:2006 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 3. Лиофилизация)
- [4] ISO 13408-4:2005 Aseptic processing of health care products – Part 4: Clean-in-place technologies
(ISO 13408-4:2005 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 4. Технология очистки на месте)
- [5] ISO 13408-5:2006 Aseptic processing of health care products – Part 5: Sterilization in place
(ISO 13408-5:2006 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 5. Стерилизация на месте)
- [6] ISO 13408-6:2005 Aseptic processing of health care products – Part 6: Isolator systems
(ISO 13408-6:2005 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 6. Системы изоляторов)
- [7] Guidance for Industry. Sterile Drug Products
Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice (FDA, CDER, CBER, CVM),
September 2004
(Руководство для промышленного производства. Стерильные лекарственные средства,
производимые в асептических условиях. Современная надлежащая производственная практика
(FDA, CDER, CBER, CVM), Сентябрь 2004)
- [8] EN 1822-1:2009 High efficiency particulate air filters (HEPA and ULPA): Part 1 – Requirements,
performance testing, marking
(EN 1822:2009 Высокоэффективные воздушные фильтры (HEPA и ULPA). Часть 1. Требования,
проверка эксплуатационных характеристик, маркировка)
- [9] CPM/QWP/486/95 Note for Guidance on Manufacture of the Finished Dosage Form – London, April, 1996
(CPM/QWP/486/95 Руководящие указания по производству готовых лекарственных форм, Лондон,
Апрель, 1996)
- [10] Государственная Фармакопея Республики Беларусь. Т.1 Общие методы контроля качества
лекарственных средств /Под общ. ред. А.А.Шерякова, Минск, «МГПТК полиграфии», 2006.
- [11] Edward H. Trappler 28. Validation of Lyophilization – in «Validation of Pharmaceutical Processes» ed. by
James Agalloco and Frederick J. Carleton – Informa Healthcare, 2008
(Эдвард Трапплер 28. Валидация лиофилизации, в сб. «Валидация фармацевтических процессов»,
под ред. Дж. Агалоко и Ф. Карлтона, изд.3, Информа Здравоохранение, 2008)
- [12] ISO/IEC 90003:2004 Software engineering – Guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer
software
(ISO/МЭК 90003:2004 Техника программного обеспечения. Рекомендации по применению
ISO 9001:2000 к компьютерному программному обеспечению)
- [13] ISO 11138-1:2006 Sterilization of health care products – Biological indicators – Part 1: General
requirements
(ISO 11138-3:2006 Стерилизация медицинской продукции. Биологические индикаторы. Часть 1.
Общие требования)
- [14] ISO 11140-1:2005 Sterilization of health care products – Chemical indicators – Part 1: General requirements
(ISO 11140-1-2000 Стерилизация медицинской продукции. Химические индикаторы. Часть 1. Общие
требования)

- [15] ISO 14644-7:2004 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments)
(ISO 14644-7:2004 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 7. Изолирующие устройства (ламинарные шкафы, перчаточные боксы, изоляторы и минизоны))
- [16] ISO 10648-1:1997 Containment enclosures – Part 1: Design principles
(ISO 10648-1:1997 Герметичные камеры. Часть 1. Правила проектирования)
- [17] ISO 10648-2:1994 Containment enclosures – Part 2: Classification according to leak tightness and associated checking methods
(ISO 10648-2:1994 Герметичные камеры. Часть 2. Классификация по герметичности и методы ее проверки)