

Производство лекарственных средств
**ПОРЯДОК ПОДГОТОВКИ И КОНТРОЛЯ ЧИСТОТЫ
ПАРА, СЖАТОГО ВОЗДУХА И ГАЗОВ**

Вытворчасць лекавых сродкаў
**ПАРАДАК ПАДРЫХОЎКІ І КАНТРОЛЮ ЧЫСЦІНІ
ПАРА, СЦІСНУТАГА ПАВЕТРА І ГАЗАЎ**

Издание официальное

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

Минск

Ключевые слова: газы, измерение, квалификация, мониторинг, сжатый воздух, чистый пар, чистое помещение

Предисловие

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

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

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.12.2020 г. № 116

3 ВЗАМЕН ТКП 199-2009 (09140)

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

Издан на русском языке

Содержание

| | |
|---|----|
| Введение | IV |
| 1 Область применения | 1 |
| 2 Нормативные ссылки | 1 |
| 3 Термины и определения | 2 |
| 4 Общие положения | 2 |
| 5 Порядок подготовки и контроля чистоты пара | 5 |
| 6 Порядок подготовки и контроля чистоты сжатого воздуха | 9 |
| 7 Порядок подготовки и контроля чистоты газов..... | 13 |
| 8 Квалификация систем..... | 15 |
| 9 Мониторинг и контроль изменений..... | 17 |
| 10 Эксплуатация и техническое обслуживание систем..... | 19 |
| Библиография | 21 |

Введение

В производстве лекарственных средств широко используются различные технологические среды, в частности, пар, сжатый воздух и газы. Системы подготовки газообразных сред относят к критическим, если они могут воздействовать на качество продукции.

Обеспечение чистоты технологических сред является одним из средств защиты продукции от контаминации. Уровень требований к чистоте технологических сред, как правило, устанавливают на основе анализа рисков в соответствии с ТКП 030 с учетом характера выпускаемой продукции. Потенциальные источники контаминации технологических сред устраняют в соответствии с программами по санитарии и соответствующими документированными процедурами, разрабатываемыми для конкретных условий производства лекарственных средств.

В настоящем техническом кодексе установившейся практики обобщен современный отечественный и зарубежный опыт подготовки и контроля чистоты пара, сжатого воздуха и газов в целях обеспечения качества лекарственных средств.

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств
ПОРЯДОК ПОДГОТОВКИ И КОНТРОЛЯ ЧИСТОТЫ ПАРА, СЖАТОГО ВОЗДУХА И ГАЗОВ
 Вытворчасць лекавых сродкаў
ПАРАДАК ПАДРЫХТОЎКІ І КАНТРОЛЮ ЧЫСЦІНІ ПАРА, СЦІСНУТАГА ПАВЕТРА І ГАЗАЎ
 Manufacture of medicinal products
 The order of preparation and purity control of steam, compressed air and gases

Дата введения 2021-04-01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает порядок подготовки и контроля чистоты пара, сжатого воздуха и газов в производстве лекарственных средств в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP).

В настоящем техническом кодексе не рассматриваются вопросы безопасности для персонала и окружающей среды, связанные с системами получения, хранения и распределения пара, сжатого воздуха и газов.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

- ТКП 030-2017 (33050) Надлежащая производственная практика
 - ТКП 429-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок подготовки воды для фармацевтических целей
 - ТКП 433-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация процессов производства стерильных лекарственных средств
 - ТКП 441-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Микробиологический мониторинг производственной среды
 - СТБ ISO 14644-3-2013 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний
 - ГОСТ 5632-2014 Нержавеющие стали и сплавы коррозионно-стойкие, жаростойкие и жаропрочные. Марки
 - ГОСТ 8050-85 Двоокись углерода газообразная и жидкая. Технические условия
 - ГОСТ ИСО 8573-3-2006 Сжатый воздух. Часть 3. Методы контроля влажности
 - ГОСТ ИСО 8573-5-2006 Сжатый воздух. Часть 5. Методы контроля содержания паров масла и органических растворителей
 - ГОСТ 9293-74 (ИСО 2435-73) Азот газообразный и жидкий. Технические условия
 - ГОСТ ИСО 14644-1-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха
 - ГОСТ 17433-80 Промышленная чистота. Сжатый воздух. Классы загрязненности
 - ГОСТ 23644-79 Азот газообразный, обогащенный стабильным изотопом азот-15. Технические условия
 - ГОСТ 24484-80 Промышленная чистота. Сжатый воздух. Методы измерения загрязненности
 - ГОСТ 26460-85 Продукты разделения воздуха. Газы. Криопродукты. Маркировка, упаковка, транспортирование и хранение
 - ГОСТ 31598-2012 (EN 285:1996) Стерилизаторы паровые большие. Общие технические требования и методы испытаний
- Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Издание официальное

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

3.1 абсолютная влажность воздуха: Масса водяного пара в единице объема воздуха.

3.2 аэрозоль: Взвесь в газовой среде твердых или жидких частиц, а также частиц в многофазной форме (твердой и жидкой) с незначительной скоростью осаждения.

3.3 влажность пара: Массовая доля жидкости во влажном паре.

3.4 влажный воздух: Смесь сухого воздуха и водяного пара.

3.5 влажный пар: Насыщенный водяной пар, который несет капельки воды в своем потоке или в котором снижение температуры привело к конденсации и образованию капель.

3.6 насыщенный пар: Водяной пар в состоянии равновесия между конденсацией и испарением.

3.7 неконденсируемый газ: Воздух и (или) другой газ, который не конденсируется в условиях паровой стерилизации.

3.8 относительная влажность воздуха: Отношение абсолютной влажности воздуха к его максимально возможной влажности, соответствующей состоянию насыщения при заданной температуре.

Примечание – Относительная влажность воздуха определяет степень насыщения воздуха водяным паром.

3.9 перегретый пар: Пар, нагретый до температуры, превышающей температуру кипения жидкости при данном давлении.

Примечание – Перегретый пар может испарять из материала влагу, пока не станет насыщенным.

3.10 рекомендуется: Решение является одним из лучших, но не обязательным.

3.11 сухой насыщенный пар: Пар, не содержащий воды и имеющий температуру, равную температуре кипения воды при данном давлении (температура насыщения).

Примечание – Состояние сухого насыщенного пара определяется только одним из параметров – давлением, удельным объемом или температурой. Насыщенный пар имеет ту же температуру, что и точка кипения воды. При изменении температуры воды равновесие нарушается, что приводит к соответствующему изменению плотности и давления насыщенного пара.

3.12 сухость пара: Отношение массы сухого насыщенного пара, содержащегося во влажном паре, к общей массе влажного пара.

Примечание – Сухость пара определяется в процентах (например, 98%-ная сухость).

3.13 температура точки росы газа (точка росы): Значение температуры газа, при которой водяной пар, содержащийся в газе, охлаждаемом изобарически, становится насыщенным над плоской поверхностью воды.

3.14 точка росы при определенном давлении: Температура точки росы воздуха (газа), находящегося при определенном давлении.

4 Общие положения

4.1 Общие требования к проектированию, оборудованию и материалам

4.1.1 В производстве лекарственных средств (далее – ЛС) к оборудованию систем, используемых для получения, хранения и распределения пара, сжатого воздуха и газов (далее – системы подготовки пара, сжатого воздуха и газов) должны предъявляться требования ТКП 030 и настоящего технического кодекса. Оборудование необходимо проектировать, размещать, эксплуатировать и обслуживать таким образом, чтобы оно соответствовало своему назначению.

4.1.2 При проектировании систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов, закупке и установке оборудования следует учитывать основные требования GMP, предъявляемые к данным системам на протяжении жизненного цикла:

- предотвращение попадания загрязнений в систему (соответствующий проект);
- исключение возможности коррозии и деградации;
- предотвращение роста микроорганизмов в системе;
- квалификация систем в полном объеме;

– текущий контроль систем и качества получаемого продукта в точках потребления.

4.1.3 Оборудование и материалы должны быть пригодны для использования по назначению и не представлять риска для продукции. Части, контактирующие с критическими технологическими средами, должны быть изготовлены из нетоксичных, стойких к коррозии материалов. Поверхности материалов и их покрытия должны быть гладкими, сплошными или уплотненными, стойкими к очистке, дезинфекции и при необходимости стерилизации. Конструкция и материалы оборудования систем должны обеспечивать возможность и удобство эффективной очистки, дезинфекции и, при необходимости, стерилизации.

4.1.4 Конструкции и материалы должны быть износостойкими и обеспечивать сохранение работоспособности в течение всего срока службы при выполнении предусмотренного объема работ по техническому обслуживанию.

4.2 Размещение и монтаж систем

4.2.1 Размещение оборудования должно обеспечивать возможность и удобство осмотра, технического обслуживания и ремонта. Необходимо предусматривать соответствующий доступ для технического обслуживания и очистки оборудования и прилегающих зон таким образом, чтобы поддерживать требуемый уровень чистоты. Доступ к скрытым местам оборудования и контроль уровня чистоты должен быть обеспечен возможностью полной или частичной разборки оборудования. Конструктивные элементы в этом случае следует, по возможности, снабжать легкоразъемными соединениями.

4.2.2 При конструировании, изготовлении и установке оборудования, если это технически возможно, необходимо избегать застойных зон. Застойные зоны, которых нельзя избежать, должны иметь конструкцию, обеспечивающую возможность их дренирования/очистки и проведения дезинфекции.

4.2.3 Системы подготовки пара, сжатого воздуха и газов, как правило, размещают в технической зоне, откуда технологические среды по трубопроводам системы распределения поступают к точкам потребления. В чистых помещениях линии трубопроводов могут выходить из смежных помещений или из подвесного потолка. При этом следует учитывать следующее:

- сварные швы, соединяющие отдельные участки и элементы трубопроводов, должны быть гладкими и герметичными;
- трубопроводы в чистых помещениях должны иметь минимально необходимую длину;
- трубопроводы должны располагаться преимущественно вертикально во избежание отложения загрязнений;
- отверстия в потолках/стенах/полах должны быть тщательно уплотнены (например, с помощью манжет из высококачественной стали с силиконовым уплотнением);
- должен быть обеспечен доступ для работ по очистке;
- трубопроводы должны быть адекватно обозначены.

4.2.4 На всех стадиях монтажа систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов следует исключить попадание в них загрязнений, которые будет трудно или невозможно удалить после окончания монтажа систем. Часть операций по монтажу рекомендуется выполнять в условиях чистых помещений.

4.2.5 Все трубопроводы в местах потребления и отбора проб пара, сжатого воздуха и газов должны быть наглядно маркированы с указанием содержимого и, при необходимости, направления потока.

4.2.6 После монтажа должны быть выполнены испытания систем. Должны быть проверены:

- качество сварных швов (всех или выборочно) на отсутствие дефектов;
- герметичность системы (под давлением, по крайней мере, в 1,5 раза превышающем рабочее);
- при необходимости, отсутствие загрязнений в системе.

Примечание – Объем и методы испытаний для оборудования, работающего под избыточным давлением, должны соответствовать [1].

4.3 Организация эксплуатации и технического обслуживания

4.3.1. Работы по ремонту и техническому обслуживанию систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов не должны представлять опасности для качества продукции. Процедуры технического обслуживания и ремонта должны включать меры по обеспечению требуемого уровня чистоты оборудования и прилегающей производственной зоны.

4.3.2 Необходимо обеспечить удобство и надежность в эксплуатации, возможность контроля параметров и максимальную защиту систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов от ошибочных действий персонала. Следует предусматривать работу систем в автоматическом режиме без необходимости постоянного присутствия персонала.

4.3.3 Рекомендуется проводить непрерывный контроль основных параметров систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов в процессе эксплуатации (при необходимости, по верхнему и нижнему пределам), а также предусматривать звуковую и (или) визуальную индикацию при отказе оборудования. Критические параметры работы систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов (температура, давление, производительность и т.д.), сигналы тревоги, данные о неисправностях должны регистрироваться (предпочтительно в автоматическом режиме).

4.3.4 При выборе фильтров для очистки и стерилизации сжатого воздуха и газов следует уделять особое внимание качеству фильтров и их способности выдерживать многократную стерилизацию. Стерилизующие фильтры следует устанавливать как можно ближе к точкам потребления.

4.3.5 Очистку и дезинфекцию систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов следует выполнять с установленной периодичностью в соответствии с утвержденными документированными процедурами, эффективность и безопасность которых для продукции должна быть подтверждена. В процедурах очистки должны быть указаны конкретные средства для очистки и дезинфекции и режимы их применения. Средства для очистки и дезинфекции не должны вступать в реакцию с очищаемыми поверхностями и оказывать на них никакого неблагоприятного воздействия.

4.3.6 Должны быть установлены допустимые пределы микробной контаминации в системах подготовки чистого пара, сжатого воздуха и газов, включая пределы предупреждения и пределы принятия действий, а также меры, которые следует предпринимать при их превышении.

4.3.7 Повторный ввод систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов в эксплуатацию после ремонта должен быть разрешен ответственным персоналом после проверки соблюдения всех мер по обеспечению чистоты.

4.4 Квалификация и контроль систем

4.4.1 Системы получения пара, сжатого воздуха и газов должны обеспечивать постоянное соответствие технологических сред заранее установленным требованиям (спецификациям). Это достигается за счет надлежащих материалов и конструкции, средств контроля, обслуживания, очистки и дезинфекции систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов.

Критические системы подготовки пара, сжатого воздуха и газов подлежат квалификации для подтверждения постоянной пригодности в соответствии с ТКП 030 (приложение 15).

4.4.2 В соответствии с [2], [3] обычными загрязнителями в сжатом воздухе или сжатом газе являются твердые частицы, влага, масло и микроорганизмы (жизнеспособные частицы). Каждый из этих загрязнителей подвергает риску продукты и системы и требует регулярного контроля.

4.4.3 Способность систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов обеспечить минимизацию рисков для качества продукции необходимо проверять на всех стадиях жизненного цикла:

– при проектировании (разработка спецификации требований пользователя, проверка функциональных спецификаций);

– при монтаже (качество исполнения, качество сварных швов, наличие необходимых фильтров, уклон труб, размещение вентилей и трапов, соответствие технологической схеме, соответствие использованных материалов проекту и т.д.);

– приемке в эксплуатацию (правильность функционирования всех рабочих, контрольно-измерительных, регистрирующих, сигнальных и других устройств во всех диапазонах использования);

– эксплуатации (стабильная работа системы в целом, обеспечение требуемой производительности, контроль показателей качества соответствующих технологических сред, контроль изменений).

4.4.4 Системы подготовки пара, сжатого воздуха и газов должны быть оценены через соответствующие интервалы времени для подтверждения того, что чистота продукта и другие параметры их функционирования соответствуют установленным требованиям.

Данные мониторинга используются для оценки состояния систем и могут служить основой для определения периодичности квалификации.

5 Порядок подготовки и контроля чистоты пара

5.1 Использование пара в производстве лекарственных средств

В производстве ЛС пар преимущественно используется как теплоноситель (технический пар) и для стерилизации (стерилизующий пар и чистый пар) (см. таблицу 1).

Таблица 1 – Примеры использования пара в производстве ЛС (по [4])

| Вид пара | Характеристика пара | Примеры использования |
|-------------------|--|---|
| Технический пар | Пар (plant steam), получаемый из технической воды, пригодной для питания котлов | Обычно используется как источник тепла, например, в рубашках реакторов, в теплообменниках. Технический пар используют в технологических процессах, в которых пар не вступает в контакт с продуктом |
| Стерилизующий пар | Очищенный пар (clean steam) с небольшим количеством примесей, пригодный для прямого воздействия на стерилизуемую продукцию в герметичных контейнерах | 1) Стерилизация ЛС в герметичных контейнерах. 2) Обработка устройств и материалов, не контактирующих с продукцией в стерильных (асептических) зонах, в т.ч. для испытательных лабораторий. 3) Стерилизация одежды для чистых помещений (класс С) |
| Чистый пар | Чистый апиrogenный пар (pure steam), пригодный для прямого воздействия на стерилизуемую продукцию | 1) Стерилизация первичных упаковочных материалов для продукции, расфасовываемой в асептических условиях. 2) Стерилизация компонентов оборудования (поверхностей), приборов, контейнеров, материалов и др., контактирующих с продукцией в асептической зоне. 3) Стерилизация оборудования систем подготовки воды для инъекций. 4) Стерилизация одежды для чистых помещений (классы А, В), |

Приведенные в таблице 1 примеры не являются исчерпывающими. При выборе пара учитывают также следующее: чистота пара или его конденсата, вступающих в прямой или косвенный контакт с ЛС, должна быть эквивалентна чистоте воды, приемлемой для окончательного ополаскивания поверхностей, контактирующих с ЛС.

5.2 Получение чистого пара

5.2.1 Питающая вода

5.2.1.1 Получение чистого пара основано на испарении воды высокого качества, в которой должна лимитироваться жесткость и наличие соединений, приводящих к образованию накипи. Как правило, в качестве воды, питающей генератор чистого пара, используются вода для инъекций или вода очищенная по [5]. Питающая вода должна соответствовать требованиям, устанавливаемым производителями генераторов чистого пара (см., например, таблицу 2), и обеспечивать производство чистого пара, отвечающего требованиям спецификации производителя ЛС.

Таблица 2 – Пример требований к питающей воде для генераторов чистого пара (по [4])

| Характеристика | Требования |
|-----------------------|----------------------------------|
| Источник | Вода питьевого качества |
| Обработка | Обратный осмос и/или деионизация |
| Амины, хлор и хлориды | Отсутствие |
| Жесткость | <1 мг/л |
| Проводимость | ≤5 мкСм/см |

5.2.1.2 Для получения стерилизующего пара допускается использовать питьевую, умягченную или деионизованную воду.

5.2.1.3 Для снижения содержания неконденсируемых газов в паре следует проводить дегазацию исходной воды, например, с использованием мембран или дегазирующих контейнеров.

Примечание - При использовании дегазирующих контейнеров вода предварительно нагревается в стерильном теплообменнике и выдерживается в дегазирующем контейнере при постоянной температуре от 90 °С до 95 °С. Неконденсируемые газы удаляются из контейнера через дегазирующую трубку.

Для стерилизации текстильных материалов и пористой продукции в соответствии с ГОСТ 31598 следует использовать пар с содержанием неконденсируемых газов не более 3,5 % от объема конденсата. При ином применении чистого пара требования по дегазации должны быть определены потребителем в каждом конкретном случае. Например, для пара, используемого для обработки систем хранения и распределения воды очищенной, технологических систем и оборудовании, дегазация необязательна.

5.2.1.4 Как правило, питающая вода должна подаваться при давлении примерно на 0,5 – 0,75 бар превышающем необходимое давление пара [6]. Если питающая вода поступает из распределительной системы, работающей при более низком давлении, необходимо установить резервуар питающей воды и насос для повышения давления.

5.2.1.5 Следует разработать спецификацию на питающую воду, используемую для получения чистого пара (см. 5.2.1.1).

5.2.2 Генератор чистого пара

5.2.2.1 Для получения чистого пара должны применяться специально предназначенные для этой цели генераторы (с естественной циркуляцией, с нисходящим потоком или с внешним теплообменником). Спецификация требований пользователя должна использоваться в качестве основы для всех дальнейших стадий жизненного цикла системы.

5.2.2.2 Части генератора, контактирующие с паром, должны быть изготовлены из нержавеющей стали, предпочтительно марки 03X17H14M3 по ГОСТ 5632 (AISI 316L), для неметаллических частей используют инертные материалы, такие как этилен-пропилен-диеновый каучук (EPDM), политетрафторэтилен (PTFE).

5.2.2.3 Если генератор обогревается за счет технического пара повышенного давления, используются, как правило, внешние теплообменники. К ним должны предъявляться некоторые из требований, установленных для теплообменников в системах подготовки воды для фармацевтических целей: наличие двойных стенок, регулярный контроль на наличие точечной коррозии и т.д. Давление технического пара, как правило, должно быть выше требуемого давления чистого пара не менее чем на 200 кПа [4].

5.2.2.4 Генератор чистого пара должен быть оснащен сепараторами для предотвращения попадания в паровую фазу капельной влаги, поскольку перенос капель воды повлияет на уровни проводимости и чистоты, т.е. наличие капельной влаги в чистом паре может являться источником контаминации [6].

5.2.2.5 Генератор чистого пара должен быть оборудован системой сброса питающей воды при концентрировании в ней контаминантов. Сброс воды должен производиться после определенного промежутка времени работы или при достижении определенного значения проводимости.

5.2.2.6 Современные генераторы чистого пара, как правило, являются сложными компьютеризированными системами, и к ним должны применяться требования GMP, относящиеся к валидации и использованию компьютерного оборудования и программного обеспечения по ТКП 030 (Приложение 11).

5.2.2.7 Функциональная спецификация, содержащая предлагаемые поставщиком характеристики генератора чистого пара, должна быть согласована производителем ЛС.

5.2.3 Система распределения пара

5.2.3.1 Основным назначением системы распределения чистого пара является доставка не содержащего контаминантов сухого насыщенного неперегретого пара до точек потребления. Для доставки чистого пара к точкам потребления должна использоваться теплоизолированная система трубопроводов, изготовленных из нержавеющей стали. Конструкция и материалы арматуры для линий чистого пара должны соответствовать требованиям 4.1.3.

Примечание – Наиболее подходящий материал для трубопроводов – сталь марки 03X17H14M3 по ГОСТ 5632 (AISI 316L). Другие марки нержавеющей стали, такие как 03X18H10 по ГОСТ 5632 (AISI 304L), более подвержены образованию «ржавчины» (rouging) и иным видам коррозии. Для повышения коррозионной стойкости необходимо пассивация или электрополирование внутренних поверхностей трубопроводов. Как правило, рекомендуется шлифовка 180 grit [4] (grit – стандартное абразивное зерно).

Шероховатость поверхности характеризуется средним арифметическим отклонением профиля Ra и при шлифовке 180 grit может составлять от 0,6 до 1,0 мкм.

5.2.3.2 Системы трубопроводов должны соответствовать техническим требованиям, связанным с высокими температурами (изоляция, тепловое расширение и т.д.), и требованиям к эксплуатации системы трубопроводов в фармацевтической отрасли, так как чистый пар контактирует с продукцией или с поверхностями, которые вступают в контакт с продукцией.

5.2.3.3 Линии пара должны быть надежно теплоизолированы. Помимо аспектов безопасности и энергосбережения, потеря тепла через стенки трубопроводов может привести к образованию дополнительного конденсата в системе пара. Конструктивные особенности изоляции зависят от таких факторов, как температура пара и соответствующая температура трубы, скорость потока, диаметр трубы и условия окружающей среды (температура и движение воздуха). Спецификация на изоляцию должна включать требования к толщине изоляции, материалу изоляции и верхнему слою изолирования. Изоляционные материалы и толщина изоляции должны быть определены совместно с поставщиками оборудования.

5.2.3.4 При проектировании систем распределения пара следует учитывать снижение давления пара при движении по трубопроводам в направлении потока из-за трения. Рекомендуемые скорости потока пара в трубопроводах – от 20 до 40 м/с.

5.2.3.5 В системе распределения пара необходимо предусматривать устройства для удаления конденсата. Конденсатоуловители должны быть установлены:

- в каждой точке потребления пара;
- перед клапаном регулирования давления или ограничителем давления;
- на всех вертикальных участках труб (стояках);
- после определенных отрезков длины трубопровода в зависимости от толщины изоляции, скорости потока, температуры окружающей среды и т. д.

При проектировании конденсатоуловителей необходимо учесть следующее:

- линии пара с различным давлением не должны дренироваться с использованием одних и тех же конденсатоуловителей без необходимых мер предосторожности;
- горячий конденсат не должен попадать в холодный конденсатоуловитель;

Примечание – Горячий конденсат при более низком давлении подвергается повторному испарению. Если образовавшийся пар вступает в контакт с конденсатом, который является слишком холодным, он резко конденсируется.

- трубки для конденсата должны иметь конструкцию, минимизирующую давление в конденсатоуловителях. Давление в трубках для конденсата должно быть более низким, чем давление в линиях пара;

- трубки для конденсата должны быть установлены таким образом, чтобы они самостоятельно полностью дренировались.

5.2.3.6 Предохранительные клапаны должны соответствовать применимым требованиям безопасности. Каждый индивидуальный клапан должен подвергаться контролю качества. Выходное отверстие предохранительного клапана должно быть больше входного отверстия.

5.2.3.7 В местах отбора проб пара (конденсата) необходимо предусматривать наличие подходящей среды для охлаждения. Чтобы обеспечить безопасный и воспроизводимый отбор проб, рекомендуется использование теплообменников (кулеров), специально предназначенных для этой цели.

5.2.3.8 Трубопроводы системы распределения пара должны соединяться способом, обеспечивающим высокую надежность, прочность и герметичность соединения, например, сваркой. Для присоединения резьбовой трубопроводной арматуры, контрольно-измерительных приборов и автоматики допускается использование резьбовых соединений, например муфтовых и штуцерных.

При необходимости создания разъемных соединений трубопроводов следует использовать фланцевые соединения.

Примечание – Рекомендуется избегать использования зажимных и резьбовых соединений трубопроводов в системе распределения пара. Из-за резких колебаний температуры (например, между временем простоя и работой) существует опасность разгерметизации резьбовых соединений. В случае использования зажимных соединений (например, в точках потребления) следует предусматривать меры предосторожности против случайного ослабления их вручную.

5.2.3.9 Горизонтальные трубопроводы должны иметь уклон не менее 10 мм на каждый погонный метр трубопровода в сторону размещения конденсатоуловителей. Трубопроводы должны быть надежно закреплены, чтобы предотвратить их провисание.

5.2.4 Контроль работы системы

Параметры работы системы получения пара должны автоматически регистрироваться в электронном виде и (или) на бумажных носителях.

Система подготовки чистого пара должна быть оборудована аварийной сигнализацией и блокировкой работы генератора чистого пара при серьезных отклонениях (отсутствие подачи воды, снижение давления пара, повышение проводимости конденсата и др.). Правильность срабатывания и надежность таких устройств должна проверяться в рамках квалификации функционирования системы.

Рекомендуется предусматривать оснащение системы подготовки чистого пара устройствами для контроля и мониторинга основных параметров качества и чистоты пара:

- кондуктометрами для определения проводимости;
- газовыми датчиками для измерения содержания неконденсируемых газов.

5.3 Контроль качества пара

5.3.1 Технические характеристики пара

5.3.1.1 К техническим параметрам, характеризующим качество пара, относят следующие его показатели, оказывающие влияние на эффективность технологического процесса, в котором используют пар:

- температуру;
- давление;
- влажность (сухость);
- перегрев;
- содержание неконденсируемых газов.

Примечания

1 Пар может неоднократно изменять свои свойства в пределах системы распределения и всегда имеет некоторую степень перегретости или влажности, пусть даже и незначительную. Сухой насыщенный пар в реальных условиях представляет собой теоретический случай.

2 К неконденсируемым газам, которые как правило, могут присутствовать в паре, относятся воздух и CO₂.

5.3.1.2 Требования к качеству пара, используемого в производстве ЛС, приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Качество пара, используемого в производстве ЛС

| Показатель качества | Стерилизующий пар | Чистый пар |
|---|--|---|
| Температура, давление | Корреляция с параметрами сухого насыщенного пара | Корреляция с параметрами сухого насыщенного пара |
| Сухость | ≥0,95 (по [7]) | ≥0,95 (по [7]) |
| Перегрев, °С | Не более 25 (по ГОСТ 31598) | Не более 25 (по ГОСТ 31598) |
| Содержание неконденсируемых газов, объем газа на 100 см ³ конденсата | Не регламентируется | Не более 3,5 см ³ на 100 см ³ конденсата (по [7]) |

5.3.1.3 К основным показателям чистоты пара относят следующее:

- pH;
- проводимость;
- содержание общего органического углерода;
- содержание бактериальных эндотоксинов.

5.3.1.4 Требования к чистоте пара приведены в таблице 4. Поскольку чистоту пара трудно оценить в парообразном состоянии, необходимо подвергать анализу его конденсат.

Таблица 4 – Чистота пара, используемого в производстве ЛС

| Показатель чистоты | Стерилизующий пар | Чистый пар |
|--|-------------------|---------------------|
| pH, ед. | От 6 до 8 | От 5 до 7 |
| Проводимость, мкСм/см | ≤10 | Не более 1,1 (20°С) |
| Содержание общего органического углерода, мг/л | – | Не более 0,5 |
| Содержание бактериальных эндотоксинов, МЕ/мл | – | Не более 0,25 |

5.3.1.5 Производителю ЛС следует разработать спецификацию пара (требования для контроля пара), используемого в производстве ЛС, с учетом его назначения.

5.3.2 Методы измерений

5.3.2.1 Содержание в паре неконденсируемых газов, сухость пара и перегрев пара определяют по ГОСТ 31598.

Примечание – Измерение неконденсируемых газов может выполняться также автоматически с использованием специальных газовых датчиков.

5.3.2.2 Для проверки показателей чистоты пара отбираются пробы конденсата. Чтобы обеспечить воспроизводимые результаты, в наличии должна быть соответствующая документированная процедура для отбора проб. Пример устройства для сбора конденсата и соответствующая процедура отбора проб приведены в ГОСТ 31598.

5.3.2.3 Пробы конденсата должны отбираться в соответствии с планом отбора проб из каждой точки потребления с периодичностью, установленной с учетом результатов квалификации системы. За определенный промежуток времени должны быть проверены все точки потребления, в том числе временно не используемые. Процесс отбора конденсата не должен оказывать неблагоприятного воздействия на чистоту пробы.

5.3.2.4 Анализ конденсата чистого пара выполняют в соответствии с требованиями [5].

6 Порядок подготовки и контроля чистоты сжатого воздуха

6.1 Использование сжатого воздуха в производстве лекарственных средств

В производстве ЛС используются:

– традиционные системы подготовки сжатого воздуха, не контактирующего с продукцией или с отводом отработанного воздуха из чистых помещений, предназначенного для обеспечения работы оборудования. В этом случае сжатый воздух по качеству должен соответствовать техническим требованиям к эксплуатации пневматических систем и устройств;

– системы подготовки сжатого воздуха, поступающего в чистые зоны и (или) контактирующего с исходными и упаковочными материалами, продукцией, рабочими поверхностями оборудования (далее – сжатый воздух, контактирующий с продукцией).

Управляющий сжатый воздух, например, для питания пневматических устройств и систем, приравнивается к сжатому воздуху, контактирующему с продукцией, если выпускной клапан отработанного воздуха находится в зоне ведения процесса. В случае производства стерильных ЛС выпускной клапан следует размещать за пределами чистой рабочей зоны.

6.2 Подготовка сжатого воздуха

6.2.1 Состав системы

6.2.1.1 Выбор оборудования для получения и обработки сжатого воздуха должен начинаться с анализа потребностей пользователей: назначение сжатого воздуха во всех точках потребления; требуемые качество и параметры сжатого воздуха с учетом требований конкретных производственных процессов, объем производства и другие требования. Окончательный состав системы подготовки сжатого воздуха должен утверждаться после ознакомления с документацией производителя, анализа технических характеристик системы, решения вопросов обслуживания и снабжения расходными материалами. Требования к системе подготовки сжатого воздуха должны устанавливаться в спецификации требований пользователя.

6.2.1.2 Система подготовки сжатого воздуха, контактирующего с продукцией, должна состоять из одного или нескольких компрессоров (как правило, безмасляного типа), осушителей, резервуаров хранения (ресиверов), фильтров, системы распределения воздуха потребителям и системы управления работой оборудования.

6.2.1.3 В случае, если давление, температура, расход сжатого воздуха являются критическими для правильной работы технологического оборудования или процесса, должно быть установлено автоматическое отслеживание значений параметров работы. Система управления и производительность оборудования должны гарантировать соответствующее давление в точках потребления.

6.2.1.4 Объем ресивера рассчитывают на количество воздуха с учетом пикового потребления. Ресивер сжатого воздуха должен быть оборудован манометром, предохранительным клапаном и клапанами для слива конденсата.

6.2.1.5 В качестве альтернативы безмасляным компрессорам и фильтрам с активированным углем может использоваться конвертер, в котором происходит химическая фильтрация сжатого воздуха. Конвертер устанавливается перед осушителем непосредственно после компрессора. Во время периодической проверки компрессорного агрегата в целом необходимо контролировать и работу конвертера, в частности, качество регенерации катализатора согласно инструкции по эксплуатации производителя.

Примечание – Принцип действия конвертера – превращение масла и других углеводородов с помощью специального катализатора в воду и двуокись углерода. Воздух подогревается в пластинчатом теплообменнике и подается в заполненный катализатором конвертер. Необходимая для очистки сжатого воздуха рабочая температура катализатора поддерживается посредством электроподогрева. Таким способом можно получить сжатый воздух с содержанием масла до 0,001 мг/м³.

6.2.2 Система распределения сжатого воздуха

6.2.2.1 Систему распределения рассчитывают и проектируют с учетом расхода и давления воздуха, достаточных для обеспечения потребителей. Если диаметр труб в системе распределения рассчитывают на основе максимальной скорости или допустимого падения давления, то типичными значениями является скорость от 6 до 9 м/с и падение давления от 0,3 до 0,4 бар в зависимости от условий.

6.2.2.2 Маршруты прокладки трубопроводов должны обеспечивать удобство и безопасность при проведении обслуживания клапанов, а также требуемых периодических испытаний. Если необходимо, трубопроводы должны быть теплоизолированы или расположены таким образом, чтобы не вызвать внутреннюю (или внешнюю) конденсацию влаги.

6.2.2.3 Материалы конструкции системы, в том числе клапанов, следует выбирать исходя из значений параметров сжатого воздуха и требований технологического процесса. Для операций со стерильной продукцией, когда воздух может вступать в прямой контакт с продуктом (например, при продувке, создании защитной атмосферы в процессах сублимационной сушки и т.п.) материалы конструкции и отделки внутренних поверхностей могут быть критичны.

6.2.2.4 В системах распределения сжатого воздуха и газов для устранения микробной контаминации следует использовать фильтрацию через гидрофобные мембранные фильтры. Фильтры должны быть установлены непосредственно перед критическими в отношении микробиологической чистоты точками потребления. Для применения в производстве нестерильных ЛС допускается установка фильтров с размером пор 0,45 мкм или 1 мкм, для стерильных – фильтры стерилизующего уровня с размером пор не более 0,22 мкм.

6.3 Контроль чистоты сжатого воздуха

6.3.1 Чистота сжатого воздуха

6.3.1.1 В соответствии с ТКП 030 сжатый воздух, контактирующий с продукцией, должен быть произведен и подготовлен таким образом, чтобы оставшееся в нем количество загрязнений не вызывало ухудшения качества продукции, т.е. сжатый воздух должен соответствовать своему назначению с учетом требований к производственному процессу и виду продукции.

6.3.1.2 Требования к чистоте сжатого воздуха, контактирующего с продукцией, должны быть установлены в спецификациях производителя ЛС. Данной спецификацией следует руководствоваться при заказе оборудования для подготовки сжатого воздуха.

В спецификации, как минимум, следует установить значения для:

- влажности (температуры точки росы);
- содержания масел, частиц и микроорганизмов.

Решение о необходимости установления требований к содержанию и контролю дополнительных примесей в сжатом воздухе (например, других газов) принимает производитель ЛС, исходя из конкретного назначения сжатого воздуха.

6.3.1.3 Значение влажности приводят в пересчете на температуру точки росы. Влажность сжатого воздуха при наибольшем давлении и при наименьшей температуре окружающей среды должна обеспечивать отсутствие конденсата после осушителя.

В общем случае в производстве ЛС рекомендуется устанавливать значение температуры точки росы менее или равное (\leq) минус 20 °С под давлением 0,7 МПа (7,0 bar) (абсолютное). Установление более высоких значений температуры точки росы должно быть обосновано, в том числе с учетом размещения системы получения и распределения сжатого воздуха.

Требования к влажности сжатого воздуха, предназначенного для питания пневматических устройств и систем, устанавливают в соответствии с техническими требованиями к их эксплуатации.

При отсутствии технических требований температура точки росы сжатого воздуха должна быть не менее чем на 10°C ниже минимальной рабочей температуры.

Примечание – Минимальная рабочая температура – наименьшая из температур: минимальной температуры сжатого воздуха или минимальной температуры окружающей среды при эксплуатации системы подготовки сжатого воздуха (ГОСТ 17433).

6.3.1.4 В производстве ЛС в сжатом воздухе, опосредованно или непосредственно контактирующем с продукцией, наличие масел в аэрозольной или в жидкой форме не допускается.

Примечание – В системах сжатого воздуха для фармацевтического применения с безмасляным компрессором и системой фильтров вполне достижимо удаление любых углеводородов до содержания $0,01\text{ мг/м}^3$.

Рекомендуемое содержание масел в сжатом воздухе, контактирующем со стерильной продукцией, не должно превышать $0,01\text{ мг/м}^3$, с нестерильной продукцией – $0,1\text{ мг/м}^3$, если на основании оценки риска не установлено иное.

Требования по содержанию масла (в жидком состоянии) в сжатом воздухе, предназначенном для питания пневматических устройств и систем, устанавливают в соответствии с техническими требованиями к их эксплуатации. При отсутствии технических требований по содержанию масла (в жидком состоянии) в сжатом воздухе их принимают в соответствии с ГОСТ 17433.

6.3.1.5 По содержанию частиц и микроорганизмов сжатый воздух должен как минимум соответствовать требованиям к чистоте воздуха для чистых зон, в которые он поступает [3]. Требования к содержанию частиц в воздухе чистых зон (для оснащенного состояния) приведены в приложении 1 ТКП 030.

6.3.1.6 Чистоту сжатого воздуха по содержанию микроорганизмов в производстве стерильных ЛС устанавливают в соответствии с требованиями к чистоте воздуха зоны, где продукт подвергается воздействию сжатого воздуха (см. например, таблицу Б.1 ТКП 441), с учетом риска, связанного с процессом производства ЛС. Например, для воздуха (газов) в производстве с процессами паровой или радиационной стерилизации, может потребоваться мониторинг термостойких, спорообразующих или радиационно-устойчивых микроорганизмов [3]. Для воздуха (газов), используемых в производстве нестерильных ЛС, должно быть рассмотрено наличие нежелательных микроорганизмов.

Чистоту сжатого воздуха по содержанию микроорганизмов в производстве нестерильных ЛС устанавливают исходя из пределов биологической нагрузки, допустимой для производимого ЛС (типичный уровень составляет не более 5 КОЕ/м^3 [3]).

6.3.1.7 Условия, при которых определяется объем сухого воздуха для расчета содержания указанных примесей, должны соответствовать значениям параметров:

- температура 20°C ($293,15\text{ K}$);
- давление $0,1\text{ МПа}$ ($1,0\text{ бар}$) (абсолютное).

6.3.2 Общие требования к отбору проб в системах сжатого воздуха

6.3.2.1 Пробы рекомендуется отбирать из магистрального газопровода и у точек потребления. Перед выполнением измерений выполняют продувку измерительного оборудования (прибора) в течение времени, указанного в руководстве по эксплуатации на оборудование (прибор).

6.3.2.2 Большинство методов не позволяют выполнить контроль всего объема сжатого воздуха и требуют отбора репрезентативных проб. Для определения продолжительности периода отбора проб в конкретной системе необходимо учитывать продолжительность периода работы компрессора в режимах «нагрузка–разгрузка» или продолжительность цикла пульсации давления («min-max-min» или «max-min-max»). Для этого выполняют регистрацию изменения давления в магистральном трубопроводе. Продолжительность периода отбора проб при определении концентрации частиц, микроорганизмов и паров масла в сжатом воздухе должна составлять не менее одного цикла пульсации давления.

6.3.2.3 Если в ходе выполнения измерений потребление воздуха в системе распределения с течением времени изменяется в значительных пределах, следует периодически контролировать продолжительность периода работы компрессора в режимах «нагрузка–разгрузка» и при необходимости корректировать продолжительность отбора проб.

6.3.3 Определение частиц

Содержание частиц в сжатом воздухе рекомендуется определять методом измерения счетной концентрации с использованием счетчика дискретных частиц, работающего на принципе светорассеяния, и изокINETического адаптера высокого давления, соответствующих требованиям

СТБ ISO 14644-3. Значение скорости пробоотбора адаптера и счетчика дискретных частиц должно быть согласовано.

В каждой точке отбора определяют концентрацию частиц размером $\geq 0,5$ мкм и $\geq 5,0$ мкм в течение всего периода, установленного в соответствии с 6.3.2.2, независимо от скорости пробоотбора конкретного счетчика. Минимальный объем отбираемой пробы воздуха в каждой точке отбора должен составлять для воздуха, поступающего в зону класса А – 1 м^3 , в зону класса В – $0,7 \text{ м}^3$, в зоны классов С и D – $0,028 \text{ м}^3$. При определении концентрации частиц в сжатом воздухе (газах), поступающих в чистые зоны классов А и В при необходимости используют процедуру последовательного отбора проб по ГОСТ ИСО 14644-1.

Результаты выполненных измерений рекомендуется подтверждать распечаткой из памяти счетчика частиц и чеками принтера прибора.

6.3.4 Определение масел

Перед количественным определением масла в паровой фазе проводят предварительную оценку его наличия в аэрозольной и жидкой формах с применением импакторов, индикаторных трубок или путем проведения теста с фильтровальной бумагой по ГОСТ 24484. Поскольку при производстве ЛС наличие в сжатом газе масел в жидком состоянии не допускается (см. п.6.3.1.4), методика количественного определения масел в жидком состоянии в настоящем техническом кодексе не рассматривается.

Примечание – Для проверки сжатого воздуха, предназначенного исключительно для питания пневматических устройств и систем, на наличие масляных аэрозолей (масла в жидком состоянии), определения их количества и размеров используют разработанные для этих целей импакторы.

Для качественной оценки наличия масла в аэрозольной и жидкой форме струю воздуха непосредственно из трубопровода направляют на лист чистой фильтровальной бумаги, установленный на расстоянии от 50 до 100 мм от конца трубки (в зависимости от давления сжатого воздуха). Отсутствие на бумаге в течение 5 мин масляных пятен свидетельствует об отсутствии в воздухе масла в жидком состоянии (ГОСТ 24484). В последующем выполняют определение содержания масла в паровой фазе.

Содержание паров масла в системах сжатого воздуха и газов определяют по ГОСТ ИСО 8573-5.

Для определения содержания паров масел допускается применение анализаторов с фотоионизационными детекторами или металлооксидными сенсорами, позволяющих выполнять определение концентрации масел в режиме текущего времени во всем диапазоне концентраций, приведенных в [2]. Определение содержания масла с применением таких анализаторов выполняют в соответствии с руководством по эксплуатации соответствующего оборудования (прибора).

При определении паров масла с применением индикаторных трубок отбор проб следует выполнять в соответствии с указаниями их изготовителя и с учетом типа масла. Следует учитывать, что согласно ГОСТ ИСО 8573-5 (раздел 5) индикаторная трубка применяется в качестве предварительного метода для исследований и контроля. Применение индикаторных трубок для количественного определения масел в сжатом воздухе не рекомендуется вследствие высокой погрешности измерений.

6.3.5 Определение влажности

Определение относительной влажности сжатого воздуха проводят с целью последующего расчета температуры точки росы. Поскольку температура точка росы сжатого воздуха варьируется в зависимости от его давления, всегда должно быть указано давление, при котором обеспечивается соответствующая температура точки росы [2]. Определение относительной влажности выполняют с использованием различного оборудования, приведенного в ГОСТ ИСО 8573-3. Тип используемого оборудования выбирают исходя из точности (погрешности измерений), надежности, стоимости и других параметров. Например, современные приборы с емкостными сенсорами обеспечивают измерение относительной влажности при давлении окружающей среды (атмосферном или текущем рабочем давлении сжатого воздуха) и расчет температуры точки росы с непосредственным считыванием данных.

Для отбора репрезентативной пробы следует учитывать аппаратное оформление производства сжатого воздуха. Например, при использовании в схеме осушителей адсорбционного типа продолжительность отбора пробы должна быть кратной продолжительности цикла работы осушителя, при использовании осушителей рефрижераторного типа продолжительность отбора проб определяют в соответствии с 6.3.2.2.

Полученные результаты измерений приводят к стандартным условиям по ГОСТ ИСО 8573-3 (если не предусмотрено иное):

- температура плюс 20 °С;
- давление воздуха 0,7 МПа (7,0 бар).

6.3.6 Определение газов

Контроль загрязнения сжатого воздуха газами (оксид углерода, диоксид углерода, диоксид серы, диоксид азота, другое) рекомендуется выполнять методом прямого измерения с использованием газоанализаторов с электрохимическими датчиками (ячейками), если в спецификации производителя ЛС не установлено иное. Допускается использовать методы контроля сжатого воздуха газами, установленные в [8].

6.3.7 Определение микроорганизмов

При определении микроорганизмов допускается использование пробоотборников любого типа, имеющих устройства для измерения отобранного объема воздуха и времени отбора, при условии валидации методики отбора и соответствия чувствительности прибора определяемому диапазону концентрации микроорганизмов. Выбор определенного типа пробоотборника должен быть обоснован с учетом особенностей его конструкции. Пробоотборник необходимо присоединять к точке отбора проб через редуктор для понижения давления сжатого воздуха.

Примечание – Для контроля микробиологической чистоты воздуха и газов могут использоваться специальные пробоотборники с насосами, позволяющие производить отбор проб непосредственно в заполненные агаровой питательной средой кассеты. Их конструкция позволяет отбирать пробы находящихся под давлением до 0,5 МПа (5,0 бар) сжатого воздуха и газов объемом до 3 м³ без необходимости использовать дополнительный редуктор давления. Такие пробоотборники изготавливаются из нержавеющей стали и могут стерилизоваться в автоклаве.

Метод с использованием щелевого пробоотборника приведен в [9].

После успешно завершенной квалификации системы подготовки сжатого воздуха в рамках мониторинга допускается вместо определения содержания микроорганизмов или стерильности сжатого воздуха проводить регулярные испытания целостности стерилизующих фильтров (0,22 мкм) и удерживающих свойств мембраны. Эксплуатация и испытания стерилизующих фильтров должны выполняться в соответствии с рекомендациями производителя фильтров и с учетом ТКП 433 (подраздел.6.1).

7 Порядок подготовки и контроля чистоты газов

7.1 Использование газов в производстве лекарственных средств

В производстве ЛС сжатые газы применяются для создания и поддержания защитной атмосферы (для предотвращения нежелательных реакций с кислородом воздуха) на различных стадиях производства, для перемещения промежуточных продуктов, для продувки оборудования и коммуникаций, в лабораторных исследованиях и для других целей.

7.2 Порядок подготовки газов

7.2.1 Получение газов

7.2.1.1 Сжатые газы для производства ЛС приобретают у производителей таких продуктов или обеспечивают их собственное производство на предприятии.

7.2.1.2 Сжатые газы рекомендуется поставлять производителю ЛС в специально предназначенных для этого контейнерах, которые не должны использоваться для других целей.

С поставщиками газов должны быть заключены соответствующие соглашения о качестве, в которых требования к качеству (спецификации) должны быть дополнены следующим:

- использование для перевозки автоцистерн из надлежащих материалов и соответствующая очистка транспорта;
- порядок доставки и передачи (перелива) потребителю;
- испытание перед наполнением (контроль качества в процессе поставки). Наполнение допускается только после получения разрешения отдела контроля качества. Каждая партия поставленных контейнеров должна сопровождаться сертификатом качества. Должна быть обеспечена полная прослеживаемость каждой партии поставляемого газа.

Поставщики газов должны быть утверждены. Для их оценки целесообразно провести аудит производства на месте с учетом требований ТКП 030 (приложение 6).

7.2.1.3 Баллоны для сжатых газов должны соответствовать установленным техническим требованиям. Выходные отверстия вентиля после фасования должны быть опломбированы для контроля первого вскрытия. Для обеспечения защиты от контаминации рекомендуется снабжать баллоны вентилями удерживания минимального давления.

7.2.1.4 Следует предусматривать отдельный склад для хранения сжатых или сжиженных газов и обеспечивать правильность транспортировки, эксплуатации и своевременность поставки. В случае потребности в больших количествах промышленных газов могут быть предусмотрены резервуары для жидкого хранения.

7.2.1.5 Маркировка, упаковка, транспортирование и хранение промышленных газов должны осуществляться в соответствии с ГОСТ 26460 с учетом применимых требований ТКП 030 (приложение 6).

7.2.2 Распределение потребителям

7.2.2.1 Система распределения газов должна быть разработана таким образом, чтобы свести к минимуму возможность возникновения застойных зон, учитывать потери давления в трубопроводе и обеспечивать требуемую скорость потока.

7.2.2.2 В качестве материала для изготовления трубопроводов, запорной арматуры, контактирующих с газом, рекомендуется использовать нержавеющую сталь (например, марки 03X17H14M3 по ГОСТ 5632 (AISI 316L)).

7.2.2.3 Для повышения коррозионной стойкости поверхности трубопроводов, запорной и предохранительной арматуры, контактирующие с газом, рекомендуется подвергать электрополировке. Остатки химических веществ после электрополировки должны быть удалены промывкой деионизированной водой.

7.2.2.4 Следует использовать вентили, которые либо полностью изготовлены из нержавеющей стали, либо из нержавеющей стали изготовлены все их части, контактирующие с газом. Мембранные вентили предпочтительнее дроссельных, поскольку из последних при работе выделяются микрочастицы.

7.2.2.5 Очистка сжатых газов аналогична очистке сжатого воздуха. Для достижения требуемого качества газа рекомендуется использовать фильтры и осушители. Рекомендуется устанавливать фильтр на входе в систему распределения газа, чтобы минимизировать накопление частиц в трубопроводе. При распределении газов в помещения разных классов чистоты следует устанавливать требования по содержанию примесей в газах применительно к более высокому классу чистоты или предусмотреть установку дополнительных фильтров перед точкой потребления.

7.2.2.6 Для асептических процессов необходимо использовать стерильные газы. Стерильные газы поставляются из общей системы распределения через гидрофобный стерилизующий фильтр, установленный в точке потребления. Для участка системы распределения газа от фильтра до точки потребления и для стерилизующего фильтра должна быть предусмотрена возможность стерилизации паром и высушивания после стерилизации.

Должна быть обеспечена возможность испытаний фильтров на целостность.

7.3 Контроль чистоты газов

7.3.1 Чистота газов

7.3.1.1 Требования к чистоте газов, контактирующих с продукцией, должны быть установлены в спецификации(-ях) производителя ЛС. При выборе газа с определенными показателями качества производитель ЛС должен руководствоваться, в первую очередь, назначением газов, требованиями технологии производства и результатами анализа рисков.

Примечание – При необходимости используют дополнительные источники информации: ГОСТ 23644, ГОСТ 9293, ГОСТ 8050.

7.3.1.2 Для газов, контактирующих с продукцией, в спецификациях должны быть установлены требования к содержанию частиц, масел (в паровой фазе), влаги и при необходимости микроорганизмов. Требования к чистоте газов устанавливают аналогично требованиям к чистоте сжатого воздуха (см. 6.3.1).

Примечание – Чистые и сухие инертные газы, как правило, не поддерживают рост аэробных микроорганизмов. Необходимость контроля анаэробных микроорганизмов производитель ЛС устанавливает на основе анализа рисков исходя из назначения газа.

Решение о необходимости установления требований к содержанию и контролю дополнительных примесей (например, других газов или кислорода) в сжатом газе принимает производитель ЛС исходя из назначения газа.

7.3.1.3 Производитель ЛС должен периодически контролировать закупаемые у поставщиков партии сжатого (сжиженного) газа на соответствие требованиям спецификаций.

7.3.1.4 При использовании в системе распределения баллонного газа следует учитывать объем газа одной партии в контейнерах, соответствующего требованиям, указанным в сопроводительных документах о качестве. К числу обязательных испытаний по качеству баллонного газа относят определение частиц, температуры точки росы (относительную влажность) и масел в газе.

7.3.2 Методы измерений

Определение содержания частиц, масел (в паровой фазе), влаги и при необходимости микроорганизмов в газах выполняют аналогично сжатому воздуху (см. 6.3.3 – 6.3.7).

Методы контроля и приборы для определения количественного содержания основного вещества и других газообразных примесей в сжатых газах должны быть установлены в разработанных и утвержденных производителем ЛС внутренних документах (например, СОПах).

8 Квалификация систем

8.1 Общие положения

8.1.1 Для определения состава и объема работ по квалификации систем подготовки пара, сжатого воздуха и газов используют подход, основанный на оценке рисков, имеющийся опыт эксплуатации аналогичного оборудования, знания о получаемых продуктах и технологиях их получения. Требования к основным этапам квалификации, объему необходимой документации приведены в ТКП 030 (приложение 15).

8.1.2 До поставки оборудования, входящего в состав систем, следует убедиться в его соответствии требованиям, установленным в спецификации пользователя или проектной функциональной спецификации путем проведения приемочных испытаний у изготовителя или поставщика (FAT). Несоответствия, обнаруженные во время FAT, должны быть устранены или включены в объем проверки в процессе приемки оборудования по месту его установки у производителя ЛС (SAT).

8.1.3 Для новых систем первым этапом является квалификация проекта (DQ), в ходе которой должно быть проверено и документально зарегистрировано соответствие проекта требованиям GMP.

8.1.4 В ходе квалификации следует удостовериться в том, что системы работоспособны и функционируют так, как спроектированы: поддерживают необходимое давление, температуру и другие технологические параметры, обеспечивают соответствующее спецификации качество и чистоту продукта (пара, сжатого воздуха и газов).

8.2 Квалификация монтажа (IQ)

8.2.1 При квалификации монтажа систем следует проверить, как минимум:

- а) правильность монтажа отдельных агрегатов, приборов, оборудования в целом, трубопроводов, систем питания и т.д. по чертежам и спецификациям проекта;
- б) соответствие конструкционных материалов требованиям проекта;
- в) наличие и комплектность инструкций по эксплуатации (руководств, паспортов и др.), содержащих требования к техническому обслуживанию;
- г) наличие поверки (калибровки) контрольно-измерительных приборов.

8.2.2 В рамках проверки правильности монтажа отдельных агрегатов, приборов, оборудования и т.д., как минимум, проверяют:

- соответствие комплектности оборудования системы производства и системы распределения чертежам и спецификациям проекта;
- соответствие размещения кранов, фильтров, точек потребления и т.д., технологической схеме;
- документацию по выполненным сварочным работам и контролю сварных швов для системы распределения чистого пара;
- наличие уклона трубопроводов для систем распределения.

Примечания

1 При оценке монтажа системы распределения чистого пара используют положения ТКП 429 (п. 7.22).

2 Если для систем распределения сжатого воздуха и газов предполагается влажная очистка, должно быть проверено наличие уклонов трубопроводов, гарантирующих отсутствие участков, на которых возможен

застой остатков жидкости. При других способах очистки такая проверка для систем сжатого воздуха и газов не является обязательной.

8.2.3 Для подтверждения соответствия проекту конструкционных материалов должны быть в наличии сведения о них (например, сертификаты на трубы, арматуру и другие необходимые сведения).

8.2.4 Трубопроводы систем распределения должны быть испытаны на целостность и герметичность для гарантии того, что система выдерживает рабочее давление и обеспечивает отсутствие утечек. Следует иметь в наличии результаты выполненных проверок (например, акты гидравлических и (или) пневматических испытаний и пр.).

8.2.5 Для систем распределения чистого пара должны быть в наличии записи, свидетельствующие о выполненной пассивации поверхностей и последующей промывке системы.

8.3 Квалификация функционирования и эксплуатации (OQ/PQ)

8.3.1 В рамках квалификации функционирования и эксплуатации проводят проверки рабочих технических параметров функционирования систем для подтверждения их работоспособности, а также выполняют отбор проб и испытания качества получаемого продукта.

8.3.2 Для систем сжатого воздуха и газов в рамках квалификации функционирования следует выполнить:

- проверку работоспособности системы. При максимальном потреблении (устанавливается производителем ЛС) давление в системе распределения на протяжении 30 мин должно находиться в рамках рабочего диапазона и не опускаться ниже 6 бар;

- проверку чистоты системы распределения сжатого воздуха (газа). Системы распределения сжатого воздуха и газов после их монтажа должны быть сухими и чистыми: не содержать твердых частиц, масла и других загрязнений. Отсутствие загрязнений в системах сжатого воздуха проверяют пропусканием чистого фильтрованного воздуха (для газовых систем – чистого инертного газа). В рабочем диапазоне значений режимных параметров выполняют контроль примесей на входе (магистральный газопровод) и выходе из системы распределения (как минимум – в наиболее удаленных критических точках, расположенных на каждом этаже здания).

8.3.3 В рамках квалификации эксплуатации систем сжатого воздуха (газов) для подтверждения стабильности работы систем отбор и испытания проб выполняют во всех критических точках потребления. Отбор проб и испытания для каждой точки проводят не менее трех раз.

Для систем распределения сжатого газа из баллонов допускается уменьшенный отбор проб.

8.3.4 Качество воздуха (газа) в точках отбора должно соответствовать требованиям спецификации производителя ЛС.

8.3.5 Для систем получения чистого пара на этапе квалификации функционирования следует продемонстрировать работоспособность системы в рамках установленных рабочих режимов. При этом выполняют контроль качества пара (см. 5.3) и эксплуатационных параметров системы:

- температуры и давления питающей воды;
- температуры и давления греющего пара;
- температуры и давления чистого пара в точках потребления;
- периодичности разгрузки камеры испарителя;
- других режимных параметров.

8.3.6 В рамках квалификации эксплуатации отбор и испытания проб для определения чистоты пара (см. 5.3) проводят, как правило, в 3 этапа.

На 1-ом этапе каждую точку потребления проверяют один раз в неделю в течение двух недель (пока работа системы не стабилизируется и не будет завершена разработка СОП).

На 2-ом этапе выполняют ежедневный отбор проб из всех точек потребления в течение 2-4 недель (для подтверждения стабильности работы системы).

На 3-ем этапе продолжают отбор проб с целью учета и оценки сезонных влияний качества питающей воды на качество пара, при этом периодичность отбора определяют на основе анализа риска и результатов предыдущих этапов. Полученный режим отбора проб далее используют во время обычной работы после завершения квалификации.

8.3.7 В ходе квалификации для систем чистого пара, сжатого воздуха и газов следует удостовериться в наличии и полноте комплекта документации (СОП, инструкции, протоколы, журналы), относящейся к работе оборудования, профилактическому и внеплановому техническому обслуживанию, методам контроля, процедурам отбора и испытаний проб, процедурам очистки/стерилизации, подготовке персонала и др.

8.4 Отчет по квалификации

По результатам квалификации систем подготовки чистого пара, сжатого воздуха и газов должны быть составлены итоговые отчеты с оценкой полученных результатов. Результаты квалификации должны подтвердить стабильность работы системы и ее способность производить продукт (пар, сжатый воздух или газ), соответствующий спецификации.

Производитель ЛС руководствуется результатами квалификации при разработке (уточнении) программы мониторинга систем, процедур контроля изменений, а также периодичности повторной квалификации.

9 Мониторинг и контроль изменений

9.1 Общие положения

В процессе эксплуатации систем подготовки чистого пара, сжатого воздуха и газов, прошедших квалификацию, должен проводиться мониторинг (текущий контроль) с установленной частотой (периодичностью).

Мониторинг (текущий контроль) параметров работы систем, а также качества (чистоты) получаемого продукта выполняют в соответствии с программой. Программа мониторинга должна основываться на результатах квалификации и оценки риска с учетом назначения (области применения) продукта и включать, как минимум, следующее:

- 1) установление и обоснование всех параметров, подлежащих мониторингу;
- 2) обоснование методов контроля выбранных параметров и их описание (или ссылки на них);
- 3) выбор оборудования для проведения мониторинга, включая требования к его калибровке и (или) проверке, точности, техническому обслуживанию;
- 4) определение и обоснование выбранных точек мониторинга для конкретных параметров. Точки мониторинга должны быть определены с учетом их местоположения;
- 5) определение и обоснование критериев приемлемости результатов (пределов) мониторинга. Для контролируемого параметра может быть использован подход единого предела, требующего принятия мер или подход, включающий предел предупреждения и предел, требующий принятия мер (уровень тревоги и уровень действия). Минимальным требованием является установление для каждого параметра хотя бы предела, требующего принятия мер (уровня действия);
- 6) указания по действиям в случае превышения пределов;
- 7) частота мониторинга каждого параметра;
- 8) определение записей;
- 9) методы, в т.ч. статистические, для анализа данных мониторинга и выявления тенденций;
- 10) требования к отчетности;
- 11) порядок хранения данных.

9.2 Мониторинг систем чистого пара

Для систем чистого пара мониторингу, как правило, подлежат следующие параметры: уровень и температура питающей воды, температура и давление пара, качество и чистота пара (перегрев, сухость, pH, проводимость, содержание общего органического углерода, содержание бактериальных эндотоксинов).

9.3 Мониторинг систем сжатого воздуха и газов

Для систем сжатого воздуха и сжатых газов мониторингу, как правило, подлежат следующие параметры:

- давление;
- производительность;
- температура точки росы (относительная влажность);
- содержание частиц;
- содержание масел;
- содержание микроорганизмов.

Периодичность контроля рекомендуется устанавливать с учетом таких факторов, как сезонные изменения качества исходного воздуха (ежеквартально) или сроки проведения технического обслуживания [3]. Такой подход позволит установить наиболее вероятную причину появления загрязнений в случае их возникновения: действия обслуживающего персонала, изменения в системе

подготовки, сезонные колебания. Ежегодный контроль не дает адекватных данных для анализа тенденций и представляет систему только во время отбора проб.

Рекомендуемая периодичность мониторинга качества сжатого воздуха и газов приведена в таблице 5.

Таблица 5 – Рекомендуемая периодичность мониторинга систем подготовки сжатого воздуха и газов

| Показатель | Периодичность контроля |
|--|--|
| Содержание частиц | Каждые 3 месяца на основе чередования в специально оборудованной точке отбора проб на магистральном трубопроводе после блока фильтрации газов (после коалесцирующего фильтра) и в заранее определенных точках на горизонтальном участке трубопровода для каждого этажа |
| Относительная влажность (температура точки росы) | Непрерывный мониторинг с использованием встроенных приборов для определения относительной влажности (точки росы) после осушителя сжатого воздуха. При отсутствии встроенных приборов для определения относительной влажности (точки росы) – каждые 3 месяца в специально оборудованной точке отбора проб на магистральном трубопроводе после блока фильтрации газов (после коалесцирующего фильтра) |
| Содержание микроорганизмов | Каждые 3 месяца на основе чередования в специально оборудованной точке отбора проб на магистральном трубопроводе после блока фильтрации газов (после коалесцирующего фильтра) и в заранее определенных точках на горизонтальном участке трубопровода для каждого этажа |
| Содержание масел | При использовании в системе безмасляного компрессора – ежегодный отбор проб в специально оборудованной точке на магистральном трубопроводе после блока фильтрации газов (после коалесцирующего фильтра) и в заранее определенных точках на горизонтальном участке трубопровода для каждого этажа. Примечание – Если в точке на магистральном трубопроводе масло в паровой фазе не обнаружено, испытания на содержание масел в точках потребления допускается не проводить. При использовании в системе «масляного» компрессора максимальный интервал времени между отборами проб устанавливают равным интервалу замены коалесцирующего фильтра |

9.4 Контроль изменений

Любые изменения, предполагаемые для внесения в системы подготовки и распределения чистого пара, сжатого воздуха и газов, должны быть оценены с точки зрения риска. При проведении оценки риска также следует учитывать возможность накопления незначительных изменений со временем. В частности, должно быть рассмотрено следующее (не ограничиваясь этим):

- количество аварий, поломок, срок службы оборудования;
- периодичность и результаты профилактического обслуживания, а также соответствие заменяемого оборудования или деталей требованиям проекта;
- наличие подготовленного персонала и СОП.

Ряд изменений может потребовать проведения внеплановой квалификации:

- существенные изменения в системе подготовки и распределения (замена основного оборудования, увеличение производительности систем, в т.ч. подключение дополнительных точек потребления и др.);
- капитальный ремонт основного оборудования;
- длительные простои в работе;
- наличие негативных тенденций качества получаемого продукта.

В процедуре контроля изменений должна быть установлена четкая связь между незапланированным техническим обслуживанием и повторной квалификацией.

9.5 Повторная квалификация

В соответствии с ТКП 030 системы производства чистого пара, сжатого воздуха и газов должны быть оценены с соответствующей периодичностью, чтобы подтвердить, что они остаются в контролируемом состоянии.

Производитель ЛС самостоятельно определяет стратегию квалификации, включая проведение периодической реквалификации или применение подхода продолжающейся верификации процесса производства чистого пара, сжатого воздуха и газов. Следует учитывать возможность накопления небольших изменений в системах с течением времени и их влияние на качество продукта.

Периодические испытания для подтверждения соответствия системы подготовки чистого пара рекомендуется проводить не реже одного раза в два года [4].

10 Эксплуатация и техническое обслуживание систем

10.1 Системы получения чистого пара, сжатого воздуха и газа должны быть введены в эксплуатацию в соответствии с установленными требованиями. Должны быть предоставлены документальные подтверждения того, что система установлена и работает в соответствии с проектом.

10.2 На каждую эксплуатируемую систему должна быть разработана инструкция по эксплуатации и техническому обслуживанию. Объем и периодичность технического обслуживания устанавливаются на основе сведений, изложенных в паспортах (руководствах по эксплуатации) на отдельное оборудование, входящее в состав системы. При определении объема и периодичности технического обслуживания следует учитывать результаты оценки риска и требования промышленной безопасности согласно ТНПА.

10.3 Замену установленных фильтров следует проводить регулярно, руководствуясь при этом указаниями производителей фильтров. Использование перепада давления в качестве единичного показателя для замены фильтра не рекомендуется.

Примечание – Дифференциальное давление контролируется при известной скорости потока воздуха (газа). Начальный мониторинг эксплуатации системы должен включать в себя как минимум один цикл обслуживания для фильтров.

Для замены и испытаний целостности фильтров, установленных в точках потребления, должны быть разработаны документированные процедуры.

10.4 Оборудование должно содержаться в чистоте, чтобы облегчить раннее обнаружение любых утечек, в том числе путем визуального контроля.

10.5 Любые операции, выполняемые в автоматическом режиме, должны проверяться с установленной периодичностью, что особенно важно для оборудования, которое может влиять на характеристики качества продукта (например, автоматические клапана для слива конденсата и т.п.).

10.6 Испытания и осмотры оборудования, эксплуатируемого под давлением, должны выполняться с периодичностью, установленной в соответствующих нормативных правовых актах.

10.7 Перечни требуемых запасных частей и расходных материалов должны поддерживаться в актуальном состоянии. Для обеспечения бесперебойной работы системы следует иметь минимально необходимый запас запасных частей и расходных материалов.

10.8 Периодичность поверки (калибровки) контрольно-измерительных приборов (КИП) должна быть определена согласно требованиям производителя таких приборов. При этом следует учитывать особенности конкретной конструкции, надежность, функции и вероятные режимы неисправности КИП. Поставщики оборудования обычно могут предоставить рекомендации по методам поверки (калибровки) и периодичности ее проведения.

10.9 Любые операции, выполняемые в процессе технического обслуживания, не должны сопровождаться внесением загрязнений в систему. Операции, являющиеся с этой точки зрения критическими (например, замена КИП, датчиков, замена фильтров в магистрали и системе распределения и др.), должны быть определены заранее и подробно изложены в инструкции по эксплуатации системы или в отдельных документированных процедурах.

10.10 При эксплуатации систем должны регистрироваться требуемые технологические параметры, а также сведения о частоте продувок, аварийных остановках и запуске, замене фильтров и другие события, влияющие на работу системы или отдельного оборудования в ее составе.

10.11 Должны сохраняться записи о ходе эксплуатации, выполнении технического обслуживания и ремонта систем в соответствующих журналах.

10.12 Эксплуатация, обслуживание и ремонт систем должны выполняться обученным персоналом.

Библиография

- [1] Правила по обеспечению промышленной безопасности оборудования, работающего под избыточным давлением.
Утверждены постановлением Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь от 28.01.2016 г. №7
- [2] ISO 8573-1:2010 Сжатый воздух. Часть 1. Загрязнения и классы чистоты
Compressed air – Part 1: Contaminant and purity classes
Неофициальный перевод государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [3] ISPE Good Practice Guide: Process Gases, 2011
www.ispe.org
Руководство по эффективной практике. Технологические газы
Неофициальный перевод государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [4] Tim Latham. Clean Steam in the Pharmaceutical. – PDH Course K 109, <https://www.pdhonline.com/courses/k109/k109content.pdf>
Тим Латам. Чистый пар в фармацевтике
Неофициальный перевод государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [5] Государственная Фармакопея Республики Беларусь. Т.2 Контроль качества вспомогательных веществ и растительного лекарственного сырья/Под общ. ред. А.А.Шерякова – 2008.
- [6] Spirax Sarco, Inc. Clean and Pure Steam Systems Biopharmaceutical Industry Technical Reference Guide, 1st edition, 2010
Системы очищенного и чистого пара в биофармацевтической промышленности. Техническое справочное руководство, 1-е издание, 2010
Неофициальный перевод государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [7] EN 285:2015 Sterilization – Steam sterilizers – Large sterilizers. Section 21. Steam quality test.
Стерилизация. Паровые стерилизаторы. Большие стерилизаторы. Раздел 21. Испытания качества пара
Неофициальный перевод государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС»
Перевод с английского языка (en)
- [8] ГОСТ Р ИСО 8573-6-2005 Сжатый воздух. Часть 6. Методы контроля загрязнения газами
- [9] ГОСТ Р ИСО 8573-7-2005 Сжатый воздух. Часть 7. Метод контроля загрязнения жизнеспособными микроорганизмами